

다채널 실시간 신경신호 기록 및 신경계 분석을 위한 시스템의 개발

김상돌 · 김경훈 · 김성준

서울대학교 광과대학 전기공학부

(2000년 3월 24일 접수, 2000년 7월 22일 채택)

Development of Multichannel Real Time Data Acquisition and Signal Processing System for Nervous System Analysis

S.D. Kim, K.H. Kim, and S.J. Kim

School of Electrical Engineering, College of Engineering, Seoul National University

(Received March 24, 2000, Accepted July 22, 2000)

요약 신경신호의 기록은 신경계의 연구에 필수적인 도구로 최근 반도체미세전극기술 등 수십, 수백 개의 채널로부터 신경신호를 기록할 수 있는 방법들이 발달함에 따라 많은 수의 뉴런으로부터 신경 신호를 측정하여 컴퓨터로 그 신호를 처리할 수 있는 시스템의 필요성은 더욱 커지고 있다. 본 연구에서는 최대 16채널의 신경신호를 실시간에 측정하여 기록하고, 저장된 신호로부터 활동전위를 검출하며, 단일 뉴런들로부터의 신호로 분류하여 spike train의 형태로 저장한 뒤 여러 뉴런들간의 상관관계를 분석하기 위한 spike train 해석이 가능한 시스템을 개발하였다. 이 시스템은 보통사양의 PC이외에는 단지 신호획득보드만을 포함하며 다채널미세전극으로부터 뉴런의 신호를 측정, 증폭하여 호스트PC로 전송하고 저장하며 이로부터 활동전위를 검출하여 단일뉴런으로부터의 spike train으로 분류할 수 있다 또한 저장된 spike train들로부터 신경회로망을 이루는 여러 뉴런 들간의 관계를 분석하는 기능들이 시스템에 포함되어있다. 개발된 시스템을 사용하여 개구리 감각 신경의 신호를 실시간에 동시기록하여 활동전위를 검출하고 특징추출방법과 principal component analysis를 이용하여 분류한 뒤 spike train 해석을 수행하였다

Abstract : Recording of neural signal is an essential tool for the research of nervous system and the demands for the data acquisition and signal processing system that enables simultaneous processing of data from many neurons are getting higher. In this paper, we describe development of a low-cost neural signal acquisition and processing system which can record extracellular electrical activities of the neurons as many as 16 simultaneously, detect action potentials from the recording, and classify the data into spike trains from single neurons. The system consists of a usual PC and a data acquisition board, and can perform various spike train analysis so that correlation among many neurons can be interpreted. The developed system was tested for multichannel extracellular recording from the cutaneous receptor neurons of frog. Action potentials were detected and sorted using feature extraction and principal component analysis. Spike train analysis was also performed.

Key words Extracellular neural signal recording, Data acquisition system, Action potential, Neural spike sorting, Spike train analysis

서 론

신경신호의 기록은 신경계의 연구에 필수적인 도구로 최근에는 수십, 수백 개의 채널로부터 신경 신호를 검출할 수 있는 반도체 미세전극기술이 발달함에 따라 많은 수의 뉴런으로부터

의 신경신호를 측정하는 것이 가능해졌고 이로부터 방대한 양의 데이터를 얻을 수 있기 때문에 컴퓨터로 그 신호를 처리할 수 있는 시스템의 필요성은 더욱 커지고 있다[1]. 침습적인 세포외기록(extracellular recording) 방법에 의해 측정된 신경 신호는 수-수십 μV 정도의 크기로, 근전도, 뇌파와 비슷한 작은 진폭을 가질 뿐만 아니라 대역폭은 약 10 배 정도로 넓다. 뿐만 아니라 채널의 수가 점점 더 늘어나고 있는 추세여서 더욱 빠른 처리속도를 요구한다. 현재 상업적으로 개발된 대부분의 생체신호 기록시스템은 심전도, 근전도, 뇌파 등의 임상적 목적에 이용되

통신저자 김성준, (151-742) 서울 관악구 신림동 산 56-1 서울대학교 전기공학부 301동 1006호
Tel. (02)880-1812, Fax. (02)872-9818
E-mail. kim@helios.sun.ac.kr

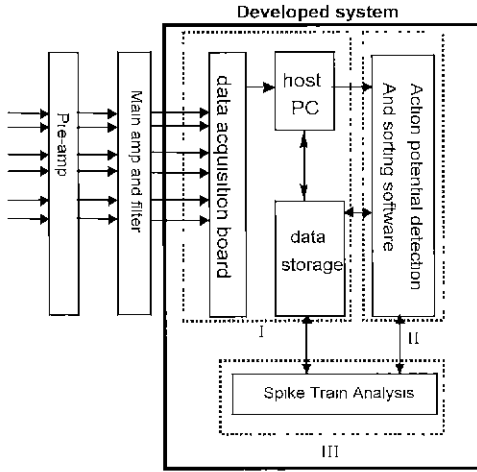


그림 1. 전체시스템의 구성
Fig. 1. Schematic diagram of the overall system

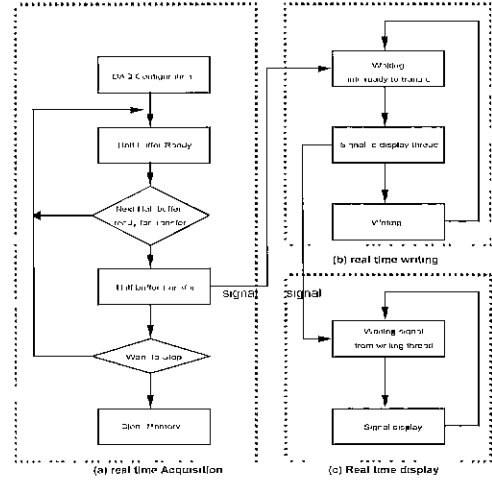


그림 2. 실시간저장 및 디스플레이를 위한 쓰레드 작동 구조
Fig. 2. Threads architecture for real time storage and display

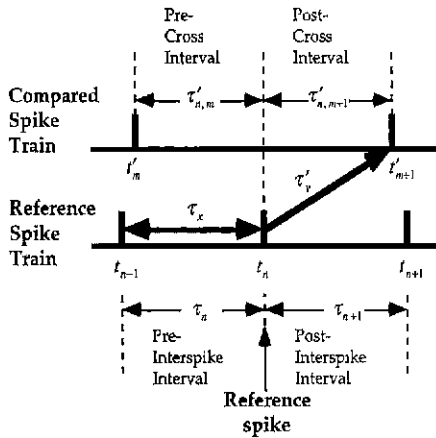


그림 3. reference spike에 대한 다른 spike의 ISI, CI(참고문헌 (5))
Fig. 3. Interspike interval and crossinterval with respect to the reference spike

는 생체신호에 중점을 두고 있다. 따라서 신경생리학 및 신경 보철(neural prosthesis) 연구에 적용하기 위한 계측 및 신호 처리시스템은 최소성을 띄며 많은 전용의 하드웨어를 포함하여 대체로 매우 고가이다. 본 논문에서는 국내에서는 개발된 바가 없는, 이와 같은 다채널 신경신호계측 및 분석시스템의 개발결과에 대하여 기술한다.

이러한 다채널 신경신호기록 및 처리시스템이 갖추어야 할 최소의 사양은 다음과 같다. 첫째, 신경신호를 손실 없이 실시간에 저장하기 위해서는 신경신호의 대역폭 10 kHz의 두 배 이상인 20~30 ksample/sec의 샘플링 주파수를 가져야 한다. 둘째, 이를 동시에 호스트 PC에 전송하기 위해서는 최소 6 메가바이트/초 이상의 속도로 데이터를 전송하고 저장할 수 있어야 한다. 현재의 이용가능한 기술들을 모두 동원하면 300 채널

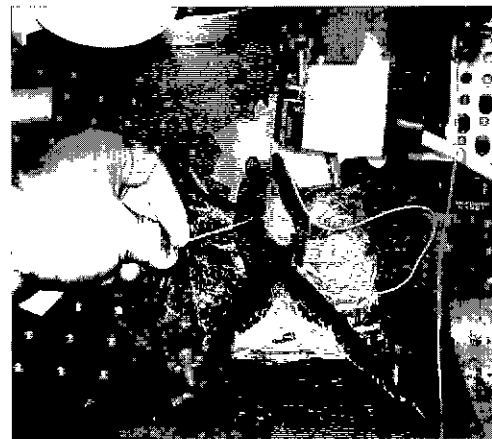


그림 4. 개구리 감각신경활동전위 기록실험
Fig. 4. Extracellular recording from the frog sensory nerve

이상의 데이터를 안정되게 전송하고 저장하는 것도 가능한 것으로 판단되지만, 이를 모두 화면으로 실시간 출력할 경우 시스템에 많은 부하를 가져오게 되므로 수십 채널 이상의 실시간 출력은 어렵다. 셋째, 이 신경신호를 전송하기 위해서 아날로그-디지털 변환을 하는 과정에서 채널의 수 만큼의 전송선과 아날로그-디지털 변환기가 필요하다. 연결선의 수를 줄이기 위해서 멀티플렉서를 사용하는 것도 가능할 것이다. 이외에도 실시간 신경신호 분석을 위해서는 활동전위의 실시간 검출과 분류가 필요하다. 그러나, 이것은 많은 계산량을 요하기 때문에 디지털신호처리칩 등 전용하드웨어를 사용하지 않고 범용의 PC상에서 구현하기는 어렵다.

본 논문에서 구현한 시스템은 위와 같은 필요사항과 제약요인에 두고 최소한의 하드웨어를 이용하여 구현하였다. 전체 시스템은 보통 사양의 PC 이외에는 단지 신호획득보드만을 포

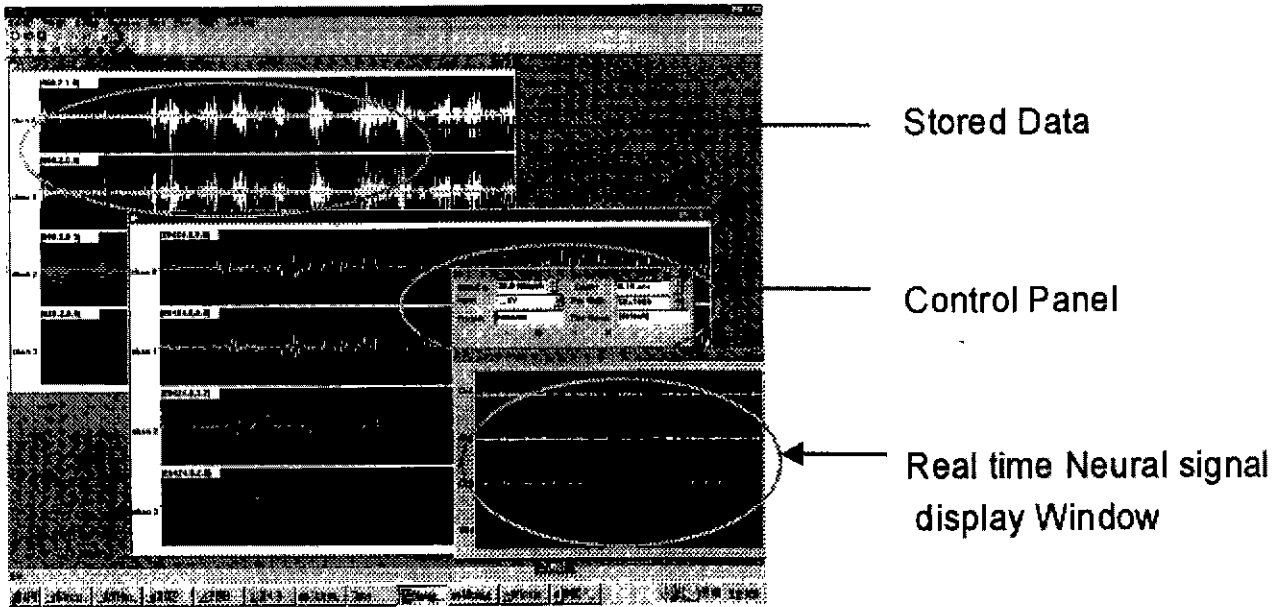


그림 5. 신호 획득 프로그램 실행 화면
 Fig 5 Captured view of the data acquisition program

함하며, 16개의 채널로부터의 신호를 호스트 PC로 전송하여 실시간에 저장하고 화면에 출력을 하는 부분, 저장된 신경신호로부터 신경의 활동전위를 검출하여 분류하는 부분과, spike train을 통하여 신경들간의 관계를 분석하는 총 3개의 부분으로 구성되어 있다.

실시간 저장 및 출력을 위해서는 다중쓰레드(multithread) 프로그래밍과 이중버퍼DMA(double buffered direct memory access) 방식을 이용하였다. 신경 신호의 검출을 위해서는 단순한 threshold 방법과 신호대잡음비(signal to noise ratio, SNR)가 매우 낮은 경우에도 신호로부터 신경의 활동전위를 효과적으로 검출할 수 있는 비선형에너지연산자(nonlinear energy operator)가 사용되었다[3]. 여러 개의 뉴런으로부터의 신호가 섞여 있는 세포외기록 신경신호로부터 신경활동전위를 분류하기 위해서는 신경활동전위의 크기와 지속시간, principal component 등의 특징추출(feature extraction)을 이용하는 supervised sorting 방법이 이용되었다[6]. 그리고, 단일신경의 활동전위 발생시간이 기록된 형태인 spike train 분석을 위해서는 가장 많이 쓰이는 raster plot, 발화율(firing rate)히스토그램, interspike interval 분석, joint interspike interval 분석, conditional cross interval 분석, autocorrelograms 및 cross-correlogram 등을 구현하는 소프트웨어 모듈이 포함되어 있다 [2], [5].

이 시스템을 사용하여 실제로 개구리의 감각 신경에 자극을 가하면서 감각 신경의 활동전위를 기록하였다. 이 기록된 신호로부터 활동전위의 검출, 분류의 분석을 수행하였으며, 위의 spike train 분석을 수행하였다

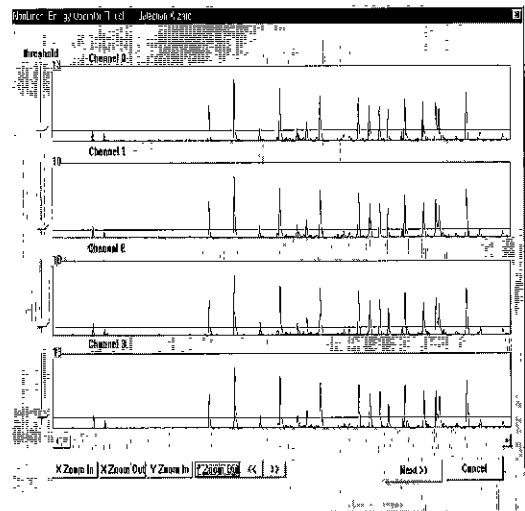


그림 6. 개구리 활동전위의 에너지연산자를 이용한 활동 전위검출
 Fig. 6. Action potential detection from the frog recording, using NEO

방 법

전체 시스템의 구성

시스템의 전체 구성은 그림1과 같이 크게 3 부분으로 나뉘어 있다. 첫째는 미세전극과 증폭기 및 필터로부터의 신호를 아날로그-디지털변환을 한 후 호스트 PC로 전송하고, 이 신호를 실시간에 출력하고 호스트 PC의 시스템에 저장하는 부분으로 신호획득보드와 이중버퍼 DMA를 이용한 프로그램으로 구성된다. 둘째는 측정된 신호로부터 신경의 활동전위를 검출하

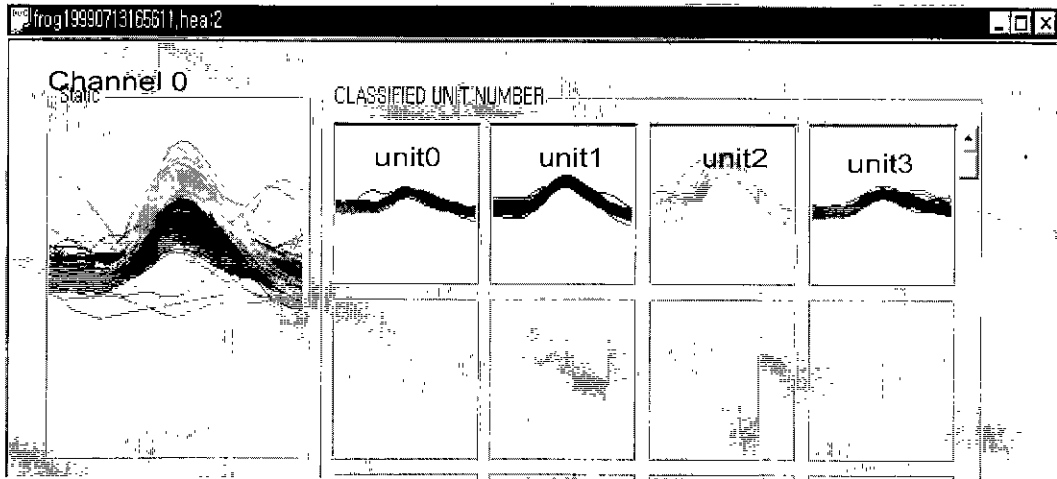


그림 7. channel 0의 신호에 대한 신경활동전위 분류결과
 Fig. 7 Action potential sorting on the signal from channel 0

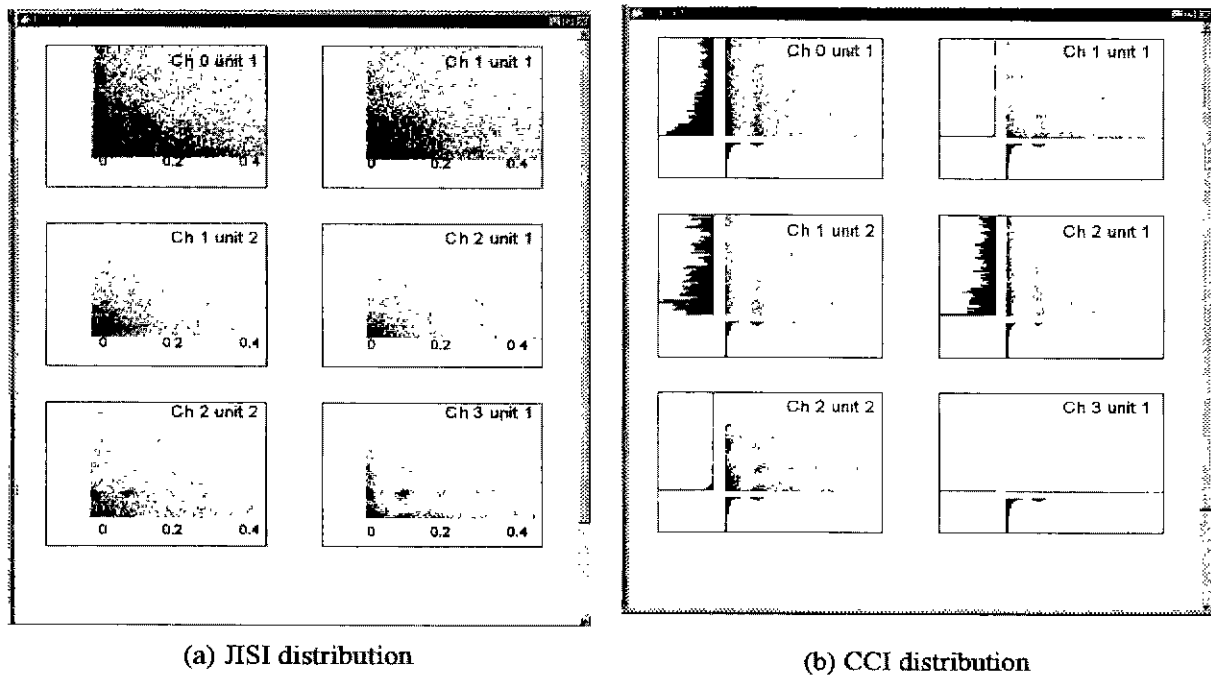


그림 8. JISI와 CCI 분포
 Fig. 8 JISI and CCI distribution

고 검출된 활동전위들을 각각의 뉴런들로부터의 활동전위로 분류하여, 신경활동전위의 발생시간(firing time)을 기록하는 부분이다 셋째는 앞에서 발생시간의 형태로 기록된 spike train의 해석을 통해서 신경들간의 관계를 분석하는 부분이다 소프트웨어 부분은 Microsoft windows NT 상에서 Visual C++과 Microsoft Foundation Class(MFC)를 이용하여 구현되었다.

Data Acquisition System

세포외기록방법에 의해 신경신호를 기록할 경우 활동전위가

수십~수백 μV 의 낮은 진폭을 갖도록 측정된다 [1]. 전극으로부터의 전치증폭기 및 주증폭기와 신호획득보드의 프로그래밍을 통해 수천에서 수만 배 증폭이 된다. 이 과정에서 잡음제거와 아날로그-디지털 변환시의 aliasing 현상을 막기 위해서 10~15 kHz의 저역통과필터를 통과하게 된다 증폭된 신경신호는 신호획득보드를 통하여 디지털신호로 변환되고 PC로 전송된다. 신호획득보드는 아날로그-디지털 변환 후 이 디지털 신호를 호스트 PC와 동기화하여 전송한다. 신경활동전위는 100 Hz-10 kHz의 주파수 대역을 차지하기 때문에

채널 당 최소 20 ksample/sec 이상의 샘플링이 필요하다. 사용된 신호획득보드는 최대 330 ksample/sec의 샘플링 주파수를 가지므로 신호획득보드 하나에 이 보드의 최대 채널수인 16 채널까지 기록을 할 수 있다. 또한, 신경신호의 기록을 위해서는 신호획득보드로부터 호스트 PC로 데이터의 손실이 없이 연속적인 전송을 해야 하므로, 이중버퍼 DMA 방식으로 데이터를 전송한다. 이중버퍼 DMA는 설정된 메모리의 반이 찰 때까지 기다려서 메모리의 반이 차게 되면 나머지 반의 메모리에서 데이터를 받게 되고, 동시에 사용자의 메모리에 이미 차 있는 메모리의 데이터를 전송하는 방법으로, 다음 절에서 자세히 설명하겠다.

Real Time Signal Display and Storage

신경 신호의 연속적인 전송을 위해 사용한 이중버퍼 DMA 방식은 다음과 같다. 이는 실시간에 신호를 저장하고 출력하기 위해서 메모리의 반이 다 채워졌는지 여부를 검사하고, 반이 채워졌을 때 프로그램의 메모리로 전송을 담당하는 쓰레드와 그 신호의 출력을 담당하는 쓰레드, 그리고 전송된 데이터를 실시간에 저장하는 쓰레드 등 3개의 쓰레드로 구성되어 있다. 신경신호의 기록에서는 신호를 손실없이 저장하는 것이 화면에 디스플레이 하는 것보다 중요하므로 더 높은 우선순위를 가져야 한다. 그림 2는 신경신호를 손실없이 신호획득보드로부터 전송하여, 호스트 PC에서 출력하고, 저장하는 프로그램구조를 나타낸 것이다. 이 구조의 특징은 화면에 출력되는 사실과 관계없이 실시간저장을 위한 쓰레드는 데이터를 저장하게 된다는 데 있다. 출력이 다 되지 않은 상태에서 다음 데이터가 들어왔을 경우에도 실시간 저장 쓰레드는 출력 상태에 관계없이 데이터를 저장하게 된다.

Action Potential Detection and Sorting

신경 신호로부터 신경활동 전위를 검출하는 방법은 가장 보편적으로 쓰이는 방법이 신호의 크기로부터 임계값 이상의 값을 가질 때 신경 활동 전위를 검출하는 방법이다. 이는 SNR이 대략 5 이상인 신호일 경우 만족할 만한 결과를 나타낸다. 그러나, 임계값 근처의 국소적인 피이크에서 잘못된 검출을 할 가능성이 크고, SNR이 낮은 신호일 경우에는 검출 자체가 불가능하다. 세포외기록 신경신호의 경우에는 SNR이 1에 가까울 정도로 낮은 경우가 흔하다. 따라서 단순한 임계값검출보다 훨씬 우수한 성능을 갖는 비선형에너지연산자를 이용한 검출기능을 포함시켰다[3]. 이산화된 신호 $x[n]$ 에 대해 에너지연산자는 $\Psi(x[n]) = x^2[n] - x[n+1]x[n-1]$ 세포외신경신호기록 시 전극의 한 개의 사이트에서는 그 주위에 있는 여러 개의 신경에서 발생하는 신경활동전위가 측정된다. 이 경우 단일 신경의 활동성을 조사하기 위해서 한 개의 전극에서 나온 신호들을 단일 신경의 활동전위들로 분류를 해야 한다. 본 시스템에서는 supervised sorting과 unsupervised sorting 방법을 모두 구현하였다[6]. Supervised sorting을 위해서는 검출된 활동전위의

peak-to-peak 진폭과 peak-to-peak 시간폭을 추출하거나, 1st and 2nd principal component를 추출하여 분류기에 입력되는 특징으로 사용하였다[4], [7]. unsupervised sorting의 방법은 Bayesian classification방법을 사용하며, 이 방법을 이용한 대표적인 패키지인 autoclass에서 사용한 방법과 동일하게 구현하였다[8]. 입력으로는 검출된 신호의 샘플 전체를 사용한다. 분류된 데이터는 활동전위가 발생하는 시간(firing time)이 저장되어 다음의 spike train 해석에서 사용된다.

Spike train 해석

Raster plot과 발화율 히스토그램은 활동전위의 발생시간의 분포를 시각적으로 알기 쉽게 표시해주는 기본적인 방법이다. raster plot은 활동전위의 발생시간을 채널의 단위 신경별로 표시를 해주어 시간에 따른 활동전위의 분포를 시각적으로 보기 쉽게 해 준다. 발화율 히스토그램은 정해진 시간(time bin) 사이에 발생하는 활동전위의 개수를 히스토그램으로 표시한 것이다. 신경계의 정보는 발화율에 담겨있다. 즉, 자극의 세기가 강해지면 신경 활동 전위의 크기가 커지는 것이 아니라, 발화율이 증가한다.

interspike interval(ISI) analysis는 reference spike에 대한 연속된 spike의 발생시간의 확률 분포에 대한 통계적인 측정 방법이다[2][5]. 그림3에서 x축과 y축은 각각 reference spike와 이진 spike의 발생 시간인 pre-ISI와 reference spike와 다음 spike의 발생시간을 나타내는 post-ISI를 나타낸다.

joint interspike interval(JISI) analysis는 그림 3에서 pre-ISI와 post-ISI의 joint distribution을 나타낸 것이다[2]. pre-ISI vs. post-ISI 분포는 한 신경으로부터의 연속하는 spike들 사이의 관계를 나타낸다. 이 관계로부터 단일신경으로부터의 활동전위들 간의 연속적 상관관계를 유추할 수 있다. Conditional cross interval(CCI) 분석을 통해서 하나의 reference 신경과 다른 target 신경 사이의 상관관계를 알 수 있다[2].

Autocorrelogram은 모든 reference spike t_1 에 대해서 자신을 제외한 다른 모든 spike들간의 interval들의 확률분포를 통계적으로 구해서 나타낸 것이다[9]. Crosscorrelogram은 reference neuron의 모든 reference spike t_1 에 대해서 target neuron의 모든 spike들과의 interval들의 분포이다. Autocorrelogram으로부터는 ISI와 유사한, 하나의 신경세포의 발화 리듬을 알 수 있으며 crosscorrelogram으로부터는 JISI와 비슷하게 두 개의 신경 간의 상관관계를 유추할 수 있다.

실험 및 결과

개발된 시스템을 사용하여 개구리의 감각 신경으로부터의 신경신호를 추출하고, 그로부터 활동전위를 검출하여 단일뉴런으로부터의 신호들로 분류한 뒤, 방법에서 설명한 spike train 해석을 수행하였다. 이 실험을 통하여, 이 시스템이 실제로 다채널 신경신호 기록을 이용한 신경계의 분석을 위한 실험에 적용가능함을 보였다.

실험 방법

4개의 채널을 갖는 스테인리스스틸 고리형전극(hook-type electrode)을 이용하여 개구리 피부의 감각 신경을 자극하여, 그로부터 나오는 신경활동전위를 개발된 시스템의 16채널 중 4채널을 이용하여 동시기록을 하였다. 4채널 만을 사용한 이유는 실험에 사용된 전극에 의하여 제한되었다. 그림 4에서 실험 장면을 보여주고 있다. 전치증폭기로는 ACinstrumentation사의 8채널 차동모드 생체신호전치증폭기인 ACamp08을 사용하였고, 주증폭기로는 A-M systems의 model 1700을 사용하였는데 이는 4채널 대역통과필터와 증폭기, 60 Hz 노치필터를 포함한다. 주증폭기의 출력이 개발된 시스템에 입력된다. 측정된 신호는 30 ksample/sec로 샘플링되어 호스트PC에 연결된 SCSI 하드디스크에 바이너리 형태로 기록된다. 피부의 접촉에 관한 정보를 인코딩하는 신경을 찾아 유리 절연체 막대를 통하여 피부에 정기적으로 기계적인 자극을 가하여 그로부터 나오는 신경신호를 기록하고, 검출, 분류하였다.

실시간 신경 신호 획득 결과

측정과 실시간 기록을 위한 프로그램의 실행 화면은 그림 5와 같다. 이 프로그램은 실시간에 신호를 출력하면서 필요한 부분에서 데이터를 저장할 수 있다. 그것을 제어하는 것이 그림 5의 콘트롤패널이다. 콘트롤패널에서는 샘플링율, 프로그램머블 게인, 버퍼의 크기, 저장화일 및 프로젝트 명을 조절할 수 있다. 일단 기록된 신호의 오프라인 분석을 위하여 저장된 신호를 다시 불러서 보고 처리하는 패널도 포함되어 있다. 개구리의 신경 활동 전위는 peak-to-peak 진폭이 약 50~100 μ V(증폭전, 전압이득:100) 이고, peak-to-peak 시간폭이 약 0.5msec이다.

신경 신호 검출 및 분류

신경 활동 전위는 필터링후에 임계값 방법이나 에너지연산자를 사용하여 검출 하였다. 그림 6은 에너지연산자의 연산 결과와 이를 통한 신경 신호의 검출이다. 그림. 7은 신경 활동 전위를 peak-to-peak 진폭과 시간폭 등의 2개의 추출된 특징을 써서 분류하여 채널0의 검출된 신경 활동 전위와 그 분류 결과이나 채널 0 은 4개의 유닛으로 분류되었다. 이후 신경활동전위의 발생시간으로부터 spike train 분석을 수행하였다.

spike train 분석

개구리의 감각신경 기록 후 신경신호의 검출 분류과정을 통해 얻어진 spike train으로부터 본 논문에서 개발한 시스템을 이용하여 발화를 히스토그램과 raster plot, ISI 히스토그램, JISI 히스토그램, CCI 히스토그램, autocorrelogram와 cross-correlogram등의 spike train분석을 수행하였다.

그림 8(a)와 그림 8(b)는 각각 JISI와 CCI의 분포를 나타낸 것이다. JISI의 분포로부터 각각 유닛들의 pre-ISI와 post-ISI의 분포를 알 수 있다. 채널 0의 유닛 1, 채널 1의 유닛 1

의 경우는 0근처에 분포가 모여 있는데, 이것은 활동전위의 발생시간들이 거의 랜덤한 분포를 보이고 있는 것으로 해석된다. 그러나, 채널3의 유닛1의 경우는 특정 지점 약(0.1,0.1)에 상당수 분포함을 알 수 있다.

토 의

보통 사양의 PC와 신호획득보드만으로 구성되는 이 시스템은 최대 16채널의 데이터를 30 ksample/sec 샘플링율로 아날로그-디지털 변환하여 호스트 PC로 신호의 손실없이 전송하는 동시에 실시간으로 하드디스크에 저장하고 화면에 출력한다. 저장된 신경신호로부터 활동전위의 검출과 특징추출을 이용하여 다유닛 신경신호를 단일유닛별 신호로 분류할 수 있다. 또한 시스템은 저장된 spike train으로부터 신경의 관계를 분석할 수 있는 여러 가지 spike train 분석방법들을 수행하는 소프트웨어 모듈을 포함한다. 본 시스템은 신호획득보드의 업그레이드를 통해 최대 64 채널까지 실시간 전송 및 기록이 가능하다.

본 시스템은 저가의 시스템을 구현하기 위해 하드웨어의 사양을 최소화하기 위해 노력하였으며 이에 따라 성능상의 제약이 있다. 구체적으로 하드웨어의 추가를 통하여 개선되어야 할 사항들은 다음과 같다. 첫째, 많은 신경신호의 동시 측정과 기록을 위해서 채널 수를 수백 채널 이상으로 높여야 하며, 전기적자극을 주면서 이와 동기된 신경신호를 기록할 수 있는 시스템을 구현해야 한다. 둘째, 시스템의 속도의 한계로 인해 실시간 신경활동전위 검출과 분류는 불가능한 상태이므로, 디지털신호처리칩 등 전용의 하드웨어를 이용하여, 실시간으로 신경활동전위의 검출과 분류가 가능하도록 해야한다.

이 밖에도 실제의 신경신호기록 실험에 보다 안정적으로 사용하기 위해서는 성공적인 활동전위의 검출과 unsupervised sorting에 요구되는 SNR의 레벨을 더욱 낮추는 방법에 대한 연구가 필요하다 [8].

참 고 문 헌

1. E. Hwang *et al.*, "A simultaneous multichannel recording obtained from rat cortex using a plasma etched silicon depth probe", *Proc. of the first joint EMBS/BMES conf.*, vol 1, p380, Oct 13-16 99 Atlanta, GA, USA
2. D. A. Stenger. *Enabling Technologies for Cultured Neural Networks*, pp320-345, Academic Press
3. K. H. Kim and S. J. Kim, "Neural Spike Sorting Under Nearly 0 dB Signal-to-Noise Ratio Using Nonlinear Energy Operator and Artificial Neural Network Classifier", *Proc. of the first joint EMBS/BMES conf.*, vol 1, p410, Oct 13-16 99 Atlanta, GA, USA

- 4 B. C. Wheeler, "A Comparison of Techniques for Classification of Multiple Neural Signals". *IEEE Trans. on BME*, Vol 29 No. 12, December, pp 752-759, 1982
- 5 D. C Tam, "A cross-interval spike train analysis the correlation between spike generation and temporal integration of doublets", *Biological Cybernetics*, Vol 78 pp. 95-106, 1998
- 6 M S. Lewicki. "A review of methods for spike sorting: The detection and classification of neural action potentials", *Network: Comput. Neural Syst.*, Vol 9, pp. R53-R78, 1998
- 7 M. A. L Nicolelis, *Methods for Neural Ensemble Recordings*, CRC Press Methods in the Life Sciences, Methods in Neuroscience, 1999
- 8 R. Hanson. "Bayesian Classification Theory" *Technical Report FIA-90-12-7-01*, 1994
9. E. J. Lang, *et al*, "Pattern of Spontaneous Purkinje Cell Complex Spike Activity in the Awake Rat". *J of Neurosci.*, Vol. 19, No. 7 p 2728