【原著】

足底への荷重と頸部への振動刺激が立位時の重心動揺に及ぼす影響 —busy-line effectの影響—

三浦 有花1) 伊東 太郎2)

Effects of plantar load and cervical vibration stimulation on body sway during standing-Influence of busy-line effect-

Yuka Miura¹⁾ Taro Ito²⁾

Abstract

The purpose of this study was to investigate the effects of changes in forefoot pressure on postural responses to vibrations of the neck muscles in healthy humans. Previous studies showed that balance instability in upright posture alters the role of proprioceptive information and the state of system balance. For example, it was reported that proprioceptive information resulting from vibrational stimulation is blocked during dynamic motor tasks. In this study, we hypothesized that proprioceptive information would be blocked during static movement tasks on receiving multiple sensory inputs, affecting postural responses. Subjects consisted of 15 healthy individuals, standing upright on a force platform for 30 seconds with their eyes closed. To change the pressure of the forefoot as cutaneous sensor information, the posture response without heel lift, with 7 cm heel lift, and with 14 cm heel lift to one side vibration stimulation or bilateral stimulation of the neck muscles given as proprioceptive information was compared with muscle stimulation. In this study, a root mean square value was calculated from the center of pressure as a measure of body sway, and a two-way repeated-measures ANOVA was performed. There was a significant interaction between the heel height and vibration stimulation, indicating that increasing the forefoot pressure on both sides of the muscle resulted in a decrease in the root mean square value. The results of this study suggest that increasing the forefoot pressure and location of vibration stimuli causes vibration-induced suppression of sensory information input and reduces body sway.

キーワード:姿勢制御 体性感覚 筋固有感覚 足圧

Key words: posture control: somatosensory: muscle proprioception: foot pressure

1. 緒言

高齢者の二重課題の実施が姿勢不安定性を高める報告¹⁾があることから、中枢への複数の情報入力は立位姿勢制御に影響を及ぼすと考えられる。立位姿勢制御に用いられる感覚は、視覚、前庭感覚および体性感覚であり、中でもヒトが最も依存しているのは視覚である²⁾。しかし視覚に依存できない場合は、主として体性感覚を用いた姿勢制御を行う³⁾。体性感覚は深部知覚と皮膚感覚を含んだ感覚情報の

ひとつであり、中枢へ身体各部の位置変化と運動に 関する情報を伝えることから⁴⁾、安静立位姿勢にお いても重要な役割を果たす。

経皮上から筋への振動刺激は、深部知覚の機械的 受容器のひとつである筋紡錘内のIa神経を選択的に 刺激し、筋が伸張した錯覚情報が中枢へ入力され⁵⁾、 それにより同名筋が収縮する⁶⁾。その際の足圧中心 は刺激された筋と同じ方向へ移動することから、身 体の不安定性を誘発し⁷⁾、振動刺激は身体平衡を乱 す外乱となる⁸⁾。

²⁾ 武庫川女子大学 健康・スポーツ科学部健康 スポーツ科学科

三浦, 伊東

また、我々ヒトは、二足歩行によって姿勢を保ちながら、日常生活を送り、転倒などにより歩行能力が低下すると、様々な身体の障害や、その後遺症、さらには生活の質の低下を招くことから、足底の皮膚感覚の入力も同様に身体平衡へ影響を与える⁹⁾。足底の皮膚の乳頭層内にはマイスネル小体、綱状層から皮下組織にパチニ小体、足底腱膜起始部にはパチニ様小体(ゴルジ・マツォニ小体)などの感覚受容器が豊富に存在する¹⁰⁾.立位時には、唯一の支持面である足底内に存在する感覚受容器から、姿勢の変化や地面の状況を感知し、素早く姿勢調整を行う。このことから足底は日常生活やスポーツ場面でのあらゆる姿勢制御に大きく寄与しているといえる。

これまでの研究では,筋への振動刺激や足底への 圧情報の入力といった単一の感覚情報の入力がなされた場合やバランスボード上など物理的に姿勢平衡 の不安定な状態¹¹⁾において,重心動揺が増加することが報告されている。一方で支持基底面積の減少時や¹²⁾,あるいはその場歩行¹³⁾や歩行運動¹⁴⁾などの複数の感覚情報が同時的に入力する場合,振動による外乱は抑制されることが報告されている。これは,身体の揺れを感知する足圧,筋固有感覚と前庭感覚などの複数の感覚情報が中枢へ殺到することで混乱が生じ,筋固有感覚情報の入力が抑制されることが原因であるとされており,"busy-line effect"と呼ばれる¹¹⁾¹³⁾¹⁴⁾。

しかし、異なる感覚種からの同時的な情報入力が 姿勢安定性に与える影響をみた研究は極めて少な い。また、先行研究¹¹⁾¹³⁾¹⁴⁾は動的な課題で実施して おり、安静立位姿勢に与える影響に関しては明らか にされていない。以上より本研究では、安静立位時 の足圧と振動刺激由来の筋固有感覚という異なる感 覚種からの同時的な情報入力により"busy-line effect"が誘発され、筋固有感覚情報入力の抑制によ り、振動刺激による重心動揺が抑制されるという仮 説を立てた。

ヒトは日常生活の中で様々な感覚情報が中枢へ入力され、足底感覚、視覚、筋固有感覚など多くの情報が絶えず生体へ入力されている。我々はそのような多くの情報を取捨選択し、日常生活を送っているが、それぞれの情報の相互作用が安静立位姿勢に与える影響については明らかとなっていない。近年、

超高齢化社会の突入に伴い,高齢者の転倒問題や,それに伴う介護者の増加などの社会問題が浮上してきた。足底からの感覚情報と振動刺激由来の筋固有感覚情報の相互作用による姿勢不安定な場合の感覚情報処理の動態を明らかにすることで,高齢者の転倒問題解決の一助となることが期待される。本研究はその切り口として,姿勢不安定時の感覚情報処理メカニズムを明らかとするため,高齢者ではなく若年者を対象に研究を行うこととする。以上より,本研究の目的は,前足部の足圧変化と筋への振動刺激が重心動揺へ与える影響を精査し,実際にbusy-line effectが誘発されるかどうかを検討することとした。

Ⅱ. 実験方法

A 対象

対象者は、神経耳科学的に異常のない健常な若年 女性15名(年齢19.6±0.6歳、身長161.5±4.8cm、 体重57.9±5.6kg)とした。対象者には事前に書面 および口頭での研究の目的、方法、研究上の不利益 および危険性、個人情報の保護、研究協力同意後の 取り消しについて説明し書面にて同意を得た。な お、本研究は平成29年度武庫川女子大学第1回研 究倫理審査委員会の承認を得て実施された(承認番 号No. 18-1)。

B 実験手順

実験は,本実験と追従実験に分け,本実験の対象 者10名,追従実験は5名とした。

実験に使用する振動刺激装置は携帯電話用の振動モーター(Newone社,直径10mm×厚さ3.8mm,重量1g)を用い作製し、振動周波数を120Hzとした。10名の対象者の後頭板状筋に振動刺激装置を約0.001Nの力で皮膚に装着し(図1)、両足の内果をつけた状態で閉眼立位姿勢を30秒間保持させた。その際、足底の荷重圧のみを変化させ、支持基底面積を一定にするため、シューズ(図2)にインソールを入れることでヒール高のみを操作した。ヒール高は0cm、7cm、および14cmの3条件で変化させた。対象者10名には、振動無し、右側、左側および両側の後頭板状筋への振動刺激の計4条件を各1試行実施した。各条件の試行間には2分間の休息を設けた。

姿勢制御に関わる下肢筋への振動刺激では、刺激



図1. 実験で使用した振動刺激装置



図2. 実験で使用したインソール入りシューズ

された筋の位置と同じ方向へ足圧中心位置を移動さ せるが8)、頸部への振動刺激では刺激位置とは反対 の姿勢反応が誘発される150。この原因として、頸部 への振動刺激時には中枢へ筋紡錘より頸筋が伸張し た情報が入力されると同時に, 前庭器官へ頭部が後 傾している入力がなされることから頭部の鉛直性を 保とうとすることが考えられている。頸部後部へ振 動刺激を与えると、中枢内では頸部後部の筋が伸張 されている状態を仮想し、通常ならば頭部の後屈を 行おうとするが, 中枢内へは筋固有感覚情報だけで はなく, 前庭感覚からの情報も入力されるため頭部 の鉛直性を保ったまま, 頭部を空間の不動の一点と して認識し、体幹部以下を後方へのけぞらせること で頸部後部の筋が伸長されている状態を仮想する。 その結果, 中枢内は身体が後方へ傾いているという 認識がなされ、その傾きを補償するために身体全体 を前方へ移動させることが原因であると考えられて いる15)16)。

上記の本実験に加え,5名の別の対象者には,筋の振動刺激位置を胸鎖乳突筋に変えて追従実験を実施した。安静立位時の矢状面において,重心動揺を一定の範囲内に制限することには,足関節の"stiffness"が大きく影響する¹⁷⁾。本実験において,ヒール高の上昇に伴い足圧中心位置が前方へ移動し,後頭板状筋への振動刺激により,さらに身体は前傾を

強いられると考えられる。その物理的な制約で足関節のstiffnessの増加が強いられ、重心動揺が影響を受ける可能性もある。そこで、追従実験では後頭板状筋とは反対方向への姿勢反応を惹起させる胸鎖乳突筋の振動刺激を与え、物理的制約を解放した条件で重心動揺への影響をみることとした。重心動揺の変化に関する追従実験であったため、足底圧は測定しなかった。対象者5名には、振動を与えない、振動刺激を胸鎖乳突筋の右側に与える、左側に与える、ならびに両側に与える条件の計4条件を各1試行実施した。以上の各条件は、振動の短期効果が残るため振動なし条件を最初に実施し、それ以外の3条件をランダムで実施した¹⁸⁾。また振動刺激は測定開始5秒後から30秒間与えた。

C 測定項目

本研究では足圧中心位置(COP: Center of Pressure)の前後変化を算出するため、床反力計(AMTI社,OR6-6)によるFz(床反力鉛直成分)、Mx(前額軸回りの回転力)の波形を、F-SCAN(ニッタ株式会社)による足底荷重圧とともに、サンプリング周波数100HzでPCに同期記録した。

D 算出項目

対象者の前後方向の重心動揺として,足圧中心位置から30秒間の重心動揺実効値を算出した後,コントロール条件であるヒール高0cmかつ振動無し条件時の値で除し正規化した。また,前足部の足底荷重圧は各ヒール高の振動なし条件のピーク値(kPa)を体重で除して正規化した。

E 統計処理

統計処理はSPSS(IBM Statistics Ver.21)を使用した。前足部の足底荷重圧は、ヒール高の違いが前足部の足底荷重圧に及ぼす影響を確認するため、ヒール高を要因とする一元配置分散分析を行った。また重心動揺実効値は、ヒール高条件と振動刺激条件の二元配置分散分析(ヒール高と振動刺激の両要因とも繰り返しのある要因)を行い、有意性が認められた場合にTukey honestly significant differenceによる多重比較を行った。なお、いずれも有意水準は5%未満とした。

Ⅲ. 結果

A ヒール高の足底荷重圧ピーク値への効果

一元配置分散分析の結果,各ヒール高間での主効果が認められた (F=3.124, p=0.044, $\eta_p^2=0.411$)。ヒール高が上昇するほど,前足部の足底荷重圧が有意に増加することが示された。また多重比較の結果,ヒール高 0 cmと比較して14cmで前足部の足底荷重圧に有意な増加が認められた (p=0.033)。その他のヒール高(0 cmと 7 cm, 7 cmと14cm)には有意差は認められなかった(図 3)。

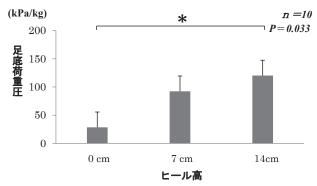


図3. 各ヒール高の足底荷重圧ピーク値

B 後頭板状筋刺激時の前後方向における重心動揺 実効値

二元配置分散分析の結果,ヒール高と振動刺激条件の有意な交互作用が認められた(F=2.431,p=0.047, $\eta_p^2=0.708$)。多重比較の結果,左側振動条件における 7 cmヒール条件は 0 cmヒール条件と比較して重心動揺実効値が有意に増加した(p=0.021)。さらに,左右各々の片側振動刺激条件における 14cmヒール条件は 0 cmヒール条件と比較して重心動揺実効値が有意に大きくなった(それぞれp=0.001)。また,14cmヒール条件の両側振動刺激条件では左側振動刺激条件に比べて重心動揺実効値が有意に小さかった(p=0.020,図 4 ,表 1)。

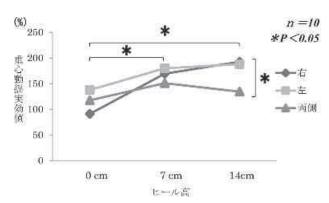


図4.後頭板状筋刺激時の前後方向における重心動揺実効値

表 1. 後頭板状筋刺激時の前後方向における重心動揺実 効値(平均値と標準偏差)

		右側	左側	両側
00	cm	91.08 ± 64.16	169.33 ± 176.18	192.60 ± 151.84
70	cm	264.65 ± 321.06	179.86 ± 276.97	187.85 ± 210.45
14	-cm	117.50 ± 107.94	66.57 ± 100.57	151.83 ± 84.21

ヒール高条件の有意な主効果も認められた(F=14.233,p<0.001, $\eta_p^2=0.070$)。多重比較の結果,7 cmヒール条件は 0 cmヒール条件よりも重心動揺実効値が有意に大きかった(p=0.021)。さらに,14cmヒール条件は 0 cmヒール条件(p<0.001)や7 cmヒール条件(p=0.020)に比べて重心動揺実効値が有意に大きかった。

C 胸鎖乳突筋刺激時の前後方向における重心動揺実効値

二元配置分散分析の結果,ヒール高と振動刺激位置 において交互作用および主効果は認められなかった (図5,表2)。

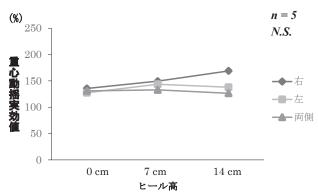


図 5. 胸鎖乳突筋刺激時の前後方向における重心動揺実効値

表 2. 胸鎖乳突筋筋刺激時の前後方向における重心動揺 実効値(平均値と標準偏差)

	右側	左側	両側
0cm	135.64 ± 100.92	127.47 ± 91.60	130.94 ± 66.97
7cm	149.51 ± 96.23	143.60 ± 79.32	132.95 ± 71.78
14cm	168.90 ± 99.78	137.90 ± 77.52	126.45 ± 46.07

Ⅳ. 考察

本研究の目的は,前足部の足圧変化と筋への振動 刺激による複数の感覚情報の中枢への入力が重心動 揺へ与える影響を精査し,busy-line effectが誘発さ れるかどうかを検討することであった。本研究の結 果,ヒール高が14cmでかつ両側の後頭板状筋への 振動刺激時に前方の重心動揺実効値が有意に小さく なっていることが示唆され,busy-line effectの存在 を示唆する結果となった。

このbusy-line effectは足底と振動刺激からの2つ 以上の感覚情報の入力が、中枢へ入力されているこ とで誘発される¹¹⁾¹³⁾¹⁴⁾。本研究では踵部を挙上させ ることによる足底からの感覚情報の入力と頸部への 振動刺激を用いた筋固有感覚情報の入力を用いた。 ヒール高の上昇はバランス能力を低下させ19)、歩行 時および立位姿勢時の前方への重心動揺を増加させ る20)21)ことから、ヒール高の上昇は身体平衡を乱す 感覚情報であるといえる。足底からの圧情報は皮膚 感覚であるため、皮質へ体性感覚情報として入力さ れる²²⁾ことから中枢への入力がなされていたことが 推測される。本研究ではインソールを用いること で、支持基底面の大きさを一定にしてヒール高のみ を上昇させる条件を設定した。その結果, 14cmヒー ルは 0 cmヒールと比較し前足部の足底荷重圧の有 意な増加が認められた。足底には多くの感覚受容器 が存在し²³⁾、踵部と比較して足趾部の感覚受容器の 分布密度は高く感覚閾値は小さい24)ことから、ヒー ル高の上昇は中枢への感覚情報の入力を増加させた ことが考えられる。

振動刺激由来の感覚情報も身体平衡を乱す外乱⁸⁾であるが,これは振動刺激による四肢の運動錯覚の誘発が関係している²⁵⁾。この時の脳内神経活動領域は,一次感覚野,感覚連合野,補足運動野,運動野が関連していることが報告されている²⁶⁾。さらに,NaitoらがfMRIを用いて運動錯覚時の神経活動領域を調べた研究でも,同じく運動野の関連を報告している²⁷⁾。これらのことから,振動刺激による感覚情報の入力は錯覚であっても運動感覚として中枢で処理されていることから,本研究においても振動刺激由来の感覚情報は中枢への入力がなされていたことが推測される。以上より足底からの圧情報と頸部への振動刺激由来の感覚情報はどちらも身体平衡を乱

す外乱であり、中枢へ情報入力が殺到していたこと が推測される。

後頭板状筋への振動刺激時の重心動揺実効値にお いてヒール高と振動刺激位置の交互作用が認められ た。片側振動では、ヒール高の上昇に伴う重心動揺 実効値の有意な増加が認められ、ヒール高が14cm 上昇し、姿勢が不安定な状態では、片側振動よりも 両側振動において重心動揺実効値が有意に小さかっ た。姿勢が安定した状態では、視覚や前庭感覚の役 割が減少するが²⁸⁾,逆をいえば姿勢が不安定な状態 であれば、他の感覚の役割は増加し、中枢へ情報が 殺到する。本実験において、姿勢が不安定な状態で あるヒール高の増加に伴う足底圧の増加と,両側振 動での体性感覚情報入力の増加により様々な感覚情 報が中枢へ殺到したことが示唆される。したがっ て, 本研究における重心動揺実効値の抑制は, 種々 の感覚情報の殺到により"busy-line"の状態が誘発さ れ²⁹⁾,体性感覚情報の中枢への入力が抑制された結 果であると考えられる。体性感覚情報の入力が抑制 された要因として、中枢が巧みな運動を行うために 体性感覚情報の入力を抑制 (somatosensory gating) したことが推測される300。

追従実験における胸鎖乳突筋への振動刺激条件で は、ヒール高と振動刺激の変化に対し、重心動揺に は有意な交互作用および主効果は認められなかっ た。本実験の後頭板状筋への振動刺激と比して、物 理的な制約で生じる足関節のstiffnessへの影響を取 り除こうとした追従実験であったが、重心動揺には 統計的差異が認められなかった。一方, 追従実験で はヒール高の増加と両側同時の振動刺激により、姿 勢保持にとって外乱となる情報入力が増加したにも かかわらず, 重心動揺は有意に増大せず, "busy-line" の影響を否定する結果とも判定できなかった。追従 実験の実験設定では、ヒール高の増大による足圧中 心位置の前方移動を,胸鎖乳突筋の刺激による身体 の後傾が中和し、足底圧の情報入力が減少し、結果 として十分な"busy-line"の状態を誘発できなかった ことが推測される。追従実験では、足底圧を測定し ていなかったため,今後の検証課題としたい。また, 今後は両実験条件とも対象者数を増加した上で、試 行数もさらに増加させ検討する必要があると考えて

本研究の結果は、安静立位時の姿勢制御における

6 三浦,伊東

感覚情報への影響について基礎資料になり得ると考えられる。また,体性感覚情報が姿勢安定性に寄与する際の役割と中枢における感覚情報の動態について理解する資料となり得る。しかし,その際の脳内の情報処理機序に関して,実験中の脳内の活動領域を確認していないため,busy-line effectの脳内機序に関しては不明である。脳内の活動領域をみることでbusy-line effect現象を明確にできる可能性があるため,今後は神経科学的な視点からのアプローチを行う必要がある。

※本研究において、著者らに開示すべき利益相反 (COI)はない。

V. 引用文献

- 1. Ghai S, Ghai I, Effenberg A. Effects of dual tasks and dual-task training on postural stability: a systematic review. Clin Interv Aging, 12, 557-577, 2017.
- 2. Wiklie R, Wann J. Controlling steering and judging heading: retinal flow, visual direction, and extraretinal information. J Exp Psycho: Hum Percept Perform, 29 (2), 363-378, 2003.
- 3. Latash M (1998). Neurophysiological Basis of Movement. ラタッシュM. 運動感覚. 運動神経生理学講義. (笠井達哉・道免和久訳), p.213-221, 大修館書店, 東京, 2002.
- 4. 伊東太郎. 体性感覚と運動に付随する姿勢調節. 多関 節運動学入門第2版, (山下謙智編), p.141-180, 有 限会社ナップ, 東京, 2012.
- 5. Kavounoudias A, Roll R, Roll J, et al. The plantar sole is a 'dynamometric map' for human balance control. Neuroreport, 9 (14), 3247-3252, 1998.
- 6. Kavounoudias A, Gilhodes C, Roll R, et al. From balance regulation to body orientation: two goals for muscle proprioceptive information processing? Exp Brain Res, 124 (1), 80-88, 1999.
- Do M, Bussel B, Breniere Y. Influence of planter cutaneous afferents on early compensatory reactions to forward fall. Exp Brain Res, 79 (2), 319-324, 1990.
- 8. Latash M (1998). Neurophysiological Basis of Movement. ラタッシュM. 寡シナプス反射および多シナプス反射. 運動神経生理学講義. (笠井達哉・道免和久訳), p.85-93. 大修館書店, 東京, 2002.
- 9. Kavounoudias A, Roll R, Roll J. Foot and ankle muscle inputs contribute jointly to human erect posture regulation. J Physiol, 532 (3), 869-878, 2001.
- 10. 本部繍一.足底部軟部組織における知覚神経終末の形

- 態ならびに分布に関する研究,日整会誌,51,275-287,1967.
- 11. Ivanenko Y, Talis V, Kazennikov O. Support stability influences postural responses to muscle vibration in humans. Eur J Neurosci, 11 (2), 647-654, 1999.
- 12. Gurfinkel V, Kireeva T, Lebik I. Effect of postural muscle vibration on equilibrium maintenance in the frontal plane at various levels of stability. Fiziol Cheloveka. 22 (2), 83-92, 1996.
- 13. Bove M, Courtine G, Schieppati M. Neck muscle vibration and spatial orientation during stepping in place in humans. J Neurophysiol, 88 (5), 2232-2241, 2002.
- 14. Courtine G, Pozzo T, Lucas B, et al. Continuous, bilateral Achille` tendon vibration is not detrimental to human walk. Brain Res Bull, 55 (1), 107-115, 2001.
- 15. Lechel H, Popov K, Anastasopoulos D, et al. Postural responses to vibration of neck muscles in patients with idiopathic torticollis. Brain, 120 (4), 583-591, 1997.
- 16. Lund S. Postural effects of neck muscle vibration in man. Experientia, 36 (12), 1398, 1980.
- 17. Gatev P, Thomas S, Kepple T, Hallett M. Feedforward ankle strategy of balance during quiet stance in adults. J Physiol, 514 (3), 915-928, 1999.
- 森薗徹志. 頸部振動刺激の身体平衡に及ぼす影響. 目 耳鼻教室 94, 938-948, 1991.
- 19. Neumann K: 観察による歩行分析. (月城慶一,山本 澄子,江原義弘,ほか訳), p.56-57, 医学書院,東京, 2005.
- 20. Jong H, Hyun G. The influence of high heeled shoes on balance ability and walking in healthy women. J Phys Ther Sci, 30 (7), 910-912, 2018.
- 21. Dong K, Han L. The changes of COP and foot pressure after one hour's walking wearing high-heeled and flat shoes. J Phys Ther Sci, 25 (10), 1309–1312, 2013.
- Mouchnino M, Lhomond O, Morant C, et al. Plantar sole unweighting alters the sensory transmission to the cortical areas. Front Hum Neurosci, 11, 220, 2017.
- 23. Jang I, Kang D, Jeon J, et al. The effects of shoe heel height and gait velocity on position sense of the knee joint and balance. J Phys Ther Sci, 28 (9), 2482-2485, 2016.
- 24. Kennedy M, Inglis T. Distribution and behavior of glabrous cutaneous receptors in the human foot sole. J Physiol, 538 (3), 995-1002, 2002.
- 25. Goodwin G, McCloskey D, Matthews P. The contribu-

- tion of muscle afferents to kinaesthesia shown by vibration induced illusions of movement and by the effects of paralysin joint afferents. Brain, 95 (4), 705-748, 1972.
- Casini L, Romaiguère P, Ducorps A, et al. Cortical correlates of illusory hand movement perception in humans: a MEG study. Brain Res, 1121 (1), 200-206, 2006.
- 27. Naito E, Ehrsson H, Geyer S, et al. Illusory arm movements activate cortical motor areas: a positron emission tomography study. J Neurosci, 19 (14), 6134-6144, 1999.
- 28. Day B, Steiger M, Thompson P, et al. Effect of vision and stance width on human body motion when standing: implications for afferent control of lateral sway. J Physiol, 469, 479-499, 1993.
- 29. Hagbarth K. The effect of muscle vibration in normal man and in patients with motor disorders, In: Desmedt JE, ed, New Developments in electromyography and clinical neurophysiology, vol.3, 428-443, 1973.
- 30. Hatzitaki V, Pavlou M, Bronstein A. The integration of multiple poprioceptive information: effect of ankle tendon vibration on postural responses to Platform tilt. Exp Brain Res, 154 (3), 345-354, 2004.