

# 镜像治疗在脑卒中患者的临床治疗应用

何爱群,曹海燕,董安琴

【关键词】 镜像治疗;脑卒中;运动能力

【中图分类号】 R49;R743.3

【DOI】 10.3870/zgkf.2018.03.023

镜像治疗是促进脑卒中患侧运动能力恢复的一种治疗手段。在患者的正前方垂直放置一面镜子,透过镜子反射出健侧手的运动,患者观察镜中反射的影像,将健侧手的影像重叠于患肢上,因而建立视幻觉,最早是由美国圣地亚哥大学的 Rammachandran 教授及同事提出<sup>[1]</sup>,并首先应用于截肢后的幻肢痛患者身上,研究结果证实了镜像治疗能减轻或消除幻肢痛。1998 年 Altschuler<sup>[2]</sup> 在第 28 届美国神经科学年会上首次报告镜像治疗应用于脑卒中后运动功能康复,并在 1999 年出镜像治疗能够帮助改善脑卒中患者上肢的活动度以及活动的速度和准确性<sup>[3]</sup>。2000 年之后,镜像治疗较多应用在促进偏瘫患者的上肢功能恢复,特别是用于被强制使用疗法(Constraint-Induced Movement Therapy,CIMT)排除之外的偏瘫患者<sup>[4]</sup>。脑卒中后偏瘫肢体的康复治疗多数是通过对患肢的直接训练来重新获得功能。而镜像治疗则是利用健侧肢体的活动来活动患侧的肢体。镜像治疗用于脑卒中的有效性已经被很多研究证实<sup>[5-8]</sup>。尽管镜像治疗的有效性已被很多研究证实,但其作用机制仍不明确,研究较多的机制集中在以下方面。

## 1 镜像治疗的原理

1.1 镜像治疗与大脑皮层重组 研究指出通过镜子的镜像对大脑的活动有明显的效果<sup>[9-13]</sup>。通过镜子反射的患侧上肢和患手在主动活动的镜像激活双侧的大脑皮层并使损伤脑区的周围区域进行重组,通过这样达到功能的重建并促进运动功能恢复<sup>[14]</sup>。类似于动作观察,镜子的视觉反馈作用于患者的大脑可使皮层重组从而加强患侧上肢的运动恢复<sup>[15]</sup>。

1.2 镜像治疗与初级运动皮层 Seitz 等<sup>[16]</sup>指出镜像治疗可以帮助募集初级运动皮层的神经细胞来帮助运动康复。Pellegrino 等<sup>[17]</sup>指出初级运动皮层在脑卒中后视觉图像与运动康复中的联系起到重要的作用,

主要是对运动的双侧控制以及激活初级运动皮层与视觉输入的联系。镜像治疗相关的脑功能图像发现初级运动皮层 PMC(与对侧肢体的运动相关)只有在镜子中观察肢体运动时兴奋。这个发现证实了运动系统的功能组织,包括 PMC,不仅可通过同侧肢体的主动运动达到,还可以通过对对侧肢体运动的被动观察达到<sup>[18-20]</sup>。

1.3 镜像视觉反馈与习得性废用 Altschuler 等<sup>[3]</sup>认为镜像治疗提供了正确运动的视觉输入,这些视觉输入可代偿患侧上肢减少或缺失的知觉输入。Taub 等<sup>[21]</sup>指出在神经生理学的水平来说,镜像治疗能够帮助改善患肢的习得性废用,使患侧肢体的存在感增强。Stevens 等<sup>[7]</sup>认为镜像治疗是视觉引导的运动想像的一种形式,是在大脑进行而不是直接执行运动的动作。使用 fMRI 和经颅磁刺激的研究显示在镜像治疗中活动那侧手的镜像视觉反馈能即刻增加正常人和脑卒中患者非活动侧手的感觉运动皮层区域的神经活动<sup>[22-25]</sup>。这些发现证明了镜像视觉反馈能通过特定的知觉-运动控制过程影响大脑,也是必不可少的常规运动训练方法。

1.4 镜像神经元系统 镜像神经元系统被假定为镜像治疗基础机制的潜在神经网络<sup>[26]</sup>。Buccino 等<sup>[27]</sup>指出如果一个人观察他人的动作或者是由镜子反射他的动作,相关的镜像神经细胞会做出反应。另外,实际执行这些动作的脑区也会做出相应的反应。镜像神经元现在普遍地被理解为通过视觉输入学习新技能的基础<sup>[28]</sup>。

1.5 视觉皮层与躯体构图 躯体构图的内在模式在视觉联合区。单个躯体部位的皮层代表区,内在的躯体模式,除了顶叶皮层,还分布在视觉联合区,即次级视觉大脑皮层。内在的躯体构图模式在伴有忽略综合征的偏瘫病人以及慢性疼痛的病人和幻肢痛的病人身上可能被改变。由于躯体构图的内在模式发生了改变,许多病人患侧肢体的感知觉很差,在辨认躯体的左右侧时出现问题。这种被改变的躯体模式可能通过患侧躯体部位及其运动的“正常”视觉反馈如通过镜像治疗等到改善。

收稿日期:2017-03-09

作者单位:广东省工伤康复医院,广州 510440

作者简介:何爱群(1983-),女,主管技师,主要从事作业治疗及脑损伤康复方面的研究。

## 2 镜像治疗于脑卒中的应用领域

**2.1 促进上肢运动功能恢复** 镜像治疗被广泛应用于促进脑卒中后手上肢功能的恢复。Thieme 等<sup>[29]</sup>发现镜像治疗可有效改善脑卒中患者的上肢功能、日常生活功能与疼痛问题。镜像治疗对于急性期和慢性期的患者,均有积极的作用。2012 年 Lee 等<sup>[6]</sup>针对 6 个月内的急性期脑卒中患者进行研究,实验组和对照组均接受标准的康复治疗,实验组增加镜像治疗 1 天 2 次,在治疗师的监护下进行重复性的双肢活动,研究结果显示实验组患者的手上肢功能在 Fugl-Meyer 和 Brunnstrom 的评估上均优于对照组。Wu 等<sup>[30]</sup>研究发现对于慢性脑卒中患者,镜像治疗对于整体及远端的上肢运动、运动控制与温度觉部分有正向的疗效。Hwanhee 等<sup>[31]</sup>应用 Yavuzer<sup>[32]</sup>运动方案治疗 14 名脑卒中患者,发现他们的粗大和精细抓握能力及手的操作功能都有显著的变化。Marine 等<sup>[33]</sup>的研究证明了镜像治疗对于偏瘫儿童的可行性,可用于改善患儿偏瘫上肢的力量和动态功能。

**2.2 治疗偏侧忽略** Jayaraj 等<sup>[34]</sup>的研究提供了强有力证据证明镜像治疗能够改善丘脑和顶叶脑卒中所致的忽略。

**2.3 缓解脑卒中后慢性区域性疼痛综合征-I 型 (chronic complex regional pain syndrome type 1, CRPS-1) 疼痛** 针对脑卒中后 CRPS-1 疼痛,Cacchio 等<sup>[35]</sup>研究结果显示在常规康复治疗基础上增加 4 周的镜像治疗,相比于对照组,镜像组获得了更多明显的疼痛改善及功能进步,且进步持续到随访的 6 个月。

**2.4 促进下肢功能恢复** 也有研究报道镜像治疗可改善偏瘫患者步行步态的支撑期、步长和步幅<sup>[36~37]</sup>。另有研究显示镜像治疗合并感觉输入在运动改善的疗效上优于单纯使用镜像治疗,对下肢部分亦能促进日常生活功能中的转移能力<sup>[38]</sup>。

## 3 镜像治疗于脑卒中的应用方法

镜像治疗适用于偏瘫侧仍不能活动或活动时容易疲劳的患者,当患侧功能好转时,镜像治疗可结合其他训练手段使用更有效促进偏瘫侧的运动功能恢复<sup>[39]</sup>。如镜像治疗结合综合康复治疗,Lee 等<sup>[40]</sup>2012 年发表的系统评价整合镜像治疗的随机对照试验,结果显示,镜像治疗多作为传统治疗的附加治疗,而治疗干预多以“尽可能移动患肢”的双侧运动为主。或结合电刺激应用<sup>[38]</sup>,也有单独应用的研究<sup>[6]</sup>。尽管方法多样,但在临床实践中对于治疗的时间和强度、活动方案、治疗师角色等仍存在较大的变异。

**3.1 治疗的时间和强度** 治疗时间和强度的不统一也许是镜像治疗疗效高变异性的原因之一<sup>[6]</sup>。镜像治疗用于脑卒中的治疗研究设计,时间多为 4 周,也有 6 周<sup>[41]</sup>、8 周的研究<sup>[42]</sup>,每天的治疗强度和时间也不一致,时间跨度在每天 30min~60min<sup>[34]</sup>,即使研究时间都是 4 周,也存在每天 1 次,或每天 2 次的频率差异<sup>[6]</sup>。David 等<sup>[43]</sup>2016 年进行的一项系统回顾分析镜像治疗与常规康复治疗在脑卒中后上肢功能恢复的疗效比较,发现单独使用镜像治疗在急性及慢性脑卒中患者的上肢功能优于常规治疗或者常规治疗联合镜像治疗。对于急性及慢性脑卒中的患者,获得镜像治疗最大效果的治疗强度是 20min/次,5 次/周,连续 4 周。

**3.2 活动方案** ①活动实施工具:目前国外用于镜像治疗的工具主要是镜子或者镜盒。镜子要求只有一面透光。对于镜子的尺寸不是所有文献都有报道。有研究中提到用于手部的镜子尺寸在 35cm×35cm<sup>[32]</sup>,笔者所在机构用于前臂和手部的镜子的尺寸在 45cm×65cm,用于上肢和手部的镜子尺寸在 65cm×85cm。镜盒在镜子的基础上增加了两面的遮挡,好处就是能够免去外界的干扰使患者更加集中注意力在镜像中。②实施方案(运动方案):镜像治疗中活动的方案主要为运动方案,包括徒手粗大活动、徒手精细活动、及物粗大活动,及物精细活动。在及物活动方案中有研究报道具体的任务导向活动方案<sup>[41~42]</sup>。用于腕手部的 Yavuzer 方案<sup>[32]</sup>:使用 35cm×35cm 的镜子,镜子中只能看到腕手部,健侧腕、手进行屈伸运动,双侧同时进行同样的活动,治疗师指导下进行,每天 30min,每周 5 天,连续 4 周。Hwanhee 等<sup>[31]</sup>应用该方案在 14 名脑卒中患者身上,发现他们的粗大和精细抓握能力及手的操作功能都有显著的变化。用于上肢和手部的波恩方案<sup>[4]</sup>,是在 Yavuzer 方案的基础上,按照口头命令执行由近端到远端顺序进行的。用于上肢和手部的柏林方案<sup>[38]</sup>,是在 Yavuzer 方案的基础上,按照口头命令执行由远端到近端顺序进行的。上述 3 种方案,强度统一是 30min/d,5d/周,连续 4 周。物任任务导向活动进行的运动方案中,Arya KN 等<sup>[41]</sup>研究中使用的 7 项任务导向活动方案:喝水,翻转木块,使用手腕抓握和拿起矩形的木块,使用抹布通过手腕擦桌子,抓握和松开一个软球,捡起纸夹、珠子、硬币及谷子,橡皮泥活动(做球、滚、压、捏)。这 7 项任务每项重复 20~100 次,每周进行 5d,持续 8 周。Youngju 等<sup>[42]</sup>研究中应用 8 项具体的任务导向活动,包括:伸手够着并按下距离患者 30cm 的开关,伸手去抓握在 30cm 前的直径 5cm 高 18cm 的圆锥体,拿起和放下直

径6cm的豆包,抓握和放下直径8cm,高10cm的水杯,拿起和放下直径6.5cm的塑料瓶子,拿起直径8cm,高10cm的杯子,把10颗硬币装在手心并用拇指和食指将其放入钱包,捡起石头放入手心。这8项任务是从一些已经完成的研究中组合而成的,经过为时6周,5天/周的训练。③双侧进行还是单侧进行运动:对于活动是单侧进行还是双侧进行的问题,前文中Lee等<sup>[40]</sup>提到镜像治疗多以“尽可能移动患肢”的双侧运动为主。但也有研究指出镜像治疗时双侧运动的效果弱于单侧训练<sup>[39]</sup>。2015年在德国进行的镜像治疗疗效决定因素的预试验研究中得出结论<sup>[44]</sup>:瘫痪侧的初始功能是镜像治疗促进运动恢复的决定性因素,对于镜幻像的活动反应(镜像指数)也是镜像治疗生效需考虑的因素。所以是选择单侧还是双侧训练,在临床实践中都是有可能实行的。

**3.3 治疗师角色** 镜像治疗中治疗师应发挥解释指导和监督作用。笔者认为治疗师辅助进行双侧运动的方法,不利于镜像治疗延续至患者在家庭自我锻炼时应用。也有报道治疗师在活动中提供语言提示<sup>[36]</sup>。前文研究指出镜像治疗疗效的主要决定因素是瘫痪侧的初始功能<sup>[44]</sup>,及患者对镜幻像的活动反应。笔者自2010年开展镜像治疗以来发现患者对镜像治疗的理解和配合程度对治疗的效果有极大的影响,很多患者因不能配合完成4周的治疗而中途而废。治疗师除了可以在治疗中加以语言或运动辅助以外,在开展镜像治疗前需对患者进行充分的解释,如镜像治疗直接作用在中枢而不作用在外周,又如在治疗过程中患者需要有充分强烈的想像,又如镜像治疗过后仍需在实际的环境中进行训练以巩固效果等,以取得患者的支持和配合,确保治疗顺利进行。

#### 4 小结

镜像治疗在过去20年的应用有着积极的临床效果,同时因操作简单,在欧洲国家已经成为脑卒中后康复的常用附加治疗手段,可促进脑卒中患者手上肢及下肢功能恢复,改善早期脑卒中患者的偏侧忽略,缓解脑卒中后CRPS-I疼痛。通过知网查阅近10年的中文镜像治疗用于脑卒中患者的临床随机对照研究,符合结果的有6篇,其中5篇应用在促进脑卒中后手上肢功能的恢复上<sup>[45~49]</sup>,1篇用于干预吞咽障碍的治疗<sup>[50]</sup>。故目前镜像治疗在脑卒中的应用范围仍较为狭窄。今后我们除了可以借鉴现有研究中已经明确的方案,如任务导向的镜像治疗,镜像治疗结合电刺激等开展一系列的设计完善高质量的随机对照研究来进一步丰富镜像治疗在脑卒中治疗中的应用外,同时尚需

进一步明确及规范镜像治疗的活动方案内容、强度、应用时间及持续时间等以使之成为标准化的脑卒中康复治疗手段。

#### 【参考文献】

- [1] Ramachandran VS, Rogers-Ramachandran D, Cobb S. Touching the phantom limb[J]. Nature, 1995, 377(6549):489-490.
- [2] Altschuler EL. Motor rehabilitation in a stroke patient using a mirror[J]. Society for Neuroscience Abstracts, 1998, 1-2(24): 1408.
- [3] Altschuler EL, Sidney B, Wisdom SL, et al. Rehabilitation of hemiparesis after stroke with a mirror[J]. The Lancet, 1999, 353 (9169): 2035-2036.
- [4] Dohle C, Pullen J, Nakaten A, et al. Mirror therapy promotes recovery from severe hemiparesis: a randomized controlled trial [J]. Neurorehabil Neural Repair, 2009, 23(3):209-217.
- [5] Thieme H, Mehrholz J, Pohl M, et al. Mirror therapy for improving motor function after stroke[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012, 22(3):8449-8455.
- [6] Lee MM, Cho HY, Song CH. The mirror therapy program enhances upper-limb motor recovery and motor function in acute stroke patients[J]. Am J Phys Med Rehabil, 2012, 91(8):689-700.
- [7] Stevens JA, Stoykov ME. Using motor imagery in the rehabilitation of hemiparesis[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2003, 84 (7): 1090-1092.
- [8] Sathian K, Greenspan AI, Wolf SL. Doing it with mirrors: a case study of a novel approach to neurorehabilitation[J]. Neurorehabil Neural Repair, 2000, 14(1):73-76.
- [9] Garry MI, Loftus A, Summers JJ. Mirror, mirror on the wall: viewing a mirror reflection of unilateral hand movements facilitates ipsilateral M1 excitability[J]. Exp Brain Res, 2005, 163(1): 118-122.
- [10] Thirumala P, Hier DB, Patel P. Motor recovery after stroke: lessons from functional brain imaging[J]. Neurol Res, 2002, 24(1): 453-458.
- [11] Nelles G, Spiekermann G, Jueptner M, et al. Reorganization of sensory and motor systems in hemiplegic stroke patients. A positron emission tomography study[J]. Stroke, 1999, 30(1): 1510-1516.
- [12] Weiller C, Chollet F, Friston KJ, et al. Functional reorganization of the brain in recovery from striatocapsular infarction in man[J]. Ann Neurol, 1992, 31(1):463-472.
- [13] Luft AR, Forrester L, Macko RF, et al. Brain activation of lower extremity movement in chronically impaired stroke survivors [J]. Neuroimage, 2005, 26(1):184-194.
- [14] Thirumala P, Hier DB, Patel P. Motor recovery after stroke: lessons from functional brain imaging[J]. Neurol Res, 2002, 24 (5): 453-158.
- [15] Deconinck FJ, Smorenburg AR, Benham A, et al. Reflections on mirror therapy: a systematic review of the effect of mirror visual feedback on the brain[J]. Neurorehabil Neural Repair, 2015, 29 (4):349-361.
- [16] Seitz RJ, Hoflich O, Binkofski F, et al. Role of the premotor cortex in recovery from middle cerebral artery infarction[J]. Arch

- Neurol, 1998, 55(8): 1081-88.
- [17] Pellegrino G, Fadiga L, Fogassi L, et al. Understanding motor events: a neurophysiological study[J]. Brain, 1992, 91(1): 176-180.
- [18] Luft AR, Smith GV, Forrester L, et al. Comparing brain activation associated with isolated upper and lower limb movement across corresponding joints[J]. Hum Brain Mapp, 2002, 17(2): 131-140.
- [19] Lipert J, Dettmers C, Terborg C, et al. Inhibition of ipsilateral motor cortex during phasic generation of low force[J]. Clin Neurophysiol, 2001, 112(1): 114-121.
- [20] Muellbacher W, Ziemann U, Boroojerdi B, et al. Role of the human motor cortex in rapid motor learning[J]. Exp Brain Res, 2001, 136(4): 431-438.
- [21] Taub E, Crago JE, Uszwatte G. Constant-induced movement therapy: a new approach to treatment in physical rehabilitation[J]. Rehab Psychol, 1998, 43(1): 152-170.
- [22] Matthys K, Smits M, Van der Geest JN, et al. Mirror-induced visual illusion of hand movements: a functional magnetic resonance imaging study[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2009, 90(4): 675-681.
- [23] Funase K, Tabira T, Higashi T, et al. Increased corticospinal excitability during direct observation of self-movement and indirect observation with a mirror box[J]. Neurosci Lett, 2007, 419(2): 108-112.
- [24] Michielsen ME, Smits M, Ribbers GM, et al. The neuronal correlates of mirror therapy: an fMRI study on mirror induced visual illusions in patients with stroke[J]. Neurol Neurosurg Psychiatry, 2011, 82(4): 393-398.
- [25] Hamzei F, Lappchen CH, Glauche V, et al. Functional plasticity induced by mirror training: the mirror as the element connecting both hands to one hemisphere[J]. Neurorehabil Neural Repair, 2012, 26(5): 484-496.
- [26] Deconinck FJ, Smorenburg AR, Benham A, et al. Reflections on mirror therapy: a systematic review of the effect of mirror visual feedback on the brain[J]. Neurorehabil Neural Repair, 2015, 29(4): 349-361.
- [27] Buccino G, Solodkin A, Small SL. Functions of the mirror neuron system: Implications for neuro rehabilitation[J]. Cogn Behav Neurol, 2006, 19(1): 55-63.
- [28] Fadiga L, Craighero L. Electrophysiology of action representation [J]. Clin Neurophysiol, 2004, 21(3): 157-169.
- [29] Thieme H, Mehrholz J, Pohl M, et al. Mirror therapy for improving motor function after stroke [J]. Stroke, 2013, 44(1): 1-2.
- [30] Wu CY, Huang PC, Chen YT, et al. Effects of mirror therapy on motor and sensory recovery in chronic stroke: A randomized controlled trial [J]. Arch Phys Med Rehabil, 2013, 94(6): 1023-1030.
- [31] Hwanhee K, Jemyung S. Investigation of the effects of mirror therapy on the upper extremity functions of stroke patients using the manual function test[J]. Phys. Ther. Sci, 2015, 27(1): 227-229.
- [32] Yavuzer G, Selles R, Sezer N, et al. Mirror therapy improves hand function in subacute stroke: a randomized controlled trial [J]. Arch Phys Med Rehabil, 2008, 89(1): 393-398.
- [33] Marine JG, Patrick S, Christopher JN. Mirror therapy in children with hemiplegia: a pilot study [J]. Developmental Medicine & child Neurology, 2011, 53(3): 473-476.
- [34] Jeyaraj D, Rajni A, Paramdeep K. mirror therapy in unilateral neglect after stroke: a randomized controlled trial[J]. Neurology, 2014, 83(1): 1011-1016.
- [35] Cacchio A, De Blasis E, Necozione S, et al. Mirror therapy for chronic complex regional pain syndrome type 1 and stroke[J]. N Engl J Med, 2009, 361(6): 634-636.
- [36] Sang GT, Myoung KK. the effect of mirror therapy on the gait of subacute stroke patients:a randomized controlled trial[J]. Clinical rehabilitation, 2015, 29(4): 348-354.
- [37] Suetbeyaz S, Yavuzer G, Sezer N. Mirror therapy enhances lower-extremity motor recovery and motor functioning after stroke: a randomized controlled trial[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2007, 88(1): 555-560.
- [38] Lin KC, Chen YT, Huang PC, et al. Effect of mirror therapy combined with somatosensory stimulation on motor recovery and daily function in stroke patients: a pilot study[J]. Formos Med Assoc, 2014, 113(7): 422-428.
- [39] Ruud WS, Marian EM, Johannes BJ, et al. Effects of a Mirror-Induced Visual Illusion on a Reaching Task in Stroke Patients: Implications for Mirror Therapy Training[J]. Neurorehabilitation and Neural Repair, 2014, 28(7): 652-659.
- [40] Lee MT, Lu YY, Wu CY, et al. A systematic review of effects of mirror therapy in patients with stroke [J]. Journal of Taiwan Occupational Therapy Research and Practice, 2012, 8(2): 125-140.
- [41] Youngju Park, Moonyoung chang, Kyeong-Mi Kim. the effects of mirror therapy with tasks on upper extremity function and self-care in stroke patients[J]. Phys. Ther. Sci, 2015, 27(5): 1499-1501.
- [42] Arya KN, Pandian S, Kumar D. Task-Based Mirror therapy augmenting motor recovery in poststroke hemiparesis: a randomized controlled trial[J]. Journal of stroke and cerebrovascular disease, 2015, 8(24): 738-1748.
- [43] David PC, Jose Antonio MB, Manuel GS, et al. Systematic review of mirror therapy compared with conventional rehabilitation in upper extremity function in stroke survivors[J]. Australian Occupational Therapy Journal, 2017, 64(2): 91-112.
- [44] Maddalena, Brunetti. Potential determinants of efficacy of mirror therapy in stroke patients - A pilot study[J]. Restorative Neurology and Neuroscience, 2015, 33(1): 421-434.
- [45] 崔颖,孙玉倩,汪凤兰,等.活动分析法结合镜像治疗对脑卒中患者康复的影响[J].广东医学,2013,34(21): 3274-3276.
- [46] 王维,马跃文,杨巍.镜像疗法对脑卒中偏瘫患者上肢功能和手功能的影响[J].大连医科大学学报,2013,35(6): 600-602.
- [47] 郑银花,许卓,李品梅,等.镜像疗法提高中老年女性脑卒中患者上肢功能的疗效[J].中国老年学杂志,2014,34(5): 776-777.
- [48] 樊蕴辉,李立群,刘晨,等.镜像疗法对预防脑卒中患者上肢关节挛缩、改善日常生活活动能力的效果分析[J].河北联合大学学报(医学版),2015,17,(5): 110-112.
- [49] 蒋金鹏,刘洪武,王志双.镜像疗法配合康复训练对脑卒中偏瘫患者上肢运动功能的临床疗效分析[J].中国医学装备,2015,12(9): 107-109.
- [50] 龙耀斌,张红敏.镜像疗法对急性期脑卒中吞咽障碍的效果[J].中国康复理论与实践,2015, 21(9): 1078-1081.