

건강한 성인에서 시각적 되먹임 훈련이 감각운동결절의 뮤-리듬에 미치는 즉각적인 효과

김수복 · 이언석[†]

순천향대학교 일반대학원 소프트웨어융합학과, ¹순천향대학교 의료과학대학 의료IT공학과

Immediate Effect on Mu-rhythm of Somatosensory Cortex using Visual Feedback Training in Healthy Adults

Su-Bok Kim, PT, MS · On-Seok Lee, PhD[†]

Department of Software Convergence, Graduate School, Soonchunhyang University

¹Department of Medical IT Engineering, College of Medical Sciences, Soonchunhyang University

Received: April 27 2023 / Revised: May 9 2023 / Accepted: July 10 2023

© 2023 J Korean Soc Phys Med

| Abstract |

PURPOSE: A visual feedback method was proposed to induce brain stimulation in a stroke patient, and among them, there was a treatment using a mirror. On the other hand, mirror therapy focuses only on the functional changes in body movements, and analysis of neurophysiological mechanisms of brain activity is lacking. In addition, studies on evaluating the activity and response generated in specific brain regions during visual feedback training using mirrors are insufficient.

METHODS: Fifteen healthy adults (male: 10, female: 5, Years: 23.33 ± 1.23), who were right-handed were recruited. By attaching the C3, Cz, and C4 channels in the sensorimotor

cortex using an electroencephalogram, training was performed under the conditions without mirror-based visual feedback (No-condition) and with visual feedback (Tasks-condition). At this time, the immediate activity of the mu-rhythm in response to training was separated and evaluated.

RESULTS: The tasks-condition of C3, Cz, and C4 channels activated the relative mu-rhythm rather than the no-condition, and all showed significant differences ($p < .05$). In addition, in all channels at the start time, the tasks-condition was more active than the no-condition ($p < .05$). The activity of the cortical response was higher in the tasks-condition than in the no-condition ($p < .05$).

CONCLUSION: The mu-rhythm activity can be evaluated objectively when visual feedback using a mirror is applied to healthy subjects, and a basic analysis protocol is proposed.

Key Words: Action observation, Mirror therapy, Somatosensory cortex

[†]Corresponding Author : On-Seok Lee
leeos@sch.ac.kr, <http://orcid.org/0000-0002-4632-5084>

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

I. 서론

뇌졸중은 뇌혈관의 국소적인 손상에 의해 뇌세포가 사멸되는 의학적인 상태를 말하며 일상생활의 막대한 영향을 끼치게 되는 중추신경계질환이다[1]. 또한, 생존자 중 80%는 편마비로 이어지게 되며 수의적인 운동 기능이 상실해 신체 불균형 및 일상생활활동에 많은 어려움이 발생한다[2]. 뇌졸중 후 재활치료는 마비된 팔다리에 초점을 맞춘 능동적이고 반복적인 움직임을 통한 기능적 증진을 하게 된다[3,4]. 특히, 손상된 부위를 자극시켜 뇌 구조의 구조적인 변화를 통해 신체 기능을 변화시키는 것이 중요하다. 뇌졸중 환자의 기능적 능력은 하지보다 상지 회복이 어려워, 집중적인 재활훈련을 통한 운동 및 감각 입력으로 신경가소성을 개선시킬 수 있는 다감각 통합 기술을 통해 운동 회복을 촉진하는 효과적인 전략으로 제안되고 있다[5]. 즉, 신경가소성을 증진시키는 것은 뇌병변 이후 학습 또는 기억 등을 담당하는 대뇌 기능의 회복에 매우 중요하다[6]. 따라서 재활치료는 뇌 손상 후 뇌가 재구성되는 능력을 유도시키는 것이 중요하며 환경적 또는 훈련을 통한 뇌기능의 활성화로 신경세포를 자극해 연결을 증가시킬 수 있다[7]. 뇌졸중 환자를 비접촉으로 뇌 자극을 유도시킬 수 있는 방법으로는 시각적 되먹임이 있으며, 그 중 거울을 이용한 치료가 있다[8]. 비마비측의 움직임을 거울을 통해서만 보게 하여 마비측이 실제로 움직이고 있다는 시각적 착각을 유도시켜, 거울신경시스템의 자극 촉진이 가능하다[9]. 거울치료를 이용한 연구로는 객체 인식 기술을 이용한 증강현실 훈련[10], 트레드밀을 이용한 보행훈련[11], 과제를 이용한 훈련 등으로 뇌졸중 환자에게 적용하고 있다[12]. 즉, 거울치료는 시청각 감각정보를 뇌에 전달시켜 시각적 피드백을 통한 감각운동영역의 자극으로 인지치료가 가능한 도구이다. 또한, 이것은 다감각 입력을 유도하는 효과적인 전략으로 기능적인 움직임을 증가시킬 수 있다[13]. 그러나, 거울치료를 통한 분석으로는 신체 움직임의 기능적 변화에만 초점이 맞춰져 있다[14].

이를 해결하고자, 비침습도구인 뇌파를 이용하여 거울치료를 통한 뇌활성도를 평가하고 있다. 뇌파는 뇌의

전기적인 활동을 전극에 의해 비침습적으로 측정하는 신호이며, 뇌의 기능을 간단한 방법으로 측정이 가능하다. 환경에 제약이 거의 없으며 시간분해능이 좋은 장점을 가지고 있어 즉각적으로 신경생리학적 반응에 분석이 가능하다. 뇌파를 이용한 시각적 되먹임 평가에서 감각운동영역에 거울신경시스템이 활성화가 되는 것이 특징으로 알파파(8-12 Hz) 분석이 많이 진행되고 있다[15]. 또한, 알파파와 같은 주파수를 가진 뮤-리듬을 통해 뇌파 분석 시 감각운동영역의 뇌활성도를 평가하고 있다. 그러나, 기존 시각적 되먹임 훈련을 통한 뇌파 분석은 전체적인 뮤-리듬의 활성화도의 메커니즘 분석만 진행되고 있었으며, 특정 구간에 추출되는 신호 및 반응의 평가 연구는 미흡하다. 따라서, 본 연구의 목적은 건강한 성인의 대상으로 뇌파를 이용한 시각적 되먹임 훈련으로 감각운동영역의 특정 구간을 뮤-리듬의 즉각적인 효과를 객관적으로 평가하여 물리치료 분야의 기초 분석 프로토콜을 제안하고자 한다.

II. 연구방법

1. 연구대상자

본 연구는 헬싱키 선언의 윤리적 원칙에 따라 순천향대학교 인간대상윤리위원회의 승인을 받았다(1040875-202202-SB-031). 충청남도 아산시에 소재한 S대에 재학 중인 건강한 20대 성인을 15명(23.33세 ± 1.23)을 모집하였으며, 우세손이 오른손잡이(남자:10명, 여자:5명)의 대상으로 선정하였다. 모든 대상자들은 연구의 목적 및 방법을 자세하게 설명하였고, 서면으로 동의서를 작성하였다.

2. 실험방법

1) 시각적 되먹임 조건

모든 대상자는 뇌파 측정 동안 거울에 비춰지는 행동만을 응시하며, 눈 깜박임 및 불필요한 움직임을 자제할 것을 사전에 지시하였다. 본 연구는 시각적 되먹임이 없는 조건(No-condition)과 시각적 되먹임이 있는 과제 조건(Tasks-condition)으로 진행하였다. 즉, 모든 대상자

는 일상생활에 쓰이는 컵을 잡는 과제를 지시하여 거울을 통한 시각적 되먹임의 뇌파 신호를 획득하였다. 이때, 시각적 되먹임 조건은 순서에 의한 효과를 배제하기 위해 대상자들은 무작위로 조건들을 무선배치 하였다.

2) 뇌파측정(Electroencephalogram, EEG)

모든 대상자들은 EEG(Quick-20 system, Cognionics, USA)을 착용하였다. 모든 대상자는 3회 연습을 하였고, 이후 10분 동안 편안한 휴식 후 안정된 뇌 파동이 지속될 때 측정하였으며, 10분 간격으로 총 3번 측정하였다. 측정 시간은 1분이며, 노이즈 제거를 위해 0-10초와 50-60초 구간은 제외하였고 11-49초만을 획득하였다.

본 연구는 감각운동결질에 위치한 채널 C3, Cz, C4만을 부착하여 알파(8-13 Hz)영역만을 분석하였다. 알파 영역에 존재하는 뮤-리듬은 감각운동결질의 흥분 및 억제제가 기록이 가능한 부위이며, 안정 시에 활성화 및 행동 관찰 시 감소 또는 비동기화가 발생하게 된다 [16,17]. 즉, 뮤-리듬은 자발적으로 생성되는 전기생리학적 신호이며, 행동 관찰 시 억제(뮤-리듬 억제)되는 것이 큰 특징으로 거울신경시스템의 활성 지표로 많이 사용되고 있다[18].

본 연구는 국제적인 10-20 전극시스템에 따라 채널을 부착하였다. 획득한 EEG 신호는 MATLAB 2021a (MathWorks, Inc., Natick, MA, USA)으로 진행하였다. 모든 EEG의 기본 측정으로 신호 샘플링은 1000 Hz, 전극 저항은 5 k Ω 미만, 그리고 대역 통과는 8-12 Hz로 설정하였다.

뮤-리듬 억제는 시각적 되먹임 훈련 시 즉각적인 분석이 가능한 방법으로 제안되고 있다[19]. 본 연구는 획득한 파워스펙트럼을 통해 진폭을 제공하여 절대파워로 변환한 값을 산출해 상대 뮤-리듬 값을 획득하였다. 즉, 상대 뮤-리듬은 측정 당시 두피 긴장, 상태, 두께에 따른 전기저항의 차이 등을 최소화하기 위해 개인마다 가진 편차를 줄이는 방법으로 제안되고 있다[20,21]. 상대-뮤리듬의 특정 구간의 활성도 평가를 위해 3가지 (움직임 이전, Before; 움직임 시작, Start; 움직임 이후, After)시간을 분리하였다[15].

본 연구는 획득한 상대-뮤리듬을 통해 걸질 반응도

분석이 가능한 편측화 분석을 진행하였다. 일차운동영역인 C3(대뇌 왼쪽)와 C4(대뇌 오른쪽)채널이며, 수치값이 음수(-)이면 우세영역의 활성 및 양수(+)이면 비우세 영역이 걸질 반응도의 활성화를 의미한다[22,23]. 즉, 시각적 되먹임이 있는 과제 조건 시 거울에 비춰지는 부위(비우세 영역)의 활성도 검증이 가능하다.

3) 자료분석

모든 통계적인 분석은 SPSS 25.0 version(IBM, USA)을 사용하였다. 샤피로 윌크(Shapiro-Wilk test) 검정을 이용하여 정규성을 만족하지 않아 비모수 검정으로 수행하였다. 시각적 되먹임 조건들의 상대-뮤리듬 비교, 시각적 되먹임 조건들의 상대-뮤리듬 구간 분리 비교, 걸질 활성도 비교를 위해 윌콕슨 부호순위 검정(Wilcoxon signed-rank test)을 시행하였다. 모든 통계적인 유의 확률은 $p < .05$ 수준으로 설정하였다.

III. 연구결과

1. 상대-뮤리듬(μV) 비교

C3 채널의 시각적 되먹임이 있는 과제 조건이 시각적 되먹임이 없는 조건 보다 상대-뮤리듬이 활성화가 되었으며, 유의하게 높았다($p < .05$). Cz 채널에서도 시각적 되먹임이 있는 과제 조건의 상대-뮤리듬이 시각적 되먹임이 없는 조건 보다 활성화가 되었으며, 유의하게 높았다($p < .05$). 게다가, C4 채널의 상대-뮤리듬 결과에서도 시각적 되먹임이 있는 과제 조건이 시각적 되먹임이 없는 조건 보다 활성화가 되었으며, 유의하게 높았다($p < .05$)(Table 1).

Table 1. Relative mu-rhythm(μV)(N = 15)

Channels (μV)	C3	Cz	C4
No-condition	0.06 \pm 0.03 ^a	0.07 \pm 0.03	0.07 \pm 0.02
Tasks-condition	0.10 \pm 0.02	0.11 \pm 0.03	0.11 \pm 0.02
Z	-3.480	-3.124	-3.067
p	0.001*	0.002*	0.002*

^aMean \pm standard deviation

* $p < .05$

Table 2. Separation of time of relative mu-rhythms(%) (N = 15)

Channels (%)	Time	No-condition	Tasks-condition	Z	p
C3	Before	3.62 ± 1.26 ^a	4.23 ± 1.05	-1.816	.069
	Start	7.55 ± 2.63	16.05 ± 4.00	-3.407	.001*
	After	3.93 ± 1.37	4.76 ± 1.19	-2.158	.031*
Cz	Before	3.99 ± 1.49	4.31 ± 1.09	-.682	.496
	Start	9.89 ± 3.69	15.84 ± 4.02	-3.407	.001*
	After	4.25 ± 1.59	5.19 ± 1.32	-2.158	.031*
C4	Before	4.26 ± 1.34	4.55 ± 0.93	-1.193	.223
	Start	10.59 ± 3.32	17.26 ± 3.53	-3.351	.001*
	After	4.56 ± 1.43	5.39 ± 1.10	-2.045	.041*

^aMean ± standard deviation

*p < .05

Table 3. Cortex response in visual feedback conditions(μV) (N = 15)

Conditions (μV)	No-condition	Tasks-condition	Z	P
Cortex response	-0.10 ± 0.09 ^a	0.01 ± 0.07	-2.556	.011*

^aMean ± standard deviation

*p < .05

2. 상대-뮤리듬(%)의 3가지 구간 분리

시각적 되먹임이 없는 조건보다 시각적 되먹임이 있는 과제 조건의 움직임 이전 시간에서 높았으나 유의한 차이는 없었다. 그러나, 움직임 시작 시간에서 모든 채널의 시각적 되먹임이 있는 과제 조건이 시각적 되먹임이 없는 조건 보다 유의하게 높았다($p < .05$). 움직임 이후 시간의 모든 채널에서도 시각적 되먹임이 있는 과제 조건이 시각적 되먹임이 없는 조건 보다 유의하게 높았다 ($p < .05$)(Table 2).

3. 결질 반응도 분석

시각적 되먹임이 있는 과제 조건이 시각적 되먹임이 없는 조건 보다 결질 반응도가 활성화가 되었으며 유의하게 낮았다($p < .05$)(Table 3).

IV. 고찰

실제 재활환경에서도 신경학적 손상을 가진 대상자

에게 거울치료 중재가 진행되고 있으며, 과제 전략은 인지 기능 증진에 적합한 중재 방법으로 대뇌피질의 활성화도 향상 및 혈류량의 증가에 도움을 주는 방법이다 [24,25]. 거울에 의한 행동 관찰 시 뮤리듬 억제와 거울 신경시스템 활성화가 이루어진다고 보고하였다[26]. 본 연구에서도 뮤리듬 분석에 용이한 C3, Cz, C4 채널을 통해 시각적 되먹임 훈련을 적용하였다. 즉, 시각적 되먹임을 통한 운동감각영역의 자극은 거울신경시스템의 촉진을 시킬 수 있는 연구가 가능하다.

움직임 시작 이전에서 시각적 되먹임이 없는 조건(No-condition)과 시각적 되먹임이 있는 과제 조건(Tasks-condition)의 모든 채널이 유의한 차이가 없었다. 이러한 이유는 움직임이 진행되기 직전에는 뮤리듬에서 행동 관찰이 진행되지 않아 감각운동결질의 활성화가 이루어 지지 않았을 것이라 사료된다. 그러나, 움직임 시작에서 시각적 되먹임이 있는 과제 조건이 시각적 되먹임이 없는 조건 보다 감각운동결질의 활성화가 되었으며, 움직임 이후에서도 시각적 되먹임이 있는 과제

조건이 시각적 되먹임이 없는 조건 보다 뮤-리듬의 유의한 차이가 있었다.

시각적 되먹임 반응에서 발생하는 걸질 자극을 높여 운동 수행의 집중력을 발휘하여 기능적 회복이 될 수 있다고 제시하였다[27,28]. 또한, Wang 등[29]은 건강한 대상에게 거울을 이용한 시각적 되먹임 훈련 시, 대뇌 걸질의 활성도를 시각화를 통해 증명하였고, Deconinck 등[30]은 시각적 되먹임을 통한 인지 경험을 감안할 때, 움직임 이후에서 뮤-리듬의 예상 주의력을 통한 활성화가 진행된다고 제시하였다.

본 연구에서도 건강한 대상자는 운동 및 감각 경로가 손상되지 않아 거울을 통한 행동 관찰에서 인지 반응이 활발하게 발생되었으며, 걸질 반응도에서도 시각적 되먹임이 있는 과제 조건의 감각운동결질에서 활성화가 되어 이전 결과들과 일치하였다[29,30]. 이는, 행동을 보여주는 것만으로 걸질 활동이 크게 증가 할 수 있다는 의미이며, 본 연구에서도 움직이지 않는 부위의 감각운동영역의 거울신경시스템 활성화가 되는 것을 확인하였다.

그러나, 뇌파를 이용한 연구는 시각적 되먹임의 생리학적인 분석은 개인의 당일 컨디션에 의해 역치 값이 다를 수 있는 많은 변수들이 존재하게 된다[19]. 본 연구도 개인적 특징들을 고려하였을 때, 편차들이 존재하는 것을 확인하였다. 즉, 시각적 되먹임 훈련에서 감각처리양상들의 특징들을 단기간에 파악하는 것에 많은 채널과 대상자들을 추가 모집하여 독립적인 조건을 통해 후속 연구가 필요할 것이다.

V. 결론

본 연구는 특정 구간의 분석을 통해 시각적 되먹임이 있는 과제 조건이 뮤-리듬이 증가되었다. 또한, 과제 조건을 적용하는 것이 걸질 반응도 활성화 되었다. 따라서, 뇌졸중 후 환자에게 거울을 이용한 시각적 되먹임 훈련 적용 시, 특정 영역의 즉각적인 활성화를 통한 생리학적 데이터는 병변이 있는 뇌를 다시 연결시키는 신경가소성의 메커니즘 연구에 근거가 될 것이며, 손상된 영역을 재사용하게 만들어주는 운동학적 평가에 도움이 될 수 있을 것으로 기대된다.

Acknowledgements

이 연구는 순천향대학교 교내 학술연구비지원과 정부(교육부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업(NO. 2021R1A6A3A13045159) 및 4단계 BK21 사업에 의하여 지원되었음(NO.5199990914048).

References

- [1] Silva SM, Corrêa JCF, Pereira GS, et al. Social participation following a stroke: an assessment in accordance with the international classification of functioning. *Disabil Rehabil.* 2019;41(8):879-86.
- [2] Lang CE, Bland MD, Bailey RR, et al. Assessment of upper extremity impairment, function, and activity after stroke: foundations for clinical decision making. *J Hand Ther.* 2013;26(2):104-15.
- [3] Wolf SL, Winstein CJ, Miller JP, et al. Effect of constraint-induced movement therapy on upper extremity function 3 to 9 months after stroke: The EXCITE randomized clinical trial. *JAMA.* 2006; 296(17):2095-104.
- [4] Kopp B, Kunkel A, Münickel W, et al. Plasticity in the motor system related to therapy-induced improvement of movement after stroke. *Neuroreport.* 1999;10(4): 807-10.
- [5] Wang ZR, Wang P, Xing L, et al. Leap Motion-based virtual reality training for improving motor functional recovery of upper limbs and neural reorganization in subacute stroke patients. *Neural Regen Res.* 2017;12(11): 1823-31.
- [6] Krakauer JW. Motor learning: its relevance to stroke recovery and neurorehabilitation. *Curr Opin Neurol.* 2006;19(1):84-90.
- [7] Demarin V, MOROVIĆ S. Neuroplasticity. *Period Biol.* 2014;116(2):209-11.
- [8] Lin CW, Kuo LC, Lin YC, et al. Development and testing of a virtual reality mirror therapy system for the sensorimotor performance of upper extremity: A pilot

- randomized controlled trial. *IEEE Access*. 2021;9:14725-34.
- [9] Gonzalez SJ, Soto CR, Rodriguez FP, et al. Effects of home-based mirror therapy and cognitive therapeutic exercise on the improvement of the upper extremity functions in patients with severe hemiparesis after a stroke: A protocol for a pilot randomised clinical trial. *BMJ open*. 2020;10(9):e035768.
- [10] Choi HS, Won SS, Dae HB. Mirror therapy using gesture recognition for upper limb function, neck discomfort, and quality of life after chronic stroke: a single-blind randomized controlled trial. *Med Sci Monit*. 2019;25:3271-8.
- [11] Broderick P, Horgan F, Blake C, et al. Mirror therapy and treadmill training for patients with chronic stroke: a pilot randomized controlled trial. *Top Stroke Rehabil*. 2019;26(3):163-72.
- [12] Madhoun HY, Tan B, Feng Y, et al. Task-based mirror therapy enhances the upper limb motor function in subacute stroke patients: a randomized control trial. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2020;56(3):265-71.
- [13] Zhang X, Zhang Y, Liu Y, et al. Effectiveness of mirror therapy on upper limb function, activities of daily living, and depression in post-stroke depression patients. *Turk J Phys Med Rehabil*. 2021;67(3):365-9.
- [14] Hoermann S, dos Santos LF, Morkisch N, et al. Computerised mirror therapy with augmented reflection technology for early stroke rehabilitation: clinical feasibility and integration as an adjunct therapy. *Disabil Rehabil*. 2017;39(15):1503-14.
- [15] Lee HM, Li PC, Fan SC. Delayed mirror visual feedback presented using a novel mirror therapy system enhances cortical activation in healthy adults. *J Neuroeng Rehabil*. 2015;12:1-11.
- [16] Copelli F, Rovetti J, Ammirante P, et al. Human mirror neuron system responsivity to unimodal and multimodal presentations of action. *Exp Brain Res*. 2022;240(2):537-48.
- [17] Kim JC, Lee HM. EEG-based evidence of mirror neuron Activity from app-mediated stroke patient observation. *Medicina*. 2021;57(9):979.
- [18] Niedermeyer E, da Silva FHL. *Electroencephalography: basic principles, clinical applications, and related fields*. Lippincott Williams & Wilkins. 2005.
- [19] Hervault M, Zanone PG, Buisson JC, et al. Cortical sensorimotor activity in the execution and suppression of discrete and rhythmic movements. *Sci Rep*. 2021;11(1):22364.
- [20] Pfurtscheller G, Berghold A. Patterns of cortical activation during planning of voluntary movement. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1989;72(3):250-8.
- [21] Pfurtscheller G, Da Silva FHL. Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. *Clin Neurophysiol*. 1999;110(11):1842-57.
- [22] Miller J, Hackley SA. Electrophysiological evidence for temporal overlap among contingent mental processes. *J Exp Psychol Gen*. 1992;121(2):195-209.
- [23] Ahern GL, Schwartz GE. Differential lateralization for positive and negative emotion in the human brain: EEG spectral analysis. *Neuropsychologia*. 1985;23(6):745-55.
- [24] Fong KNK, Tang YM, Sie K, et al. Task-specific virtual reality training on hemiparetic upper extremity in patients with stroke. *Virtual Real*. 2022;26:453-64.
- [25] Buccino G, Vogt S, Ritzl A, et al. Neural circuits underlying imitation learning of hand actions: an event-related fMRI study. *Neuron*. 2004;42(2):323-34.
- [26] Oliveira DS, Saltuklaroglu T, Thornton D, et al. Mu rhythm dynamics suggest automatic activation of motor and premotor brain regions during speech processing. *J Neurolinguistics*. 2021;60:101006.
- [27] Urgesi C, Moro V, Candidi M, et al. Mapping implied body actions in the human motor system. *J Neurosci*. 2006;26(30):7942-9.
- [28] Mikhailova AA, Orekhova LS, Dyagileva YO, et al. Reactivity of the EEG μ rhythm on observing and performing actions in young children with different levels of receptive speech development. *Neurosci Behav Physiol*.

- 2021;51(1):85-92.
- [29] Wang J, Fritsch C, Bernarding J, et al. Cerebral activation evoked by the mirror illusion of the hand in stroke patients compared to normal subjects. *NeuroRehabilitation*. 2013;33(4):593-603.
- [30] Deconinck FJA, Smorenburg ARP, Benham A, et al. Reflections on mirror therapy: a systematic review of the effect of mirror visual feedback on the brain. *Neurorehabil Neural Repair*. 2015;29(4):349-61.