

# HIPERSENSIBILIDAD TRANSITORIA AL MASAJE DEL SENO CAROTIDEO EN HIPOGLUCEMIA REACTIVA.

Dr. Luis Ernesto González Sánchez\*

Dr. Hugo Villarroel Ábrego†

Dr. Nestor Caceres‡

Dr. Héctor Castaneda Cornejo °

## RESUMEN.

Se describe un caso de disautonomía en una paciente joven con presíncope repetitivo y sin cardiopatía estructural, síntoma causado por disfunción transiente del seno carotídeo inducida por hipoglicemia reactiva. Se describen los procedimientos del estudio de función autonómica. Después de tratamiento médico y en ausencia de hipoglicemia no fue posible inducir la disfunción previamente documentada. Se analizan los resultados de cinco sujetos control sometidos a idénticos procedimientos. Se procede, finalmente, a revisar la literatura más reciente sobre el tema.

PALABRAS CLAVE: *Disfunción autonómica, Seno carotídeo, hipoglicemia.*

---

\* Neurólogo-Neurofisiólogo del Instituto de Ciencias Neurológicas del El Salvador.

† Cardiólogo.

‡ Endocrinólogo

° Neurólogo. Director del Servicio de neurociencias de El Salvador

## INTRODUCCIÓN.

La glucoregulación sistémica esta controlada, entre otros centros, por osmorreceptores químicos. Los más importantes polisensores de este tipo están localizados a nivel extracraneal y el más relevante de ellos es el seno carotídeo. El rol de quimiorreceptor del seno carotídeo en la regulación sistémica de la glucosa ha sido propuesto por algunos autores<sup>1</sup>. Esta función es fundamental en estados patológicos como hiperosmolaridad, incremento de temperatura, hipoxia, hipercapnia, acidemia e hiperkalemia<sup>2</sup>. El vinculo autonómico de la participación del seno carotídeo en estados de hipoglucemia secundaria a hiperinsulinemia ha quedado manifiesto en estudios en animales<sup>3</sup>, pero el exacto mecanismo de cómo se ejecuta esta modulación es aun tema de debate, sobretodo en el aspecto de si esta acción es directa o indirecta<sup>4</sup>.

Los estados de hipoglucemia reactiva están relacionados con disfunción autonómica<sup>5</sup>. Sin embargo, la posibilidad de una disfunción transitoria del seno carotídeo en estados de hipoglucemia ha sido raramente descrita en humanos y existen pocos estudios que utilicen tecnología de fácil acceso. A continuación se describe un caso clínico en que se demuestra esta condición.

## MATERIALES Y MÉTODOS.

Habiéndose identificado un caso de hipersensibilidad transitoria del seno carotídeo durante hipoglicemia en una paciente de sexo femenino de 30 años, no diabética y sin enfermedades cardíacas, el equipo investigador decidió documentar el caso a profundidad y examinar además a 5 sujetos de control, sanos y asintomáticos: 1 hombre y 4 mujeres. Solo en la paciente ya citada el estudio se repitió 1 mes después.

### 1. Descripción del caso.

A. X. I., de sexo femenino y 30 años de edad, tenía dos años de historia de lipotimias y, más recientemente, un episodio de presíncope. A la paciente se le realizó evaluación cardiovascular clínica, que fue completamente normal. El electrocardiograma fue normal, del mismo modo que un ecocardiograma doppler color y un monitoreo Holter de 24 horas. Se descartaron hipotiroidismo e hipocortisolismo. Se decidió hacer un test de tolerancia a la glucosa (TTG) simultáneo a una batería de test neurofisiológicos. Los sujetos control fueron sometidos a idéntico protocolo.

#### 1.1. Estudio de glucosa e insulina.

La paciente no había tenido actividad física extrema en las 12 horas previas al estudio. No había tomado café, alcohol ni ningún tipo de medicaciones. El test inició a las 8:00 a.m. después de 30 minutos de reposo en decúbito dorsal y durante toda la prueba la sujeto permaneció en reposo absoluto. Se tomaron muestras de sangre venosa para medir niveles de glucosa e insulina plasmáticas en estado basal. Luego se administró una carga oral de 75 gramos de dextrosa en 300 mililitros de agua destilada. Se hicieron determinaciones de glucosa cada hora por 5 horas. Se midió además insulina en el momento en que se determinó hipoglicemia (insulina nadir). El análisis de glucosa se hizo con un glucoanalizador automatizado (Architect-C8000, Abbot). Para la determinación de la insulina plasmática las muestras fueron centrifugadas y analizadas inmediatamente con un equipo automático (Axyn, Abbot). Se preguntó por los síntomas relacionados a hipoglicemia según metodología ya descrita<sup>6</sup>. Se asignó puntaje a los síntomas desde 0 (ninguno) a 10 (síntoma severo):

- a) Neurógenos adrenérgicos (3 síntomas): palpitaciones, sacudidas o temblor, ansiedad;
- b) Neurógenos colinérgicos (3 síntomas): sudoración, hambre, hormigueo;
- c) Neuroglicopénicos; (6 síntomas): dificultad de pensamiento, confusión, cansancio/somnolencia, debilidad, calor, sensación de caer, mareo.

Se calculó además el índice glucosa/insulina o índice G/I<sup>7</sup>.

## 1.2. Estudio neurofisiológico.

En la misma locación en que se realizó el TTG se hizo un estudio de función autonómica (EFA) que inició a la tercera hora del TTG. Se consideraron las siguientes variables:

- a) Variabilidad del latido cardiaco, usando un electromiógrafo digital (Cadwell-Sierra II, versión 3.2.17, año 2000) con capacidad para capturar la señal del complejo QRS del electrocardiograma mediante electrodos precordiales de superficie. Se fija el primer potencial de QRS al inicio de la pantalla y se colocan automáticamente de esta forma al menos 20-30 trazos que contengan, en cada canal, al menos 2 potenciales QRS. El primer QRS de cada canal se sobrepone en forma perfecta al inicio de la pantalla en una posición correspondiente al 10% del total de barrido. El análisis de la variabilidad del latido cardiaco se realizó midiendo el intervalo R-R mas largo (R-Rl) y el siguiente mas corto (R-Rc) y se calcula el cociente R-Rl/R-Rc.
- b) Se midió la presión arterial (PA) de forma manual, con un

esfigmomanómetro de brazalete escuchado las fases de los ruidos de Korotkoff con estetoscopio.

- c) La actividad del electroencefalograma (EEG) fue estudiada con el mismo equipo de electromiografía ya mencionado y con electrodos de superficie colocados en la región cefálica en O1 y O2, con ojos cerrados.
- d) La oximetría de pulso se midió con equipo PALCO modelo 305<sup>a</sup>.
- e) Se aplicaron 6 pruebas autonómicas con metodología ya descrita<sup>8, 9, 10</sup>.
  - Respiración repetitiva a frecuencia 6 ciclos/minuto (AR-6);
  - Estudio de 100 latidos posteriores a bipedestación activa;
  - Maniobra de Valsalva;
  - Test isométrico con toma de PA cada minuto por 5 minutos;
  - Test de bipedestación activa con control de frecuencia cardíaca, presión arterial, EEG y oximetría cada minuto, por 10 minutos (ORTO).
  - Respuesta sudomotora simpático-cutánea (RSSC).

Mientras la paciente estaba de pie con los ojos cerrados, se practicó un masaje de seno carotídeo (MSC) unilateral durante 1 minuto, iniciando por el seno carotídeo derecho. Se valoraron síntomas, PA, frecuencia cardíaca y EEG.

## RESULTADOS.

TABLA I.

Cuadro sinóptico de resultados de los estudios de TTG y función autonómica.

VARIABLES			SUJETOS CONTROL					PACIENTE	
INICIALES			G-S	RMM	ING	GVA	A-C	A. X. I.	
SEXO			F	F	F	F	M	F	
EDAD (años)			33	29	40	30	31	30	
GLICEMIA (mg%)									
TTG H-0			84	84	86	91	93	TEST 1	TEST 2
								87	86
TTG H-1			76	87	94	149	123	67	-
TTG H-2			91	70	73	115	114	82	-
TTG H-3			68	84	52	102	80	50	-
TTG H-4			68	77	81	97	76	56	-
TTG H-5			80	81	85	65	81	71	-
INSULINA PLASMÁTICA (μU/ml)									
BASAL			7.7	4.9	3.5	9.5	5.0	7.8	7.9
NADIR			11.0	17.9	2.3	15.3	2.3	19.5	-
RELACIÓN GLUCOSA/INSULINA (REL G/I)									
BASAL			10.9	17.0	24.0	9.5	19.0	11.1	10.8
NADIR			6.1	4.3	22.0	4.2	33.0	2.56	-
PRUEBAS DE FUNCIÓN AUTONÓMICA									
AR-6			1.46	1.56	1.32	1.56	1.55	3.12	1.68
R-R BIPEDESTACIÓN			1.12	1.89	1.08	1.59	1.23	1.24	1.51
R-R VALSALVA			1.32	1.73	1.57	1.48	1.55	1.58	-
APREHENSIÓN MANO Δ PAS (mmHg)			+16	+22	+30	+22	+20	+22	-
ORTOSTATISMO Δ (mmHg)		PAS	+6	+6	-8	+2	+8	+8	-7
		PAD	+10	+6	0	+10	+10	+10	+10
MSC Δ (mmHg)	IZQ	PAS	-4	+6	-4	-10	+4	-40	-7
		PAD	0	-6	+10	-8	-4	-30	0
	DER	PAS	+6	0	0	+2	0	-26	+3
		PAD	0	+2	0	+8	-15	-30	0
RSSC	PALMA DER		P	P	P	P	P	P	P
	PLANTA IZQ		P	P	P	P	P	P	P
<p>TTG: Test de tolerancia a la glucosa  AR-6: Variabilidad R-R después de 6 respiraciones profundas  PAS: Presión arterial sistólica  PAD: Presión arterial diastólica  MSC: Masaje de seno carotídeo  RSSC: Respuesta sudomotora cutánea</p>									

La paciente de estudio presentó el nivel más bajo de cociente G/I (2.56) de todos los individuos estudiados. A la tercera hora del TTG su valor de glucosa fue 50 mg%, con niveles elevados de insulina (19.5  $\mu$ U/ml). En ese momento la paciente presentó síntomas adrenérgicos (palpitaciones, temblor, ansiedad) y colinérgicos (sudoración, hambre, hormigueo); la intensidad de los síntomas se detalla en la Figura 1. Durante el masaje de seno carotídeo hubo una reducción de la PA hasta alcanzar 70/60 mm Hg, con frecuencia cardíaca de 50/min (ver Tabla 1): la respuesta fue más acentuada en el seno carotídeo izquierdo. Hubo desorganización del electroencefalograma con actividad theta transitoria (Fig. 6) y presíncope (ambliopía y debilidad muscular). No hubo diaforesis, ni palpitaciones, ni se observó temblor que precedieran a la reacción hipotensiva o a la desincronización del EEG.

El estudio de la paciente hipoglicémica disautonómica fue repetido después de 1 mes de tratamiento con dieta fraccionada, acarbosa 50 mg antes de cada comida y fluoxetina 20 mg cada día. El segundo examen autonómico fue normal. La PAS basal era 24 mm Hg mayor que la medida en el primer estudio y la PAD era también superior en 20 mm Hg más. El EEG mostró en todo momento un ritmo alfa posterior, sin desincronización ni actividad theta. No hubo síncope ni presíncope.

En los sujetos sanos no se observaron valores de glucosa inferiores a 50 mg/dl. En ningún sujeto control sano hubo reacción neuroglicopénica durante las diferentes fases del estudio autonómico, aunque un sujeto control presentó un índice G/I de 4.5 de base. En este sujeto, al igual que en todos los demás controles sanos, los valores observados en las respuestas autonómicas parasimpáticas y simpáticas no escaparon de los rangos de la normalidad ya descritos.

## DISCUSION

La disfunción transitoria del seno carotídeo ha sido demostrada en animales de experimentación. En ratas, el seno carotídeo puede desgatillar actividad autonómica en estados de stress, hipoxia e hipercapnia, generando descargas aferentes que ocasionan una respuesta cardiorrespiratoria estereotipada, que puede ser hiperventilación o alteración del flujo sanguíneo, respuesta mediada por el sistema nervioso simpático. Esta respuesta autonómica puede ser de magnitud relacionada directamente con el gradiente de estímulo agresor<sup>6, 11</sup>. Más recientemente, Bin-Jaliah demostró una respuesta autonómica similar en estados de hipoglicemia en ratas con hiperinsulinemia<sup>12</sup>. En los estados de

hiperinsulinismo en humanos también se ha documentado disfunción autonómica<sup>13</sup>.

La hipoglicemia que ocurre en pacientes con diabetes mellitus tipos I y II en tratamiento con exceso de insulina (asociado a una deficiencia de la respuesta de glucagón) genera un defecto de contrarregulación de glucosa y una respuesta simpático-adrenal también defectuosa en que la hipoglicemia se presenta con síncope o presíncope, sin signos o síntomas de advertencia simpática<sup>10, 14, 15</sup>. Es conocido que los fármacos bloqueadores beta-adrenérgicos enmascaran los síntomas de la hipoglicemia. Nuestra paciente, con hiperinsulinemia relativa documentada, se mantenía asintomática a pesar de bipedestación y niveles de glucosa sanguínea de 50mg%: los síntomas parasimpáticos aparecieron bruscamente, con reacción cardio y vasodepresora exclusivamente cuando se estimularon los senos carotídeos.

Los síntomas neuroglucopénicos de hipoglicemia tienen dos orígenes posibles: la propia privación de glucosa cerebral y mecanismos neurógenos primarios<sup>16, 17</sup>. Los síntomas neurógenos primarios son primariamente autonómicos, atribuibles a la percepción conciente de cambios fisiológicos causados por descarga simpático-adrenal desgatillada por la hipoglicemia<sup>17</sup>. Estos síntomas son debidos a la activación de neuronas postganglionares simpáticas —que liberan catecolaminas— y/o a la activación de la medula adrenal. Esto se suma a otro complejo de síntomas secundarios a la liberación de acetilcolina en las terminales simpáticas cutáneas, respuesta mediada también por conexiones eferentes simpáticas postganglionares que, al final, ocasionan —entre otros síntomas— palpitaciones por taquicardia, temblor y diaforesis<sup>17</sup>. Las palpitaciones son ocasionadas en gran parte por contribución adrenomedular. Esto se desprende del hecho de que no son descritas en pacientes hipoglicémicos adrenalectomizados<sup>18</sup>. El temblor es originado por la descarga de husos de músculos agonistas y antagonistas activados por catecolaminas<sup>3, 19, 20</sup>. La diaforesis se debe a la activación colinérgica post sináptica simpática<sup>2, 21</sup>.

Estas respuestas motoras son típicas de la acción mediada por un neurotransmisor y no por una hormona, siendo que la adrenalina es más una hormona y la norepinefrina tiene más función de neurotransmisor<sup>22</sup>. La producción endógena de norepinefrina proviene, en reposo, en un 92-98%, del sistema nervioso simpático<sup>23, 24, 25</sup>, en contraste con una contribución del 30-45% de la medula adrenal en condiciones de estrés. Cuando un sujeto se pone de pie de forma activa, genera niveles mayores de norepinefrina que de adrenalina, aun en pacientes adrenalectomizados<sup>26</sup>, lo que indica un mayor aporte neural. En estados de hiperinsulinemia (aun con glucosa plasmática plana o constante) los niveles de norepinefrina (y no de epinefrina) se elevan<sup>27</sup>. En humanos sanos en estado euglicémico, los niveles plasmáticos de adrenalina

y norepinefrina no correlacionan con la postura de los sujetos, pero sí existe una alta correlación durante la hipoglicemia<sup>9</sup>. Estos datos sugieren una fuente dispar (médula adrenal y sistema nervioso simpático) de catecolaminas circulantes bajo condiciones de euglicemia y una fuente común (médula adrenal) en estados de hipoglicemia. De Rosa et al<sup>28</sup> estudió 4 pacientes adrenalectomizados (con tratamiento gluco y mineralocorticoide sustitutivo) y los comparó con 15 voluntarios sanos para examinar si el origen de los síntomas neurogénicos de hipoglicemia y las respuestas hemodinámicas son resultado de actividad neural versus adrenomedular. Para ello cuantifico los síntomas neuroglicopénicos<sup>17</sup>, la cinética de la norepinefrina y los cambios hemodinámicos durante la hiperinsulinemia euglicémica e hipoglicémica. Los síntomas autonómicos colinérgicos y adrenérgicos fueron más notables en los sujetos hiperinsulinémicos con hipoglicemia que en los euglicémicos e incluso que en el caso de los pacientes hipoglicémicos adrenalectomizados. Esto indica que la clínica se origina en forma predominante de una fuente neurógena autonómica.

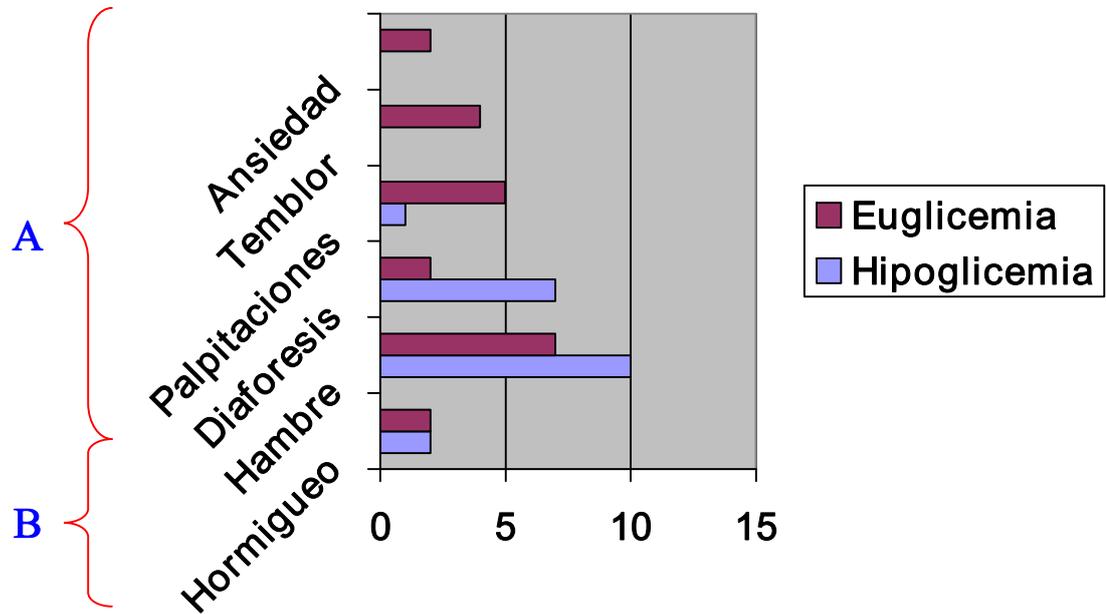
Adicionalmente, los cambios hemodinámicos son producto de activación adrenal en estados de hipoglicemia y no neurógenos. La respuesta hemodinámica a la hipoglicemia es una neta vasodilatación con incremento de la frecuencia cardíaca y presión de pulso (por incremento del volumen sistólico del ventrículo izquierdo), cambios atribuibles al incremento de la secreción adrenomedular. Esta reacción cronoinotrópica positiva limita la hipotensión por vasodilatación<sup>29</sup>.

Es decir que puede hipotetizarse que, en estado de hipoglicemia hiperinsulinémica existiría sobreactividad autonómica de predominio parasimpático, con componentes vasodepresores (arteriodilatación) y cardioinhibidores (bradicardia) contraponiéndose a los efectos adrenérgicos que ocasionan taquicardia, y vasoconstricción. De este modo, si el seno carotídeo actuara como un poderoso sensor del estado metabólico (y de hipoglicemia), una hipersensibilidad patológica podría agravarse con el masaje carotídeo. Por otra parte, la normalización de la respuesta autonómica ante masaje carotídeo en un momento en que la paciente tiene control metabólico (euglicémica) es evidencia de que el seno carotídeo puede disfuncionar de forma transitoria y reversible durante hipoglicemia, dato que no se observó en los sujetos sanos examinados con la misma técnica.

Detrás de estos resultados preliminares podría existir una relación causa efecto. Saltar a conclusiones definitivas sería prematuro, pero es factible plantear a partir de ellos una hipótesis de trabajo. Se justifica un estudio de mayores proporciones, con mayor número de casos y controles sanos.

Figura 1.

Síntomas neuroglucopénicos, paciente A. X. I.



A: Síntomas adrenérgicos

B: Síntomas colinérgicos

Figura 2.

EEG normal durante bipedestación activa prolongada.

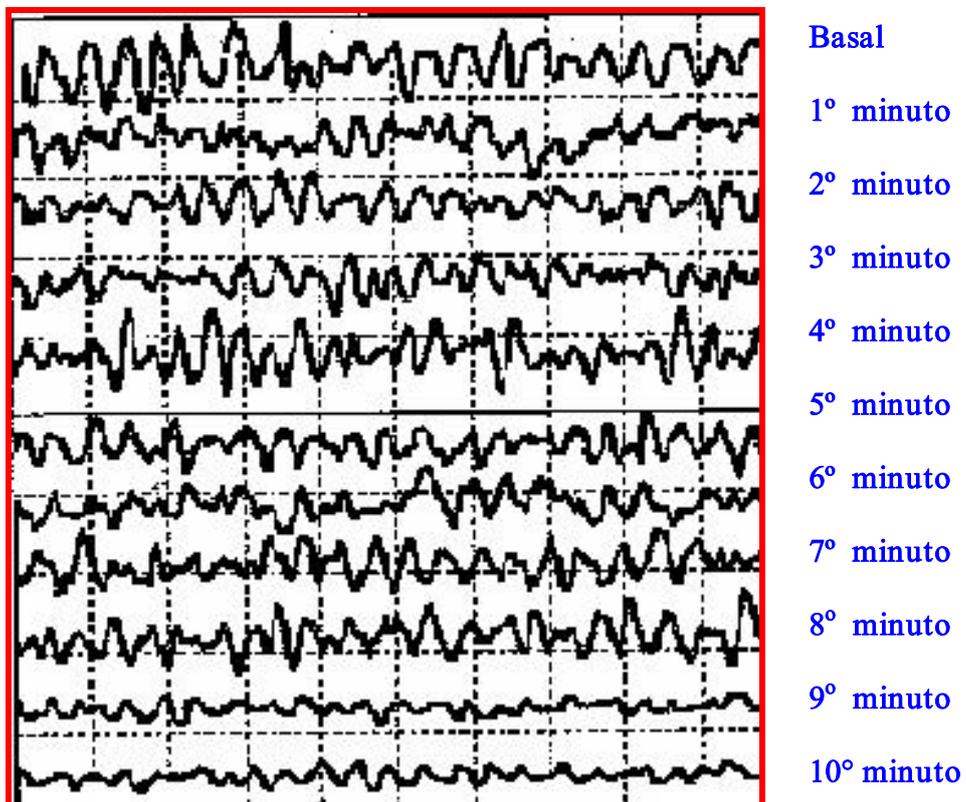


Figura 3.

Estudio de función autonómica. Variabilidad de R-R durante AR-6.

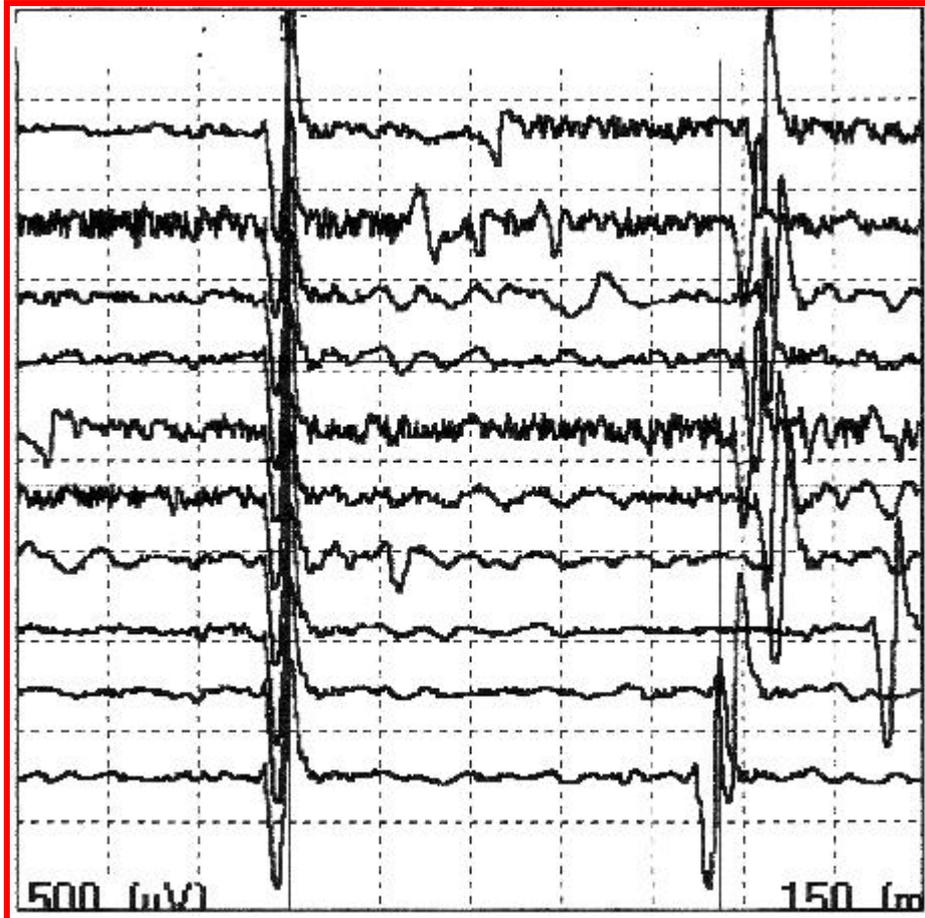


Figura 4.

Estudio de función autonómica. Variabilidad de R-R durante maniobra de Valsalva

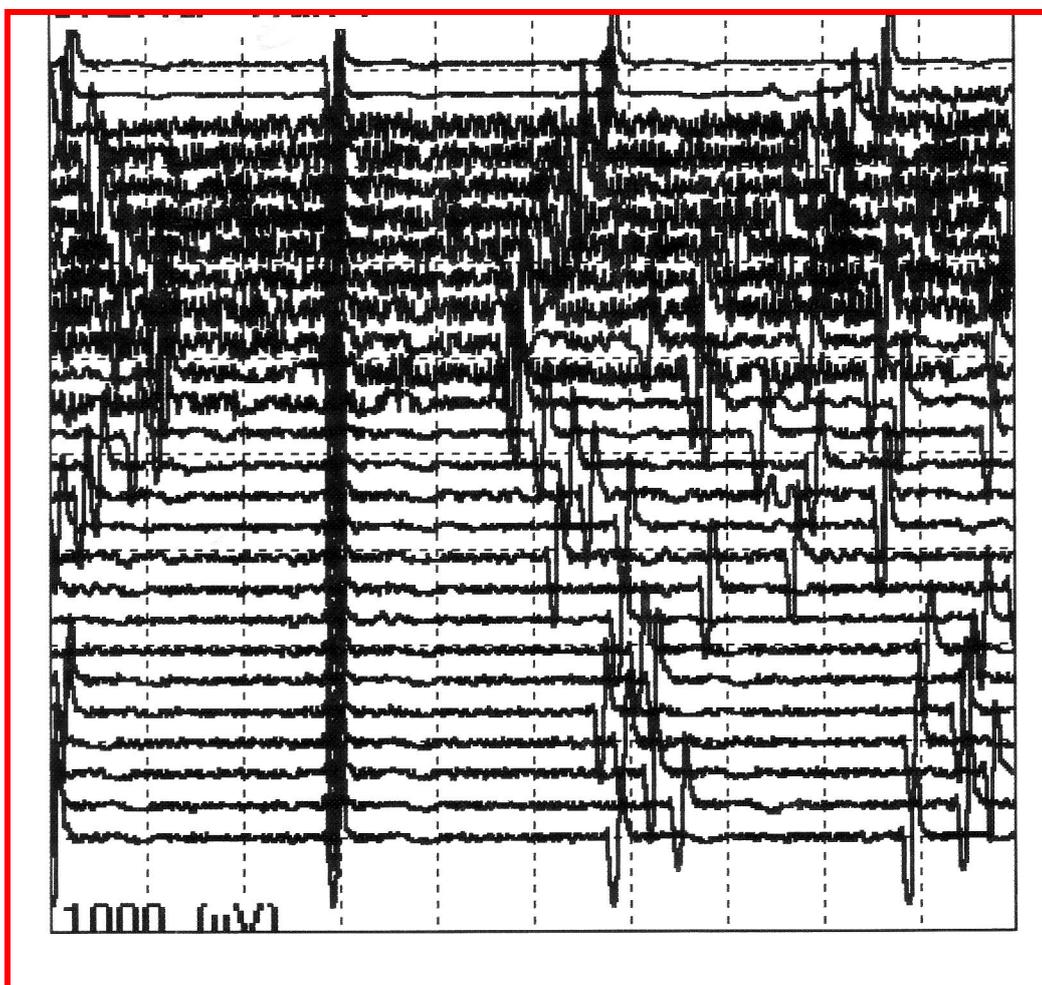


Figura 5.

Estudio de función autonómica. Variabilidad de R-R durante test de ortostatismo activo.

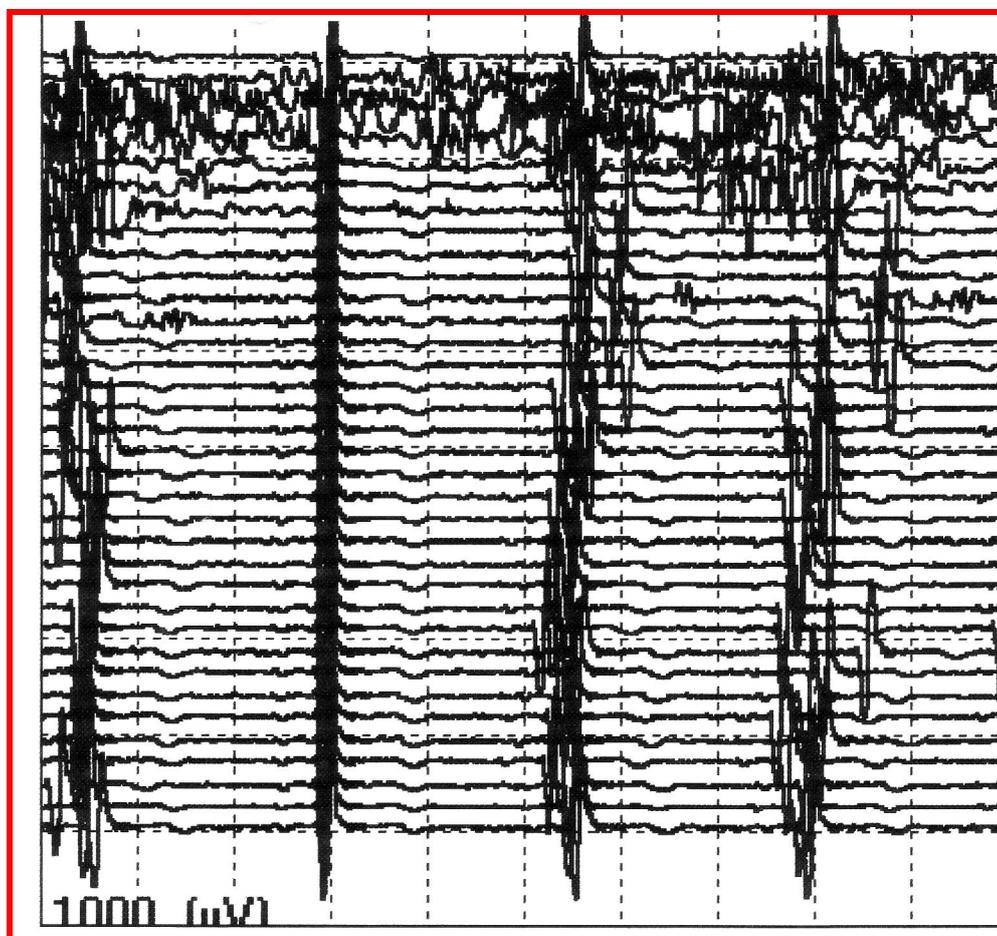
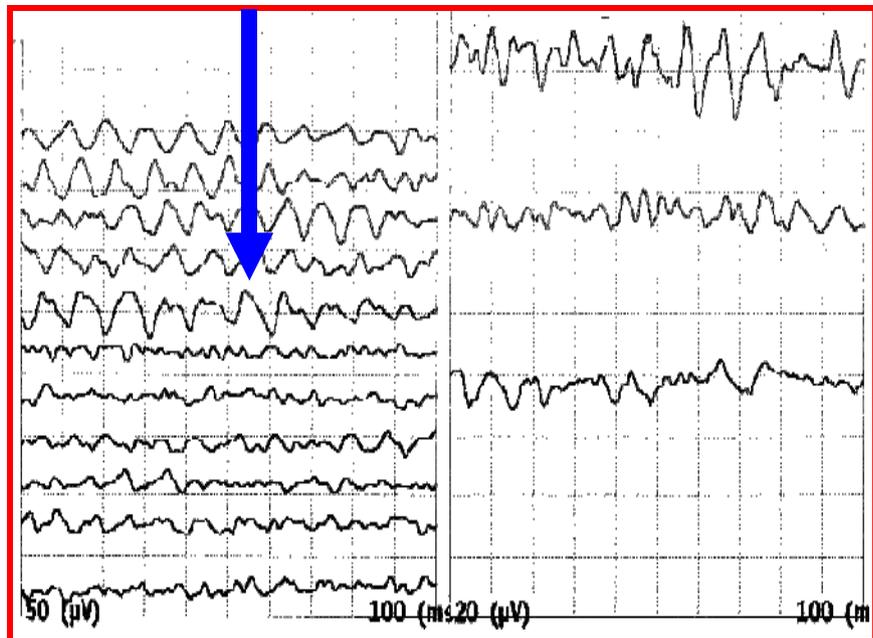


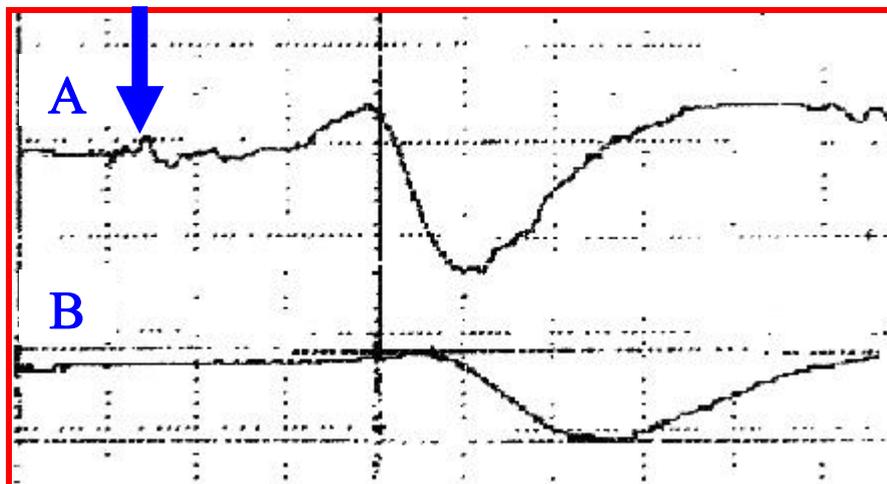
Figura 6.

Estudio de función autonómica. Ritmo theta en el EEG durante masaje del seno carotídeo izquierdo.



## Figura 7.

Estudio de función autonómica. Respuesta sudomotora normal.



Flecha: estímulo eléctrico en nervio mediano derecho a nivel de la muñeca.

A: Respuesta normal palma derecha.

B: respuesta normal planta izquierda.

## REFERENCIAS

1. Alvarez-Buylla R, de Alvarez-Buylla ER. Carotid sinus receptors participate in glucose homeostasis. *Respir Physiol* 1988;(72):347–359.
2. Chalmers TM, Keele CN. The nervous and chemical control of sweating. *Br J Dermatol* 1952;(64): 43–54.
3. Davis SN, Shavers C, Mosqueda-Garcia R, Costa F. Effects of differing antecedent hypoglycemia on subsequent counter regulation in normal humans. *Diabetes* 1997;(46): 1328–1335, 1997.
4. Alvarez-Buylla R, de Alvarez-Buylla ER. Changes in blood glucose concentration in the carotid body-sinus modify brain glucose retention. *Brain Res* 1994;(654):167–170.
5. Cahill GF Jr, Herrera MG, Morgan AP, Soeldner JS, Steinke J, Levy PL, Reichard GA Jr, Kipnis DM. Hormone-fuel interrelationships during fasting. *J Clin Invest* 1966;(45): 1751–1769.
6. Marshall JM. Peripheral chemoreceptors and cardiovascular regulation. *Physiol Rev* 1994;(74):543–593.
7. McAuley KA, Williams SM, Mann JI, Walker RJ, Lewis-Barned NJ, Temple LA, Duncan AW. Diagnosing insulin resistance in the general population. *Diabetes Care* 2001;(24):460-464.
8. Cryer PE. Isotope derivative measurements of plasma norepinephrine and epinephrine in man. *Diabetes* 1976;(25): 1071–1082.
9. Cryer PE. Diseases of the sympathochromaffin system. In: *Endocrinology and Metabolism* (4th ed.), edited by Felig P and Frohman LA. New York: McGraw-Hill, 2001, p. 533.
10. Dagogo-Jack SE, Craft S, Cryer PE. Hypoglycemia-associated autonomic failure in insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1993;(91): 819–828.
11. Critchley JA, Ellis P, Ungar A. The reflex release of adrenaline and noradrenaline from the adrenal glands of cats and dogs. *J Physiol* 1980; 298, 71–78.
12. Bin-Jaliah, PD Maskell, P Kumar. Indirect sensing of insulin-induced hypoglycaemia by the carotid body in the rat. *J Physiol*. 2004 Apr 1;556(Pt 1):255-66.
13. Brown RT, Polinsky RJ, Lee GK, Deeter JA. Insulin-induced hypotension and neurogenic orthostatic hypotension. *Neurology*. 1986 Oct;36(10):1402-6.
14. Cryer PE. Hypoglycaemia. The limiting factor in the glycaemic management of type I and type II diabetes. *Diabetología* 2002; (45): 937–948.
15. Greenfield ADM, Whitney RJ, Mowbray JF. Methods for the investigation of peripheral blood flow. *Br Med Bull* 1963;(19): 101–109, 1963.
16. Deary IJ, Hepburn DA, MacLeod KM, Frier BM. Partitioning the symptoms of hypoglycaemia using multi-sample confirmatory factor analysis. *Diabetologia* 1993;(36): 771–777.
17. Towler DA, Havlin CE, Craft S, Cryer PE. Mechanism of awareness of hypoglycemia: perception of neurogenic (predominantly cholinergic) rather than neuroglycopenic symptoms. *Diabetes* 1993;(42): 1791–1798, 1993.
18. French EB, Kilpatrick R. The role of adrenalin in hypoglycaemic reactions in man. *Clin Sci (Colch)* 1955;(14): 639–651.
19. Fagius J. Sympathetic nerve activity in metabolic control—some basic concepts. *Acta Physiol Scand* 2003;(177): 337–343.

20. Hoffman RP, Sinkey CA, Anderson EA. Hypoglycemia increases muscle sympathetic nerve activity in IDDM and control subjects. *Diabetes Care* 1994;(17): 673–680.
21. Heller SR, Macdonald IA. Physiological disturbances in hypoglycemia. Effect on subjective awareness. *Clin Sci (Colch)* 1991;(81): 1–9.
22. Silverberg AB, Shah SD, Haymond MW, Cryer PE. Norepinephrine: hormone and neurotransmitter in man. *Am J Physiol Endocrinol Metab Gastrointest Physiol* 1978;(234): E252–E256.
23. Brown MJ, Jenner DA, Allison DJ, Dollery CT. Variations in individual organ release of noradrenaline measured by an improved radioenzymatic technique: limitations of peripheral venous measurements in the assessment of sympathetic nervous activity. *Clin Sci (Colch)* 1981;(61): 585–590.
24. Hoeldtke RD, Cilmi KM, Reichard J, Boden G, Owen OE. Assessment of norepinephrine secretion and production. *J Lab Clin Med* 1983;(01): 772–782.
25. Planz G. Adrenaline and noradrenaline concentration in blood of suprarenal and renal vein of man with normal blood pressure and with essential hypertension. *Klin Wochenschr* 1978;(56): 1109–1112.
26. Shah SD, Tse TF, Clutter WE, Cryer PE. The human sympathochromaffin system. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1984;(247): E380–E384.
27. Paramore DS, Fanelli CG, Shah SD, Cryer PE. Forearm norepinephrine spillover during standing, hyperinsulinemia and hypoglycemia. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1998;(275): E872–E881.
28. DeRosa MA, Cryer PE. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;(287): E32–E41.
29. Hilsted J. Cardiovascular changes during hypoglycaemia. *Clin Physiol* 1993;(13):1–10.

30.