뇌파를 이용한 마취 심도 예측 모델 개발

EEG를 통해 BIS를 예측

목차

- 1. 배경 및 소개
 - (1) 배경
 - (2) 목적
- 2. 연구방법
 - (1) 데이터셋
 - (2) 모델
- 3. 연구 진행 상황
 - (1) 데이터 파악
 - (2) 데이터 전처리
 - (3) 데이터셋 구축
- 4. 추후 연구 계획

배경 및 소개

- (1) 배경
- (2) 목적

마취심도 monitoring의 중요성 [1-3]

- ✓ 마취제의 농도와 주입속도를 조절하며 마취를 유지
- ✓ 수술 중 원치 않는 각성 상태의 발현 방지
 - 마취 중 발생하는 각성은 심각한 정신적 상처로서 수술 중 통증이나 무력감, 공포감으로 인한 고통 이외에 도 수술 후 수면 장애, 악몽, 회상, 불안 등의 원인이 될 수 있음
- ✓ 마취제의 낭비 방지, 과용량에 의한 부작용 최소화
- ✓ 빠른 퇴원, 병의 경과와의 관계
 - BIS(Bispectral Index)가 45 이하로 유지된 누적 시간이 수술 후 사망률과 관계가 있다는 보고 [2]
 - 마취심도 측정의 효용성이 점차 확대되고 있음

^[2] Monk TG, Saini V, Weldon BC, Sigl JC: Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. Anesth Analg 2005; 100: 4-10.

^[3] 신윤철, 김순임, 옥시영, 김선종. Propofol 마취 유도 시 근이완제가 Bispectral Index에 미치는 영향. 대한마취과학회지 2008; 54: 373~7

연구의 필요성

- ✓ 뇌파로부터 얻은 parameter를 통해 BIS 값을 산출하는 알고리즘의 부재 [4]
 - 뇌파를 이용한 마취 심도 예측 모델 개발을 통해 문제를 해결하고자 함

용어 정리 [5-7]

- ✓ EEG
 - Electroencephalogram
- ✓ BIS (Bispectral Index)
 - 뇌에서 마취제와 진정제의 최면효과를 측정하는 뇌전도 지표
 - 뇌전도의 빈도(frequency), 진폭(amplitude), 간섭성(coherence)의 측정을 통해 결정됨
 - 0~100까지 수치로 나타내며 40~65 범위가 중증도의 최면상태로 수술 중 유지범위

✓ SQI

- Signal-Quality-Index
- EEG 신호의 품질에 대한 정보

[6] Jung SM, Lee E, Park SJ. Validity of bispectral index monitoring during deep sedation in children with spastic cerebral palsy undergoing injection of botulinum toxin. Korean J Anesthesiol. 2019 Dec;72(6):592-598. doi: 10.4097/kja.19129. Epub 2019 Aug 3. PMID: 31378054; PMCID: PMC6900421.

배경 및 소개: (2) 목적

Main task: EEG raw data로 BIS를 예측

✓ 마지막으로 기록된 EEG로부터 25초[8] 시간 지연 후 발생한 BIS 값을 예측

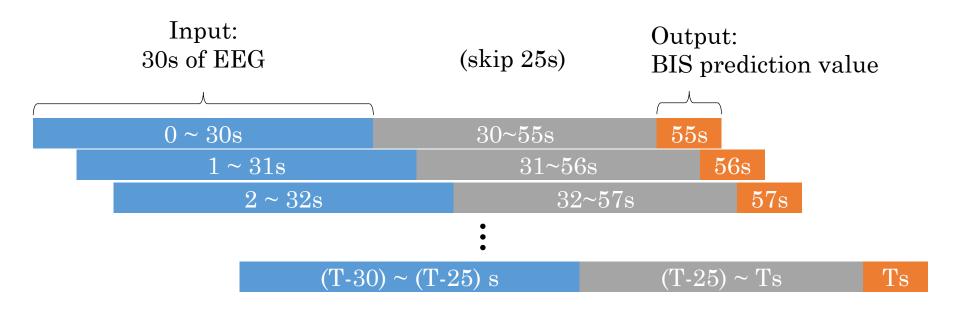


그림. 데이터셋 구성 도식화 (EEG-BIS 강의자료, 김현석)

배경 및 소개:(2)목적

Sub-task: hand-crafted feature 방식과 비교

✓ 뇌파신호의 주파수 별 분류와 특징 [9]

뇌파신호 분류	주파수(Hz)	신호의 형태[2]	신호의 특징	설명
델타(Delta)파	~3,5	WW	가장 진폭이 크다(20~200uV) 내면 심리 반영	 깊은 수면 또는 혼수 상태. 각성이 떨어질수록 증가함.
세타(Theta)파	3,5~7	MWMMMMM.	진폭이 크다 내면 심리 반영	기억을 회상하거나 명상등 조용한 집중 상태에서 관찰됨.동조하여 발화하는 많은 뉴런이 관련됨.
알파(Alpha)파	8~12	Mary Mary Mary	진폭이 중간 심리 반영 중간	 휴식 상태의 후두엽에서 주로 발생, 수면 상태에서는 약해짐. 대규모의 뉴런들이 동조적으로 발화함.
베타(Beta)과	13~30	-	진폭이 작다 표면 심리 반영	 각성 상태 및 집중적 뇌 활동과 연관되며, 병리적 현상 및 약물효과와 관련이 있음. 양반구에서 대칭적으로 분포함.
감마(Gamma)과	31~50	m-4n/Mpwh/h/h	가장 진폭이 작다 표면 심리 반영	 피질과 피질하 영역들간의 정보 교환 의식적 각성 상태와 REM 수면시 꿈에서 나타남. 베타파와 중복되어 나타나기도 함.

- ✓ 가공된 뇌파 신호와 BIS의 높은 상관관계 [4]
 - Beta파와 마취 심도의 관련성이 높다는 연구가 존재함
 - SEF95(95 percentile of Spectral Edge Frequency)와 BIS의 상관관계가 높다는 연구가 존재함
 - 가공된 뇌파 신호를 사용하는 것이 예측의 정확도를 높일 수 있을 것이라 예상됨
- ✓ EEG raw data를 활용한 결과(end-to-end 방식)와 비교

연구 방법

- (1) 데이터셋
- (2) 모델

연구 방법: (1) 데이터셋

VitalDB [10]

- ✓ 데이터 개요
 - 수술 중 생체 신호 및 임상 정보로 구성된 6,388명의 외과 환자 데이터
 - 서울대학교병원 수술실 31개 중 10개에서 일반 또는 응급 비심장(일반, 흉부, 비뇨기과 및 부인과) 수술을 받은 환자

✓ 뇌파 측정 장비 정보

Device	Device type	Company	Parameters	Data type	Number of parameters	Acquisition interval (sec)
BIS Vista	EEG monitor	Covidien	EEG waves, BIS and related parameters	wave and numeric	8	1/128 for EEG wave, 1 for numeric data

표. 뇌파 측정 장비 정보

연구 방법: (1) 데이터셋

VitalDB

- ✓ Parameter 선택
 - BIS/BIS, BIS/SQI, BIS/EEG1_WAV

Parameter	Parameter Description		Unit
BIS/BIS	Bispectral index value	Numeric	unitless
BIS/EEG1_WAV	EEG wave from channel 1	128 Hz	μV
BIS/EEG2_WAV	EEG wave from channel 2	128 Hz	μV
BIS/SQI	Signal quality index	Numeric	%
BIS/EMG	Electromyography power	Numeric	dB
BIS/SEF	Spectral edge frequency	Numeric	Hz
BIS/SR	Suppression ratio	Numeric	%
BIS/TOTPOW	Total power	Numeric	dB

연구 방법: (1) 데이터셋

Raw data

- ✓ 전처리된 파일 사용
 - 100명의 환자 데이터
 - BIS, SQI, EEG 값만 추출
 - .npy 파일 형식
 - Sampling rate : EEG 100Hz (downsampled)

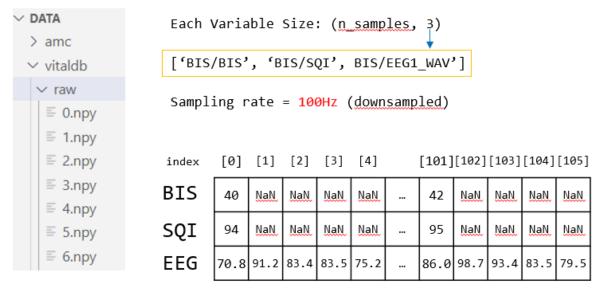


그림. Raw data 정보 (EEG-BIS 강의자료, 김현석)

연구 방법: (2) 모델

RNN / LSTM [11]

- ✓ RNN
 - Recurrent Neural Network
 - Many to one 방식
 - 순차 데이터(sequence data) 처리에 효과적임
 - 단점: 시간이 길어질수록 이전에 입력되었던 정보가 뒤로 충분히 전달되지 못함 (장기 의존성 문제)

✓ LSTM

- Long short-time memory
- RNN의 장기 의존성 문제를 보완

연구 진행 상황

- (1) 데이터 파악 및 전처리
- (2) 데이터셋 구축
- (3) 시행착오

연구 진행 상황: (1) 데이터 파악 및 전처리

데이터 로드

- ✓ 0.npy raw data
- ✓ Nan 값의 개수 확인
 - Sampling rate가 다름을 알 수 있었음

```
SQI EEG
BIS
                         shape: (1963291, 3)
      nan 16. ]
nan
                         size:
                                5889873
     nan 16.35]
nan
      nan 16.05]
nan
                         BIS nan 값 개수 : 1943661
                         SQI nan 값 개수 : 1943661
            nan]
nan
      nan
                         EEG nan 값 개수: 203
           nan]
nan
      nan
            nan]]
nan
      nan
```

그림. 0.npy 데이터 로드 결과

그림. 0.npy 데이터 정보

연구 진행 상황:(1) 데이터 파악 및 전처리

시각화

✓ 0.npy raw data

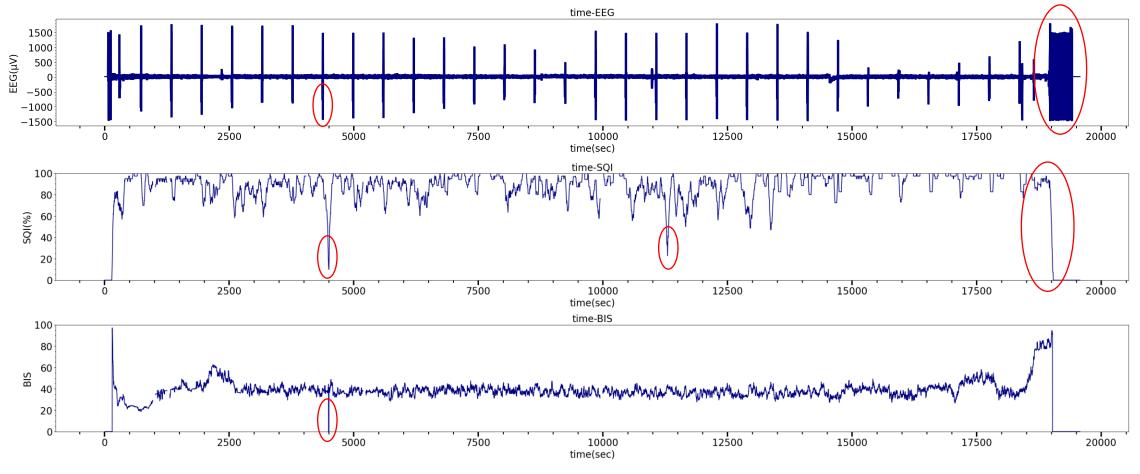
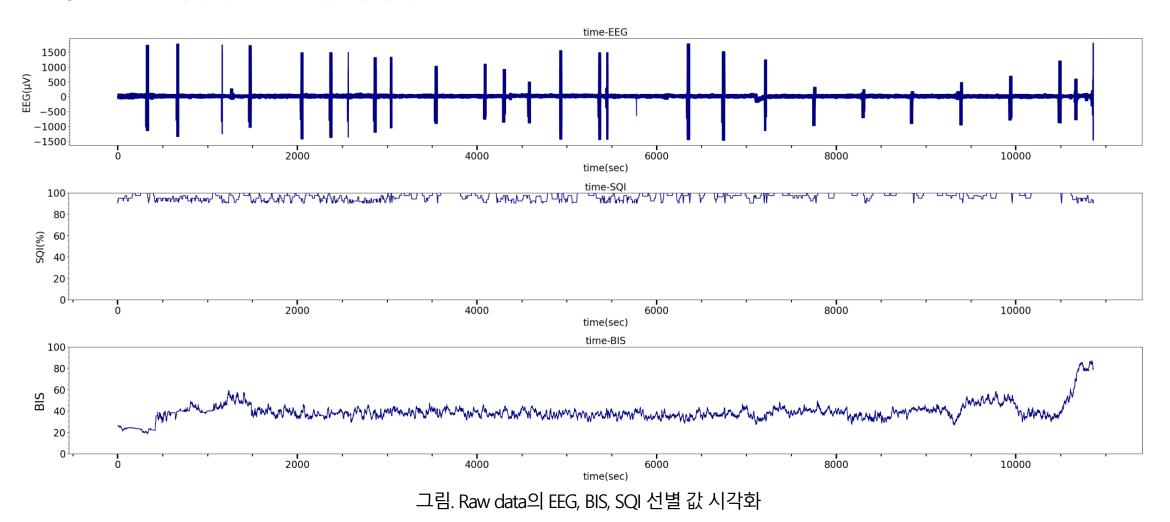


그림. Raw data의 EEG, BIS, SQI 값 시각화

연구 진행 상황:(1) 데이터 파악 및 전처리

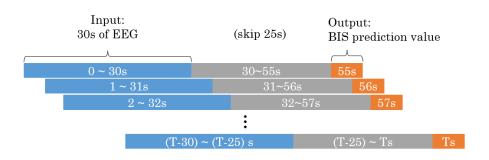
전처리: EEG, BIS 값 선별

✓ SQI > 90 인 데이터만 선별 후 시각화



연구 진행 상황 : (2) 데이터셋 구축

✓ Input, output 분할



- 01_BIS prediction using EEG signals
 - data
 - preprocessed
 - inputs
 - outputs
 - raw raw
 - 그림. Input, output 분할 파일

- ✓ Train set, validation set, test set 분할
 - 6:2:2의 비율로 분할함

- preprocessed_copy
 - ▼ test
 - inputs
 - outputs
 - - inputs
 - outputs
 - val
 - inputs
 - outputs

그림. Train, validation, test set 분할 파일

연구 진행 상황: (3) 시행착오

과정	문제점 (시도)	해결 (피드백)
Raw data로부터 EEG, BIS, SQI 값을 분할하는 과정	Dataframe 형태로 재구성하여 label을 활용해 분 할하고자 했음	Numpy 형태를 유지하고 condition과 indexing을 통해 분할
EEG와 BIS, SQI를 대응시키는 과정	마지막으로 기록된 EEG 값으로부터 25초 후에 측 정된 BIS, SQI 값을 대응시키는 과정이 어려웠음	EEG 구간 별 첫 관측 값을 index로 만들어 기준으로 삼은 후 BIS, SQI를 indexing함
SQI > 90인 값을 선별하는 과정	-3차원 배열을 형성한 후, 분할했던 BIS, SQI, EEG 각각의 list를 배열에 stack하고자 했음 -Stack 기능 사용을 위해 각각의 list 안의 값들을	condition과 indexing을 활용하여 해결함
	array 형태로 바꾸자, 메모리를 많이 차지하여 작 업 속도가 매우 느려짐	
	-위 방법은 stack 후 SQI > 90 조건으로 값 선별 시 에도(for문과 if문 활용) 비효율적이었음	

연구 과정

- (1) 지난 과정
- (2) 이상치 제거
- (3) 모델 학습

- (4) 모델 test
- (5) 한계 및 제언

연구 과정 : (1) 지난 과정

이상치 문제점

- ✓ 기존 방식의 한계
 - SQI > 90인 데이터 선별 시 이상치가 쉽게 제거 되지 않음

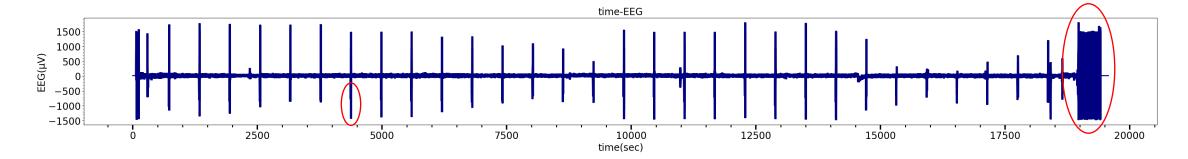


그림. Raw data의 EEG 시각화

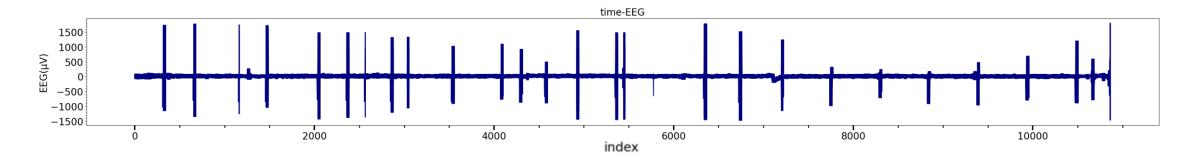


그림. Raw data의 EEG 선별 값 시각화

제거 구간 설정

- ✓ EEG segment별 최댓값 확인
 - 0.npy 최댓값 list의 distribution plot을 그림
 - 최댓값의 절대값이 100 이상인 구간을 제거하기로 결정함

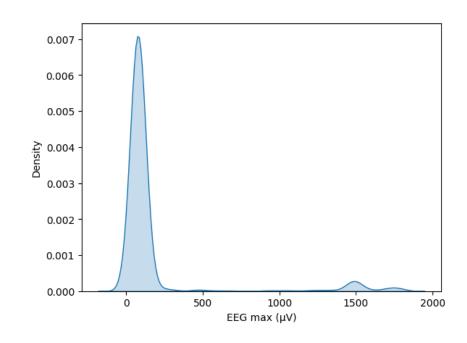
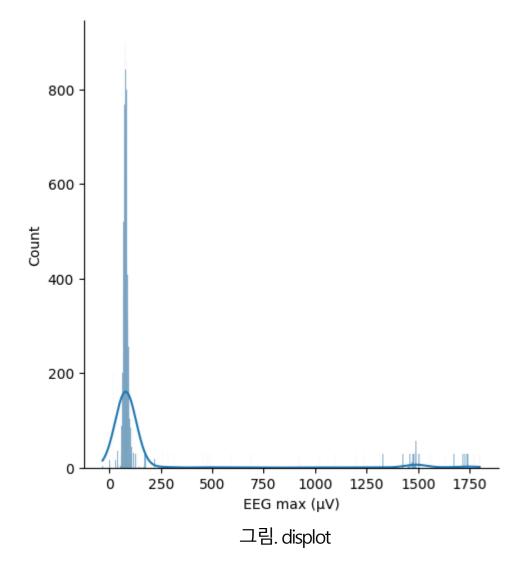
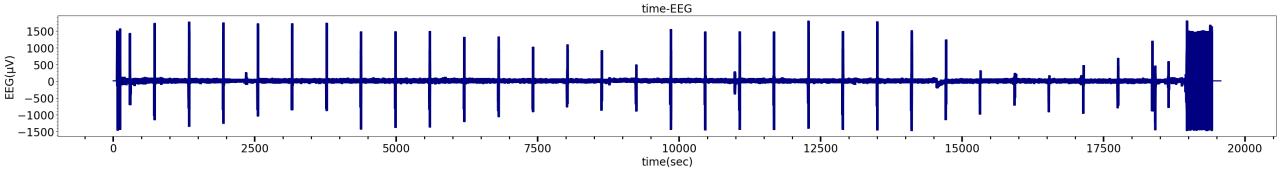


그림. Kde plot



이상치 제거 결과 확인

✓ 0.npy 이상치 제거 결과 시각화



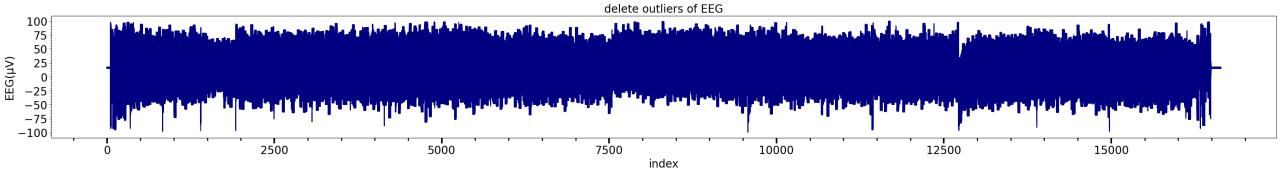


그림. 0.npy 이상치 제거 전후

이상치 보간

- ✓ EEG 결측치, EEG < 0 값 보간
 - 일반적인 EEG 신호는 0.5 ~ 100 µV 의 값을 가짐
 - EEG 결측치와 EEG < 0인 값들은 해당하는 EEG segment의 mean으로 보간함

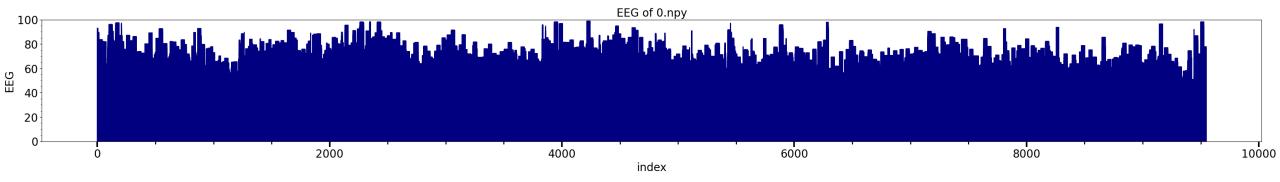
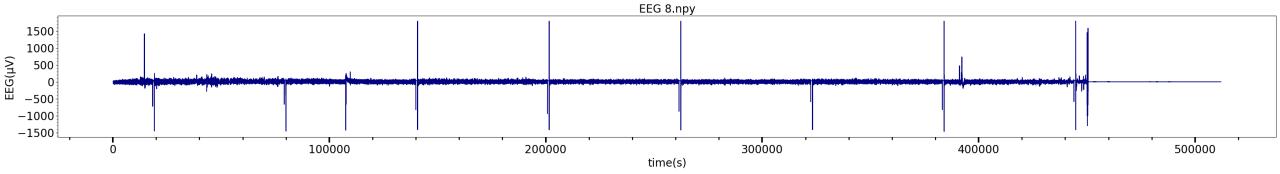


그림. 0.npy 이상치 보간 결과

SQI > 90 인 값 선별

- ✓ 8.npy
 - 제거되지 않은 이상치는 SQI > 90 으로 선별



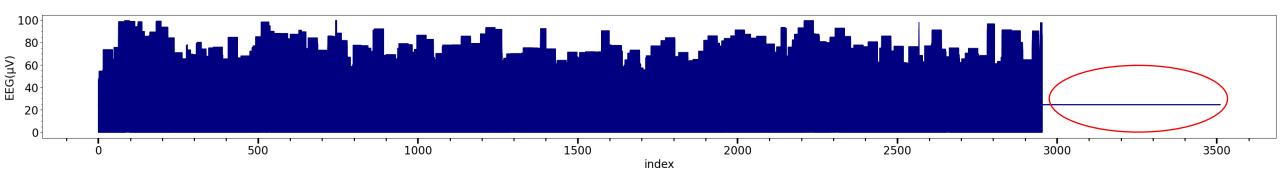


그림. 8.npy EEG

이상치 제거 결과 확인

✓ 8.npy

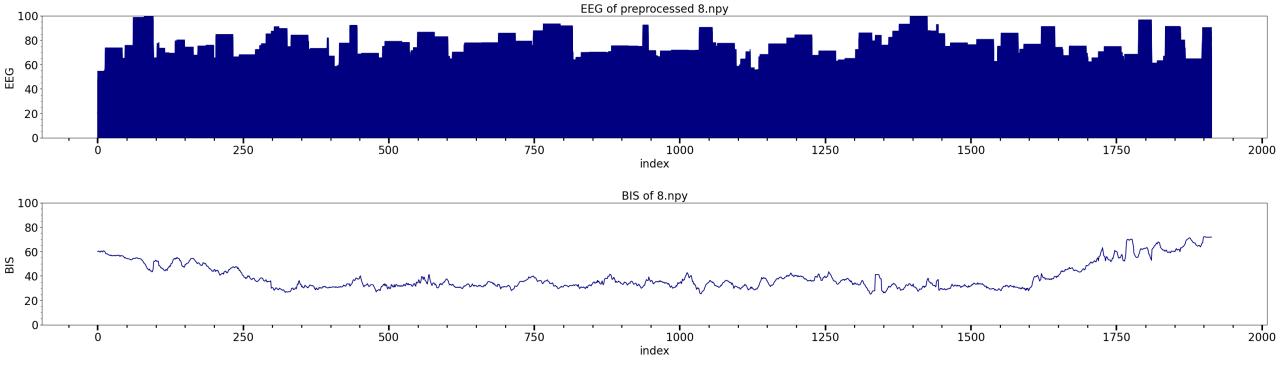


그림. 8.npy 전처리 완료된 BIS, EEG

연구 과정 : (3) 모델 학습

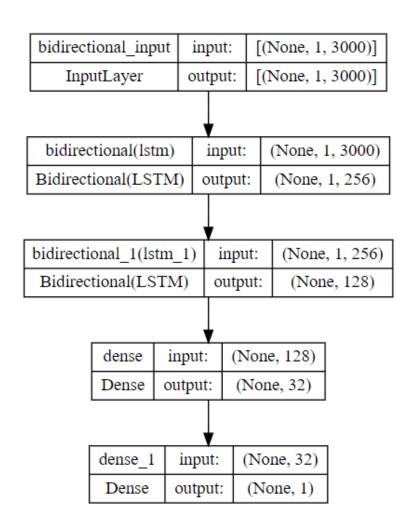
모델 생성

- ✓ LSTM 모델 생성
 - Input shape: (1,3000)
 - Output shape: (n,1)
 - 함수: softsign, optimizer: adam, learning rate = 0.001

Model: "sequential"

Layer (type)	Output Shape	Param #
bidirectional (Bidirection)	ona (None, 1, 256)	3204096
bidirectional_1 (Bidirectional)	tio (None, 128)	164352
dense (Dense)	(None, 32)	4128
dense_1 (Dense)	(None, 1)	33

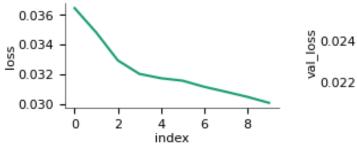
Total params: 3,372,609 Trainable params: 3,372,609 Non-trainable params: 0



연구 과정 : (3) 모델 학습

모델 학습: 10명의 환자

- ✓ Train, validation 진행
- ✓ Train: validation: test = 6:2:2
- ✓ Input, output 모두 (0,1) range로 normalization
- ✓ Loss: mean-squared-error



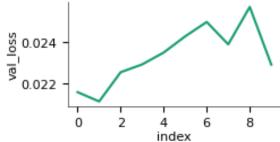


그림. Train loss, validation loss

	loss	val_loss	epoch
0	0.036417	0.021564	0
1	0.034786	0.021113	1
2	0.032919	0.022530	2
3	0.032012	0.022910	3
4	0.031723	0.023484	4
5	0.031559	0.024270	5
6	0.031150	0.024966	6
7	0.030819	0.023882	7
8	0.030477	0.025696	8
9	0.030076	0.022900	9

丑. Train, validation history

연구 과정 : (4) 모델 test

Test set: 2명의 환자

- ✓ Test 결과 확인
- ✓ 환자 1: mse = 0.041358
- ✓ 환자 2: mse = 0.041358

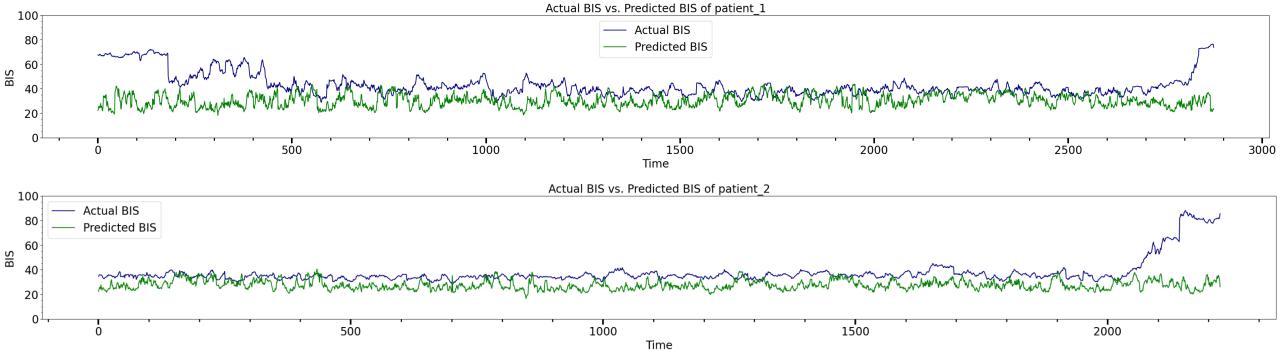


그림. 실제 BIS 값과 예측된 BIS 값 비교

연구 과정 : (5) 한계 및 제언

모델의 낮은 성능

- ✓ 적은 데이터 수, 낮은 epoch
 - Colab의 RAM 문제로 10명 이상의 환자 데이터를 사용할 수 없었음
 - Epoch을 증가시켰을 때 작업 중단 현상이 발생함
- ✓ 전처리 과정 재검토
 - 이상치 보간 방법 검토가 필요함
- ✓ 성능 평가에 관한 지식 부족
 - 평가 지표, learning curve, 등에 대한 개념 학습이 필요함

데이터 추출 실습

폐부종 (Pulmonary edema)

목차

- 1. 배경 및 소개
 - (1) 배경
 - (2) 목적
 - (3) 데이터셋
- 2. 실습 과정
 - (1) 데이터로드
 - (2) 데이터 추출
 - (3) 데이터 저장
 - (4) 한계 및 제언

배경 및 소개

- (1) 배경
- (2) 목적
- (3) 데이터셋

실습 목적

- ✓ 간이식 수술 시 폐부종 발생 위험 [12]
 - 간이식 수술은 수술 자체가 간 주변의 대혈관에 대해 이루어지므로 항상 대량 출혈의 위협에 노출되어있음
 - 대량출혈은 그 자체로도 위험하지만 2차적으로 폐부종 발생 위험을 높임
 - Event 발생 시 생체 신호 정보 확인이 필요함

- ✓ 데이터 추출 과정 체험
 - 생체 신호 데이터를 연구의 목적에 맞게 가공하는 것이 중요함

배경 및 소개: (2) 목적

Task: event 발생 전후의 데이터 추출

- ✓ Event 발생 시점 기준 앞뒤 10분 간의 IBP1 데이터 추출
- ✓ After Induction, Anhepatic, After Reperfusion 외 2개의 시점

GEDI: Global End-Diastolic volume index

ELWI: Extravascular Lung Water Index

IBP1: Invasive Blood Pressure channel 1

		After Induction		Anhepatic	After Reperfusion	
	ELWI	9.9	7.6	7.9	7.7	7.7
1	GEDI	633	680	627	788	788
	Time	10:00	12:40	14:50	17:00	17:00



그림. 데이터셋 구성 도식화

배경 및 소개: (3) 목적

Target 설정

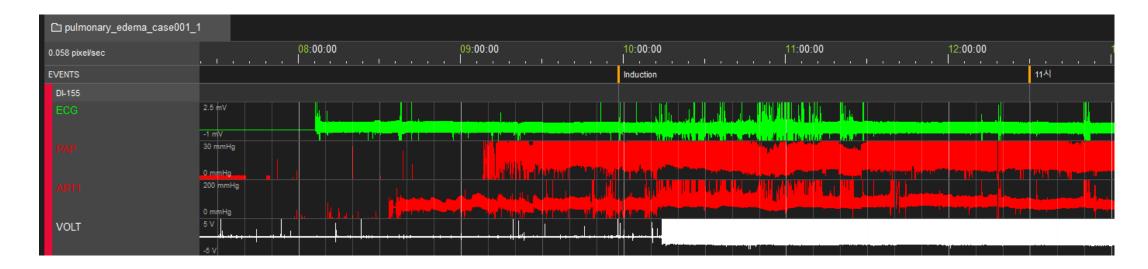
- ✓ Target datetime
 - After Induction, Anhepatic, After Reperfusion 외 2개의 구간
 - 10:00, 12:40, 14:50, 16:10, 17:00
 - 16:10: reperfusion event 발생 시점

- ✓ Target value: IBP1
 - Invasive Blood Pressure channel 1
 - 대량출혈과 폐부종 발생 위험의 연관성

배경 및 소개: (2) 데이터셋

AMC data

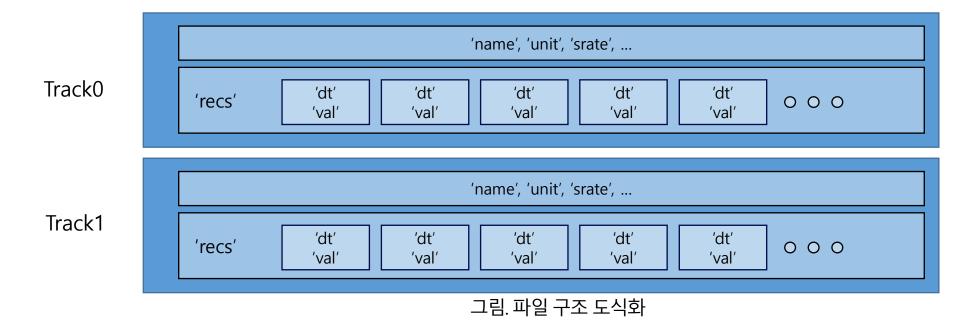
- ✓ 데이터 개요
 - 간이식 수술 환자의 생체 신호 데이터
 - pulmonary_edema_case001_1, Pulmonary_edema_case001_2
 - 한 명의 환자의 데이터가 파일 2개로 나뉘어 있음



배경 및 소개: (2) 데이터셋

.vital 파일의 구조

- ✓ Track
 - 각 트랙은 데이터의 기본 정보와 레코드를 포함함
- ✓ Record
 - Timestamp와 value를 포함하는 딕셔너리 형태임
 - dt : Unix timestamp (1970년 1월 1일 0시 0분 0초(UTC)부터 현재까지의 경과 시간을 초 단위로 표현함)



실습 과정

(1) 데이터 로드

(2) 데이터 추출

(3) 데이터 저장

(4) 한계 및 제언

실습 과정: (1) 데이터 로드

데이터 속성 확인

- ✓ IBP1 track
 - Unit: mmHg
 - Sampling rate: 100Hz

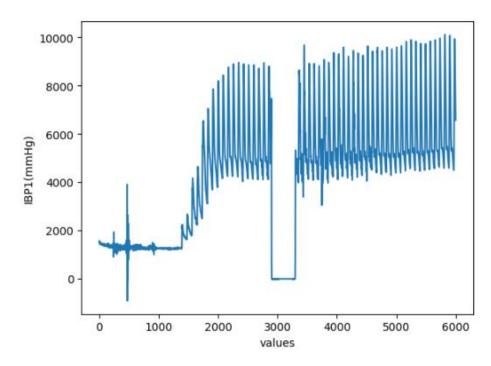


그림. 10:00 부터 1분 간의 신호

vrfile.find track('IBP1') {'name': 'IBP1', 'type': 1, 'fmt': 5, 'unit': 'mmHg' 'srate': 100.0, 'mindisp': 0.0, 'maxdisp': 200.0, 'col': 4294901760, 'montype': 4, 'gain': 0.01, 'offset': 0.0, 'did': 1039154672, 'recs': [{'dt': 1522705099.3045 'val': array([-24616, -24616], dtype=int16)}, {'dt': 1522705100.3045, 'val': array([-24616, -24616], dtype=int16)},

그림. IBP1 track 로드

실습 과정 : (2) 데이터 추출

event 구간별 데이터 추출

- ✓ 파일 병합
 - Target 구간(2018-04-03 14:50:00)이 파일 2개에 걸쳐있기에 병합함
- ✓ 추출 방법
 - KST (GMT +9) datetime 입력
 - KST를 UTC (GMT +0)의 datetime으로 변환
 - UTC의 datetime을 timestamp로 변환
 - Target timestamp 기준 10분 전, 10분 후의 timestamp 범위 지정
 - 범위에 해당하는 values 값 추출

✔ 문제점

- (1111, 100)
- 약 2분 간의 데이터 누락이 확인됨

```
values_0 = control("2018-04-03 10:00:00")
values_1 = control("2018-04-03 12:30:00")
values_2 = control("2018-04-03 14:50:00")
values_3 = control("2018-04-03 16:10:00")
values_4 = control("2018-04-03 17:00:00")

print(np.array(values_0).shape)
print(np.array(values_1).shape)
print(np.array(values_2).shape)
print(np.array(values_3).shape)
print(np.array(values_3).shape)
print(np.array(values_4).shape)

(1200, 100)
(1200, 100)
(1200, 100)
(1200, 100)
(1200, 100)
```

그림. 데이터 추출 결과

data1의 마지막 인덱스 시간: 2018-04-03 14:46:51.414500 data2의 첫 인덱스 시간: 2018-04-03 14:48:21.980500

실습 과정 : (2) 데이터 추출

문제점 해결 방안 탐색

- ✓ Timestamp를 index로 변환
 - shape을 맞추기 위해 선택한 방법임
 - values_2에는 약 12분 간의 데이터가 추출되는 것이기에 좋은 방법은 아님

√ 방법

- KST (GMT +9) datetime 입력
- KST를 UTC (GMT +0)의 datetime으로 변환
- UTC의 datetime을 timestamp로 변환
- Target timestamp의 index 검색 및 반환
- Target timestamp 기준 10분 전, 10분 후의 index를 start_index, end_index로 반환
- Start_index, end_index를 활용해 values 값 추출

```
values_0 = control("2018-04-03 10:00:00")
values_1 = control("2018-04-03 12:30:00")
values_2 = control("2018-04-03 14:50:00")
values_3 = control("2018-04-03 16:10:00")
values_4 = control("2018-04-03 17:00:00")

print(np.array(values_0).shape)
print(np.array(values_1).shape)
print(np.array(values_2).shape)
print(np.array(values_3).shape)
print(np.array(values_3).shape)
print(np.array(values_4).shape)

(1200, 100)
(1200, 100)
(1200, 100)
(1200, 100)
(1200, 100)
```

그림. 데이터 추출 결과

실습 과정:(3) 데이터 저장

데이터 reshape 및 저장

- ✓ 각 구간 별로 1차원 array 생성
 - Shape: (120000,)

- ✓ 모든 구간을 stack하여 2차원 array 생성
 - Shape: (4, 120000)

- ✓ 디렉토리에 저장
 - .npy 형식

```
print(values_0_stack.shape)
print(values_0_stack)

(120000,)
[7780 7636 7486 ... 5168 5170 5128]

그림. Values_0의 shape

print(values stacked.shape)
```

[[7780 7636 7486 ... 5168 5170 5128]

[8020 7712 7457 ... 6475 7108 7840] [11060 11724 12292 ... 5720 5595 5512] [9420 9057 8677 ... 6253 6208 6182]]

6005]

6600 6600 6594 ... 6061 6028

그림. 2차원 array shape

- pulmonary_edema_case
 - data_extracted

print(values_stacked)

(5, 120000)

ase001_IBP1.npy

그림. 저장된 파일 디렉토리

실습 과정: (4) 한계 및 제언

한계

- ✓ 약 2분 간 누락된 데이터에 대한 전처리를 하지 못함
- ✓ 5개의 event에 대해 추출한 데이터의 시간 간격이 모두 10분으로 동일해야함

제언

- ✓ 누락 구간을 Nan 혹은 적절한 임의의 값으로 대체
- ✓ Value와 timestamp를 함께 추출 : (4, 12000, 2) 형태

참고 문헌

참고 문헌

- [1] 백승완. 마취심도의 측정. 대한 마취과학회지 2007; 52: 253~61.
- [2] Monk TG, Saini V, Weldon BC, Sigl JC: Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. Anesth Analg 2005; 100: 4-10.
- [3] 신윤철, 김순임, 옥시영, 김선종. Propofol 마취 유도 시 근이완제가 Bispectral Index에 미치는 영향. 대한마취과학회지 2008; 54: 373 ~ 7
- [4] Morimoto, Yasuhiro MD*; Hagihira, Satoshi MD†; Koizumi, Yumika MD*; Ishida, Kazuyoshi MD*; Matsumoto, Mishiya MD*; Sakabe, Takefumi MD*. The Relationship Between Bispectral Index and Electroencephalographic Parameters During Isoflurane Anesthesia. Anesthesia & Analgesia 98(5):p 1336-1340, May 2004. | DOI: 10.1213/01.ANE.0000105867.17108.B6
- [5] 이상학. 'BIS 얼마나 믿어야 하나?'. 대한마취통증의학회. 제 88차 종합학술대회
- [6] Jung SM, Lee E, Park SJ. Validity of bispectral index monitoring during deep sedation in children with spastic cerebral palsy undergoing injection of botulinum toxin. Korean J Anesthesiol. 2019 Dec;72(6):592-598. doi: 10.4097/kja.19129. Epub 2019 Aug 3. PMID: 31378054; PMCID: PMC6900421.
- [7] University Hospitals Sussex NHS Foundation Trust. England
- [8] Zanner R, Pilge S, Kochs EF, Kreuzer M, Schneider G. Time delay of electroencephalogram index calculation: analysis of cerebral state, bispectral, and Narcotrend indices using perioperatively recorded electroencephalographic signals. Br J Anaesth. 2009 Sep;103(3):394-9. doi: 10.1093/bja/aep198. Epub 2009 Jul 31. PMID: 19648154.
- [9] 김도영, 이재호, 박문호, 최윤호, 박윤옥. 뇌파신호 및 응용 기술 동향. 2017. 10.22648/ETRI.2017.J.320203
- [10] Lee HC, Park Y, Yoon SB, Yang SM, Park D, Jung CW. VitalDB, a high-fidelity multi-parameter vital signs database in surgical patients. Sci Data. 2022 Jun 8;9(1):279. doi: 10.1038/s41597-022-01411-5. PMID: 35676300; PMCID: PMC9178032.
- [11] 허민석. 나의 첫 머신러닝/딥러닝. 위키북스, 2020.
- [12] 이국현, 정철우, 이미금 and 정지연. 2005, "간이식 수술시 발생한 전격성 폐부종의 치료를 위한 응급 정맥-동맥 우회술의 이용", Korean Journal of Anesthesiology, vol.49, no.3 pp.417-420.