

睡眠多元記録으로 確認된 急速眠球運動睡眠 行動障碍 1例

鄭道彦* · 尹仁永*

A Case of REM Sleep Behavior Disorder Confirmed with Polysomnography

Do-Un Jeong, M.D., Ph.D.,* In-Young Yoon, M.D.*

— ABSTRACT —

The authors report a case of REM sleep behavior disorder which occurred in a 69-year-old business man. He began experiencing episodic "acting out" behavior of his dream at the age of 66. The episodes tended to be associated with dream contents, mainly being chased or threatened. Before that, his sleep was relatively quiet despite occasional nightmares, midsleep arousal, and shallowness. Injuries resulted from leaping out of bed, jumping onto furnitures, and grabbing and biting the spouse's arm. Most recent dream-incurred laceration of chin required 5 sutures. Medical and psychiatric history revealed no significant findings except that he had been overanxious all his life within himself with others' reputation of himself as pleasant and easy-going. A nocturnal polysomnogram showed repeatedly intermittent increase of chin and/or leg muscle tones during otherwise characteristic REM sleep period. The overnight video recording revealed head lifting and limb movements during REM sleep periods. Brain MRI and EEG were normal. Job-related stress was presumed to be an etiological possibility. Clonazepam 0.25-0.5mg nightly almost completely relieved the symptoms.

KEY WORDS : REM sleep · REM sleep behavior disorder · Polysomnography · Clonazepam.

Sleep Medicine and Psychophysiology 1(1) : 99-106, 1994

꿈에 관한 체계적이고 본격적인 연구는 1900년에 프로이드의 "꿈의 해석"(1)이 출간된 이후 주로 심층심리화학적 접근방법을 통해 이루어져 왔다. 그러나 급속안구운동 수면(REM sleep)의 존재가

1953년에 발견되고(2) 뒤이어 1957년에 급속안구 운동 수면이 꿈과 매우 밀접하게 연관되어 있음(3)을 알게 된 이후 꿈의 정신생리학적 연구가 활발히 진행되었다. 그 결과 급속안구운동수면은 제 3의 존재양식으로 일컬어 질 정도로 매우 독특한 생리적 특성들을 지니고 있음을 발견하게 되었다.

급속안구운동수면의 3대 특징은 낮고 비동기화된 (low voltage desynchronized) 특징적 뇌파소견, 급

*서울대학교병원 신경정신과 및 수면다원검사실
Department of Neuropsychiatry and Division of Sleep Studies, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea
교신저자(Corresponding author) : 정도연(Do-Un Jeong)

속안구운동, 그리고 근육활동의 최소화(muscle atonia) (4) 현상이다. 이중 근육 활동이 급속안구운동 수면중에 최소화됨은 매우 중요한 생존적 의미를 지니고 있다. 즉 아무리 위험하고 파격한 내용의 꿈을 꾸어도 이를 행동으로 옮길 힘을 잃은 상태이어서 꿈꾸는 사람의 안전을 보장해 주는 장치라고 간주할 수 있다. 그러나 수면중 파격한 행동을 보이는 환자들의 보고를 통해 이러한 안전장치가 풀어지는 경우가 있음을 알게 되었으며 이를 급속안구운동수면 행동장애(REM Sleep Behavior Disorder)(5, 6)로 명명하게 되었다. 저자들의 조사에 의하면 아직 국내에서 이에 관해 보고된 예를 찾아볼 수 없었다.

이에 저자들은 국내에서 경험한 일례를 보고하고 이를 통해 급속안구운동의 특성과 그 병리현상을 간략하게 고찰하고자 한다.

증례

60대의 남자가 수면 클리닉을 방문하였다. 환자의 주소는 약 3년전 부터 시작된 “꿈을 행동화”하는 증상이었다. 이런 증상은 갑자기 시작되었으며 그 전에는 악몽을 꾸는 일이 많았다고 하였다. 환자는 부친에게 상속한 사업체를 이어 받아 최근 사업 확장을 위해 신경을 과도하게 써왔다고 하였다. 뇌손상, 당뇨병, 고혈압, 경련성 질환 등의 과거력 및 현병력을 부인하였다. 과거력상 음주는 많이 하였으며 비흡연자이었고 내원당시 복용중인 약물은 없었다. 수면양상은 오후 9시경에 취침하고 자정전후에 일시 깨어나며 다시 잠들어 아침 7시경 기상하였다. 본인은 자신의 수면을 알고 각성을 동반한다고 평가하였다. 코골이가 있다 하였고 점심식사후 약 30분간 낮잠을 자는 버릇이 있었다.

환자가 보고한 “꿈의 행동화” 병력을 요약하면 다음과 같았다. 약 4년전 잠을 자던 중 옆자리의 부인을 꼭 껴안고 흔들다가 잠이 깨어난 적이 있었다. 3년전에는 수면중 부인의 팔목을 물어 상처를 내었으며 그 당시 꿈의 내용은 강도가 집안에 침입한 것이었다. 그 당시 혼자 자고 있을 딸이 걱정되었으며 강도에게 저항하는 내용이었다. 2년전

외국여행중 추구하는 꿈에서 몸을 일으켜 뛰면서 침대옆 탁자를 얼굴로 받아 오른 쪽 얼굴의 상처를 입었다. 작년에는 꿈꾸다가 침대 옆 탁자위의 조명기구를 차버리고 일어나 부인이 놀라 지르는 소리에 꿈에서 깨어났다고 하였다. 수면 클리닉 방문 2일전에는 꿈에서 강패 몇명이 환자를 붙들려고 해 도망가던 중 옆자리의 부인을 경충 건너 뛰고 창문의 블라인드 커튼에 턱을 찢어 다섯 바늘을 봉합하였다.

환자의 성장력에 의하면 엄한 부친 밑에서 늘 염려와 불안, 공포 속에서 살아 왔다고 하였다. 약간의 실수도 용납되지 않아 실수할 경우 언제나 처벌을 어떻게 면할지 궁리하느라 힘들었고 늘 부모의 결정에 순종해 왔다고 하였다. 그러던 중 20대에 부모로부터 벗어나기 위한 방법으로 미국 유학을 감행하였다. 부유한 집안이었으나 본인 스스로 고학하여 공부를 끝내고 돌아왔다. 교수직에 있다가 부친으로부터 사업을 물려 받아 경영중이며 회사일과 관련된 직업적 스트레스에 부담을 느껴 왔다 하였다. 회사일에서도 늘 실패할 가능성에 관해 불안해하고, 불안감에서 악몽을 꾸는 것 같다 하였다.

급속안구운동수면 행동장애로 진단하였으며 확진을 위하여 야간 수면다원기록, 뇌파, 뇌 핵자기 공명검사, 매독혈청반응검사 등을 시행하였다. 검사상 야간 수면다원기록외에는 모두 정상소견을 보였다.

야간 수면다원기록은 표준적 방법(7)으로 표준기기(model 78 수면다원기록기, Grass)를 사용해서 수행하였다. 요약하면 뇌파(C3-A2, O2-A1, O1-A2), 안구운동(EOG), 하악 근전도, 심전도, 전경골근(anterior tibialis) 근전도, 호흡 및 호흡운동, 혈중 산소포화도가 포함되었다. 환자의 수면행동은 지속적으로 녹화되었으며 혼련된 수면기사에 의해 행동관찰기록을 동시에 작성하였다. 검사결과의 판독은 판독용 표준지침(4) 및 급속안구운동수면시 근전도 소견의 수정(8)에 근거하여 시행하였다. 최종판독은 수면의학 전문의가 시행하였다. 환자의 야간 수면다원기록상 수면구조를 살펴본 결과 전반적으로는 특이한 이상을 찾아볼 수 없었다. 그

急速眠球運動睡眠 行動障碍 1例

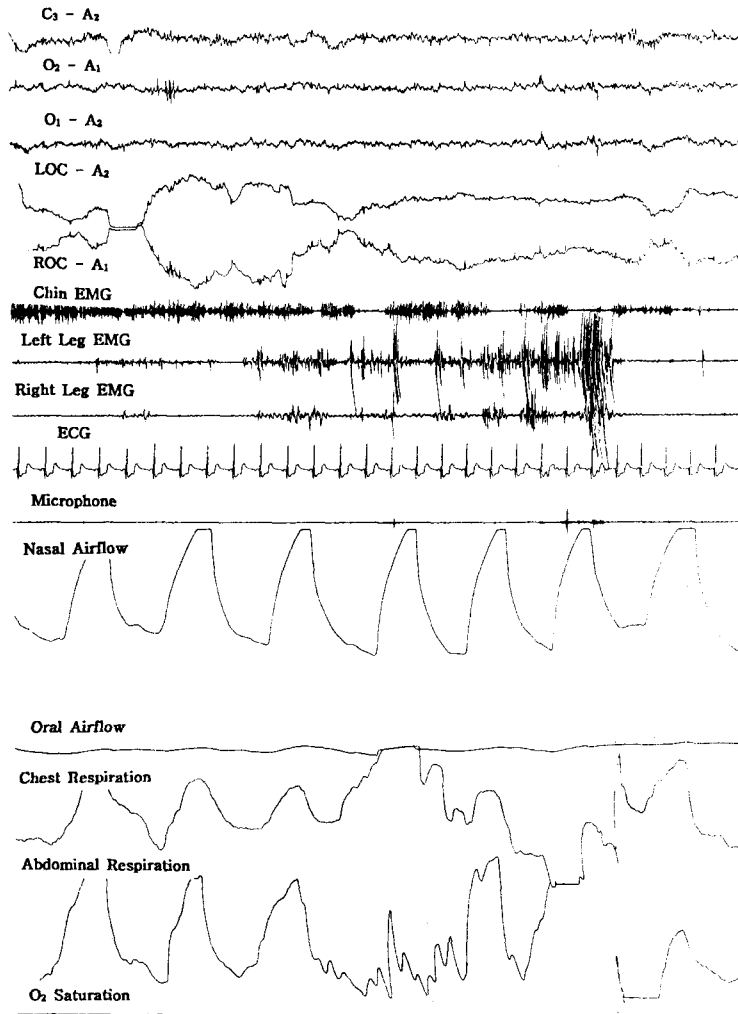


Fig. 1. An abnormal REM sleep epoch from a 69-year-old man with REM sleep behavior disorder. The otherwise typical REM sleep, by the presence of REMs and the low voltage desynchronized EEG pattern, is characterized by augmented chin EMG(loss of atonia). Moderate bursts of lower limb EMG twitching are also noted.

러나 급속안구운동 수면중 간헐적으로 하악부 및 전경골근 근전도상 활발한 운동(intermittent EMG augmentation)을 보였으며 이러한 양상은 야간 검사중 급속안구운동 수면에서 되풀이 되었다(Fig. 1,2). 수면다원기록 기사의 관찰조건에서도 머리를 들거나 팔다리를 움직이는 행동이 보고되었으며 이는 수면행동 녹화기록에서도 확인되었다. 또한 비급속안구운동 수면(non-REM sleep)시 정기적 혹은 비정기적 근육수축의 소견을 보였으나 수면중

주기성 하지운동증(periodic leg movements in sleep)의 진단기준(9)에는 미치지 못하였다. 그외 경한 정도의 폐쇄성 무호흡을 관찰하였으며 수면 무호흡에 의해 급속안구운동수면에 끼치는 영향을 배제하기 위해 지속적 기도양압공급기(continuous positive airway pressure device)를 사용하여 수면무호흡을 해소시킨 상태로 야간 검사를 되풀이하였다. 그 결과에서도 급속안구운동중 근전도 소견이 반복적으로 증가하는 동일한 현상을 지속적으로 관

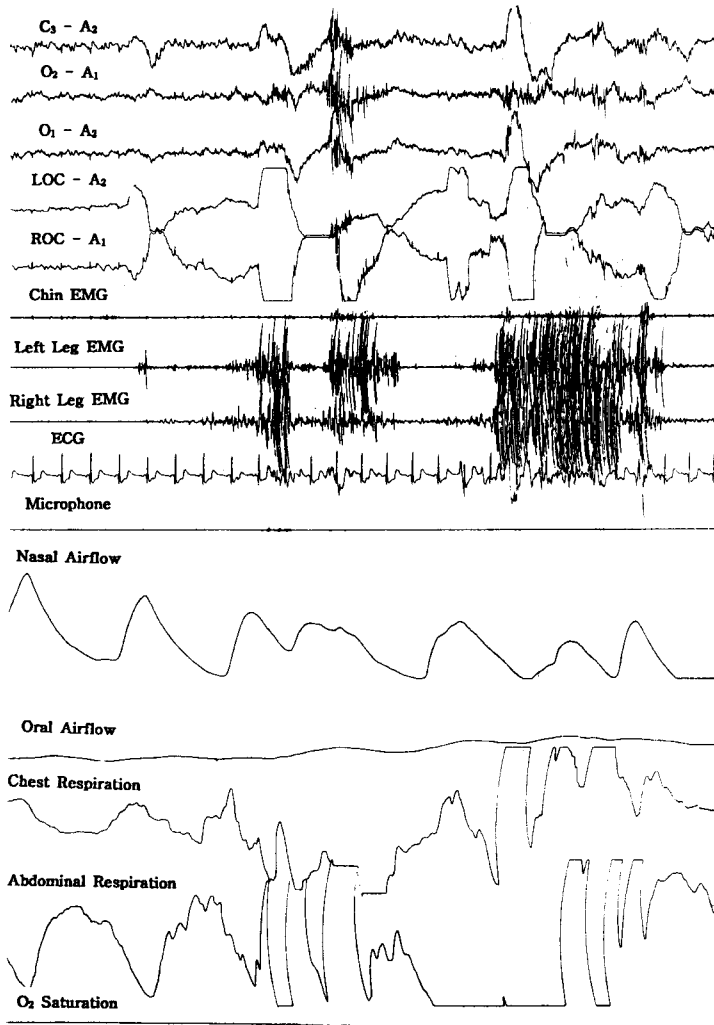


Fig. 2. Another abnormal REM sleep epoch from the identical patient in Fig. 1. Very dynamic REMs, desynchronized EEG, and relatively atonic chin EMG are present, with marked degree of twitching bursts of lower limb EMGs.

찰할 수 있었다.

환자의 증상은 clonazepam 0.5mg의 매일 취침시 투여에 즉각적이고 지속적인 반응을 보였으며 거의 해소되었다. 3개월후 환자보고에 의하면 그간 단 2회의 비슷한 증상이 있기는 하였으나 한번은 내용이 기억 안나는 꿈 속에서 소리를 지르는 정도로 끝나고, 다른 한번에서는 꿈에서 움직이려 했으나 약간 뒤척이는 정도였다고 하였다. 또한 수면이 전에 비해 개선되어 각성없이 깊은 수면을 취한다고

주관적 수면이 질적으로 개선되었음을 보고하였다.

고 찰

급속안구운동수면 행동장애는 초수면(parasomnia)에 속하며 수면중에 나타나는 바람직하지 못한 현상이다. 그 특성으로는 급속안구운동 수면에서 특징적으로 나타나는 근육활동의 최소화 현상이 반복적으로 방해받는다. 근육긴장도가 상승

急速眠球運動睡眠 行動障礙 1例

Table 1. Comparison of characteristics across selected parasomnias

Parasomnias	Age of onset	Involved sleep stage	Restoration of alertness	Dream recall	Aggressive/harmful behavior	Recall for behavior	Autonomic arousal
REM sleep behavior disorder	middle age	REM	sudden	yes	frequent	yes	minimal
Nightmare	children	REM	sudden	yes	no	-	gradual
Night terror	children	NREM (3/4)	confusion /gradual	no	variable	minimal	sudden
Somnambulism	children	NREM (3/4)	confusion /gradual	no	variable	minimal	sudden
Nocturnal seizure	diffuse	NREM	gradual	no	variable	no	variable

하며 이에 따라 여러가지 복합적이고 격렬한 행동이 나타나게 된다(8). 그 결과 환자 본인 혹은 배우자가 흔히 신체적 손상을 입게 된다. 이는 정상적인 보호기능이 상실된 경우이며 잠재적 특성으로 보아 본인 혹은 다른 사람에게 치명적일 수 있다. 본 예의 경우에서도 꿈을 행동화 할 경우 아직 정상적인 지기능이 돌아오지 않는 상태에서 근육의 움직임이 각성시와 다름 없이 매우 활발하였음을 알 수 있었다. 이에 따라 본인과 부인에게 상당한 정도의 부상을 입혔음을 확인할 수 있었다.

급속안구운동수면 행동장애는 주로 중년이상의 남자에서 진행성으로 나타나며(8, 10) 이는 본 예의 경우에서도 합치되는 소견이다. 발병연령이 높은 관계로 일반적으로 기질적 뇌기능 이상의 가능성이 시사되며 다음과 같은 원인들이 보고된 바 있다. 즉, 약물, 혈관질환, 종양, 감염성 질환, 퇴행성 질환, 외상, 발달학적 원인 등에 의해 급속안구운동수면 행동장애가 나타날 수 있다. 그러나 본 예에서와 같이 뚜렷한 기질적 원인을 찾아낼 수 없는 경우도 60% 이상에 달한다(11).

급속안구운동수면 행동장애는 그 진단과정에서 소위 몽유병과 같은 초수면들과 감별진단이 되어야 한다. 초수면장애들은 거의 공히 복합적 행동을 수면중에 보인다는 점에서는 서로 닮은 점이 있으나 다음과 같은 점들(Table 1)에서 감별된다. 감별시 유의해야 할 점으로는 발현되는 연령대 및 성별 분포도, 발현되는 수면단계 및 시간대, 자율신경계 증상의 유무 및 정도, 공격적 행동의 정도, 꿈과의

연관성, 각성후 회상정도 등이 중요하다. 예를 들면 급속안구운동수면 행동장애는 급속안구운동 수면에서 나타나고 꿈과의 연관성을 회상하며 꿈이 많은 수면 후반부에 주로 나타난다. 이에 비해 몽유병은 비급속안구운동 수면에서 부분적으로 각성되어 나타나며 꿈과 관련된 회상이 거의 없고 초파수면이 많은 수면 전반부에 많이 나타난다. 급속안구운동수면 행동장애에서는 공격적 행동이 흔히 나타나나 몽유병에서는 일정하지 않다. 급속안구운동수면 행동장애는 남자에서 주로 나타나고 평균 60대에서 발병(8, 10)하나 몽유병에서는 어린아이들에서 주로 나타나고 30대 이후 발병은 드물며 성별에 따른 차이가 없다.

급속안구운동 수면의 발생지는 橋腦(pons)이다(12). 급속안구운동 수면중 근육활동의 억제(atonial)는 교뇌내 병소를 만들어 해소시킬 수 있으며(13, 14) 병소의 위치에 따라 다양한 형태로 나타난다(15). 실제 고양이 교뇌의 被蓋(tegmentum)에 양측 병소를 만들어 급속안구운동수면 행동장애를 일으킬 수 있음이 보고된 바 있다(14). 급속안구운동수면 행동장애는 환자의 급속안구운동수면중 증가된 근육활동이 "침투(intrusion)"하는 현상으로 받아들여 진다. 이는 기면병(narcolepsy)에서의 탈력발작(cataplexy)이 환자의 각성상태에서 갑자기 근육의 긴장도가 최소화됨으로써 나타나는 침투(intrusion)현상인 것과 대비된다.

신경정신과 영역에서 흔히 처방하는 약물에 의해서도 급속안구운동수면행동장애와 유사한 현상

이 유발될 수 있다. 삼환계 항우울제(16, 17, 18), MAO 억제제(19), 알코홀이나 dextroamphetamine 남용후 금단(20), 그리고 삼환계 항우울제의 급격한 투여중지(21)와 연관된 보고들이 있다.

본 증례에서 환자의 성격과 급속안구운동 수면 행동장애간에 직접적인 상관관계를 찾을 수는 없었다. 그러나 외형적으로 원만하고 부드러운 성격의 소유자였으나 내면적으로는 장기적으로 불안하고 공격성을 억제하는 경향이 두드러졌으며 발병과 관련된 최근 3년간은 과도한 스트레스 상태에 놓여 있었다. 원인적 가능성으로 스트레스의 영향을 고려해 볼 수 있을 것을 판단된다(20, 22).

급속안구운동수면 행동장애는 잠재적으로 위험한 병(23)이나 효과적인 치료법이 개발되어 있으므로 필수적인 것은 수면의학 전문가 및 수면다원기록에 의한 확진이다. 따라서 문진을 통해 급속안구운동수면 행동장애 가능성이 있는 경우는 수면의학 전문가에게 의뢰하는 것이 바람직하다. 구체적으로 감별해야할 장애들은 수면중 경련성장애, 수면무호흡증, 수면중 주기성 하지운동증, 발작성 야간 근긴장이상(paroxysmal nocturnal dystonia), 야경증, 악몽, 몽유병, 손상후 스트레스장애, 각종 불면증 등이 있다(8). 따라서 의사들에 의해 행해지는 병력조사에서 수면중 이상행동 및 꿈의 행동화에 관한 항목이 추가되어야 한다. 특히 노인환자나 중추신경계의 이상이 있는 환자군에서는 세밀한 주의가 필요하다(11). 수면다원기록시는 포괄적인 검사가 바람직하다. 포함되어야 할 항목으로는 뇌파(경련성질환 배제용으로 포괄적 뇌파), 안구운동, 하악 및 전체 상, 하지(양측 지신근 extensor digitor 및 전경골근)의 근전도, 호흡 및 호흡운동, 혈중산소포화도, 심전도, 지속적인 녹화, 경험있는 수면기사에 의한 관찰소견 기록 등이 있다(11).

본 예는 다음과 같은 전반적 측면에서 급속안구운동수면 행동장애로 진단되었다. 첫째, 하악 근전도 소견의 증가 및 근육활동 증가를 수면다원기록 상에서 반복적으로 관찰할 수 있었다. 행동관찰 소견에서도 머리를 들고 일어나려는 등의 복잡적이고 격렬한 행동을 보였다. 둘째, 병력상

에서도 진단에 합치되는 반복적 자기손상 및 부인에 대한 손상력을 찾아낼 수 있었다. 셋째, 환자가 급속안구운동 수면 중 보인 행동과 꿈의 내용은 일치하였다. 쫓기거나 위협받는 내용을 도망가거나 저항하는 행동으로 옮기었음을 환자 자신이 회상을 통해 확인하였다. 넷째, 증상발현 후 환자의 의식은 신속하게 돌아왔으며 이는 섬망이나 경련성 장애에서의 경우와는 판이한 차이를 보였다. 뇌파상에서도 이상소견을 발견할 수 없었다. 다섯째, clonazepam을 투여한 약물치료에서도 극적인 증상해소를 보였다.

급속안구운동수면 행동장애의 치료에 있어 가장 근본적인 것은 수면환경의 안전도를 최대한 높이는 것이다. 구체적으로 칼이나 가위같은 위험한 물건들은 침실에 놓아두지 않도록 한다. 뽀족한 모서리가 있는 가구들도 치우거나 모서리를 부딪혀도 안전하도록 감싼다. 약물치료로는 대표적으로 clonazepam이 사용되며 소량투여시도 매우 즉각적이고 지속적인 효과가 있다. Clonazepam은 운동장애 및 경련성질환에서 다양하게 사용되는 약물이며 그 약리작용상 세로토닌과 연관됨이 보고된 바 있다(23). 이는 세로토닌 억제제 투여 후 혹은 뇌간 raphe 핵의 세로토닌 전달통로 파괴후 고양이에서 급속안구운동 수면 행동장애에 합치되는 소견이 나타난다는 보고(24) 및 세로토닌 투여가 운동을 억제한다는 소견(25, 26)들로 미루어 그 치료적 효과를 이해할 수 있다. Clonazepam의 장기 투여에 의한 내성은 임상적으로 큰 문제가 되지 않는다(11). 본 환자에서는 경도의 수면무호흡이 발견되었으므로 지속적 기도양압치료를 병행하여 clonazepam으로 인해 유발될 수 있는 호흡억제의 가능성을 상쇄할 수 있도록 하였다.

중심단어 : 급속안구운동수면 · 급속안구운동 행동장애 · 수면다원기록 · 클로나제팜.

REFERENCES

- 1) Freud S. The interpretation of dreams. Standard Edition, 4 & 5, London, Hogarth Press and the Institute of Psychoanalysis, 1900.

- 2) **Aserinsky E, Kleitman N.** Regularly occurring periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep. *Science* 1953 ; 118 : 273-274.
- 3) **Dement W, Kleitman N.** Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility, and dreaming. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1957 ; 9 : 673-690.
- 4) **Rechtschaffen A, Kales AA(eds).** A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects. Los Angeles, Brain Information Service/Brain Research Institute, UCLA, 1968.
- 5) **Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW.** Human REM sleep chronic behavior disorders : a new category of parasomnia. *Sleep Res* 1985 ; 14 : 208.
- 6) **Schenck CH, Bundlie SR, Egginger MG, Mahowald MW.** Chronic behavioral disorders of human REM sleep : a new category of parasomnia. *Sleep* 1986 ; 9 : 293-308.
- 7) **정도연.** 폐쇄성 수면무호흡증의 수면구조분석. *정신의학* 1993 ; 18(1) : 1-11.
- 8) **Schenck CH, Bundlie SR, Patterson AL, Mahowald MW.** Rapid eye movement sleep behavior disorder. A treatable parasomnia affecting older adults. *JAMA* 1987 ; 257(13) : 1786-1789.
- 9) **Coleman RM.** Periodic movements in sleep(nocurnal myoclonus) and restless legs syndrome. In : *Sleeping and Waking Disorders : Indications and Techniques*, ed by Guilleminault C, and Menlo Park, CA, Addison-Wesley, 1982 ; 265-295.
- 10) **Culebras A, Moore JT.** Magnetic resonance findings in REM sleep behavior disorder. *Neurology* 1989 ; 39 : 1519-1523.
- 11) **Mahowald MW, Schenck CH.** REM sleep behavior disorder, In : *Principles and Practice of Sleep Medicine* edited by Kryger MH, Roth T, and Dement WC, Saunders, Philadelphia, 1989.
- 12) **Siegel JM.** Brainstem mechanisms generating REM sleep. In : *Principles and Practice of Sleep Medicine*, ed by Kryger MH, Roth T, and Dement WC, Saunders, Philadelphia, 1989.
- 13) **Henley K, Morrison AR.** A re-evaluation of the effects of lesions of the pontine tegmentum and locus coeruleus on phenomena of paradoxical sleep in the cat. *Acta Neurobiol Exp(Warsz)* 1974 ; 34 : 215-232.
- 14) **Jouvet M, Delorme F.** Locus coeruleus et sommeil paradoxal. *CR Soc Biol(Paris)* 1965 ; 159 : 895-899.
- 15) **Hendricks JC, Morrison AR, Mann GL.** Different behaviors during paradoxical sleep without atonia depend on pontine lesion site. *Brain Res* 1982 ; 239 : 81-105.
- 16) **Passouant P, Cadhilac J, Ribstein M.** Les privations de sommeil avec mouvements oculaires par les anti-depressurs. *Rev Neurol(Paris)* 1972 ; 127 : 173-192.
- 17) **Besset A.** Effect of antidepressant and sleep. *Adv Biosci* 1978 ; 21 : 141-148.
- 18) **Bental E, Lavie P, Sharf B.** Severe hypermotility during sleep in treatment of cataplexy with clomipramine. *Isr J Med Sci* 1979 ; 15 : 607-609.
- 19) **Akindele MO, Evans JI, Oswald I.** Monoamine oxidase inhibitors, sleep and modd. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1970 ; 29 : 47-56.
- 20) **Schenck CH, Hurwitz TD, Mahowald MW.** REM sleep behavior disorder. *Am J Psychiatry* 1988 ; 145(5) : 652.
- 21) **Schenck CH, Milner DM, Hurwitz TD, Bundlie SR, Mahowald MW.** A polysomnographic and clinical report on sleep-related injury in 100 adult patients. *Am J Psychiatry* 1989 ; 146(9) : 1166-1173.
- 22) **Hefez A, Metz L, Lavie P.** Long-term effects of extreme situational stress on sleep and dreaming. *Am J Psychiatry* 1987 ; 144 : 344-347.
- 23) **Chadwick D, Hallet M, Harris R, Jenner P, Reynolds EH, Marsden CD.** Clinical, biochemical and physiologic features distinguishing myoclonus responsive to 5-hydroxytryptophan, tryptophan with a monoamine oxidase inhibitor and clonazepam. *Brain* 1977 ; 100 : 455-487.
- 24) **Hishikawa Y, Sugita Y, Iijima S, Teshima Y, Shimizu T.** Mechanisms producing "stage 1-REM" and similar dissociations of REM sleep and their relation to delirium. *Adv Neurol Sci(Tokyo)* 1981 ; 25 : 1129-1147.

- 25) Green RA, Gillin JC, Wyatt RJ. The inhibitory effect of intraventricular administration of serotonin on spontaneous motor activity of rats. *Psychopharmacology* 1976 ; 51 : 81-84.
- 26) Hollister AS, Breese GR, Kuhn CM, Cooper BR,

Schamberg SM. An inhibitory role for brain serotonin-containing systems in the locomotor effects of d-amphetamine. *J Pharmacol Exp Ther* 1976 ; 198 : 12-22.