

속임약 진통

대구가톨릭대학교 의과대학 신경과학교실

이 동 국

Placebo Analgesia

Dong-Kuck Lee, MD

Department of Neurology, Catholic University of Daegu School of Medicine, Daegu, Korea

ABSTRACT

The expectation of pain relief can exert a powerful analgesic effect. The placebo effect is the effect that follows the administration of an inert treatment (the placebo), be it pharmacological or not. Placebos and placebo effects have held an ambivalent place in health care for at least 2 centuries. Placebos are traditionally used as controls in clinical trials to correct for biases. Among other factors, these include regression to the mean, the natural course of the disorder, and effective co-interventions. On the other hand, there is mounting scientific evidence that placebo analgesia represent complex psychoneurobiological event involving the contribution of distinct central nervous system, as well as peripheral physiological mechanisms that influence pain perception, clinical symptoms, and substantially modulate the response to active analgesics. It is important to understand that a placebo procedure simulates a therapy through the surrounding psychosocial context.

(J Pain Auton Disord 2014;3:60-68)

KEYWORDS

Placebo analgesia

서 론

통증이 나올 것이라고 생각하는 간절한 기대와 믿음은 강력한 진통 효과를 나타낼 수 있다. 심지어는 심한 통증에서도 속임약 진통(placebo analgesia) 효과가 생길 수 있다. 이와 같은 속임약 효과는 이미 적어도 2세기 전부터 알려져 왔다. 조건화(conditioning)와 언어 소통 등을 통해 나타나는 속임약 진통 효과는 급성으로 나타날 수도 있고 심한 통증에서도 나타날 수 있다. 그러나 아직도 속임약 진통의 심리적 및 신

경생물학적 기전에 대해서는 자세히 모르고 있다. 언어 소통이나 상황에 대한 실마리를 통해 진통에 대한 기대를 크게 해 두면 앞 띠이랑(anterior cingulate gyrus)과 척수의 뒤뿔(dorsal horn)을 조절하는 아편유사제 매개 뇌간 통로를 포함하는 회로가 흥분되어 진통 효과가 나타난다. 만약 속임약 진통에 대한 생물학적 기전이 더 밝혀지게 되면 통증을 조절하는 회로에 대한 심리적 치료가 가능할 것이며 또한 속임약 진통을 통한 새로운 치료 방법이 개발될 수도 있을 것이다.

Received: July 14, 2014 / Revised: July 16, 2014 / Accepted: July 16, 2014

Address for correspondence: Dong-Kuck Lee, MD

Department of Neurology, Catholic University of Daegu School of Medicine, 33 Duryugongwon-ro 17-gil, Nam-gu, Daegu 705-718, Korea
Tel: +82-53-650-4267, Fax: +82-53-654-9786, E-mail: dklee@cu.ac.kr

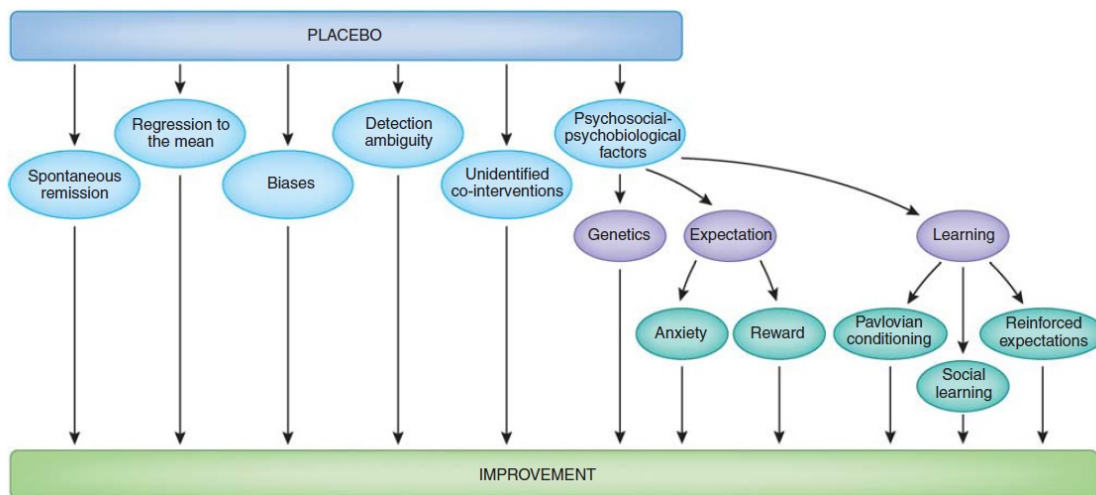


Figure 1. After the administration of a placebo, a clinical improvement may occur for a variety of reasons. Whereas the clinical trialist is interested in any improvement that may take place in a clinical trial, the neurobiologist is only interested in the psychosocial--psychobiological effects after the administration of a placebo. These include a number of mechanisms, such as anxiety, reward, learning, and genetics.

본 론¹⁻¹⁵

1. 용어

Placebo란 나는 편해지리라(I shall please)는 의미의 라틴어인 *plecebit*에서 유래했다고 한다. 그 후 Patrick Wall은 placebo를 상대방이 듣고 싶어하는 말만 한다는 경멸적인 의미로 해석했다. 그러나 현재 placebo란 가짜 수술, 설탕약 또는 자석(magnet) 같은 가짜 치료를 뜻한다. 속임약 효과란 속임약을 준 군과 약을 주지 않은 두 군 사이의 치료 반응 차이를 뜻한다. 이 용어는 환자의 심리생물학적 현상과 더불어 자연 치유, 선입관 및 판단 착오 등을 포함하는 포괄적 의미이다. 한편 속임약 반응이란 치료 효과에 대해 기대를 한 결과, 통증이 완화되는 심리생물학적 현상만을 의미한다. 결국 임상에서 중요한 것은 속임약 반응이다. 만약 속임약 진통 반응에 대한 심리학적 및 신경학적 기전이 규명되면 이런 반응을 통증환자의 진료에 유용하게 쓸 수 있을 것이라고 생각한다(Fig. 1).

2. 자연 병력의 중요성

사실 병의 자연 경과로 호전된 것인지 적극적인 치료약의 결과인지 또는 속임약 효과인지를 정확하게 감별하는 것이

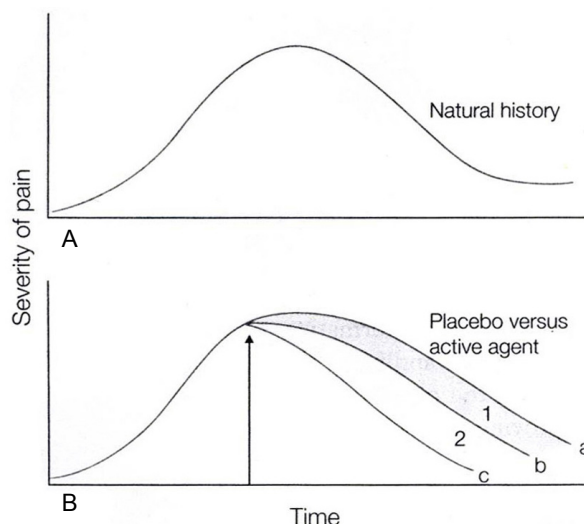


Figure 2. Finding the placebo effect. (A) A hypothetical painful episode such as an idiopathic headache, which starts at a low level and subsides in the absence of treatment. (B) In this example, giving a placebo (arrow) is followed by improvement, but to show that this manipulation actually had an effect one must compare the time course of pain in a group of patients receiving the placebo (line b) from that in a no treatment group (line a). The difference (a-b, area 1) is the placebo effect. An active analgesic agent produces an even more rapid or complete pain reduction (line c). The difference between placebo and active treatment (b-c, area 2) is the relief due to the active constituent of the treatment.

쉬운 일은 아니다. 그러나 병의 자연경과와 속임약 반응 및 실제 치료약과의 관계는 Figure 2와 같다고 생각한다. 속임약 진통 효과의 정도는 개인의 상황에 따라 아주 다양하게 나타날 수 있다.

3. 속임약 효과의 기전

속임약 효과는 운동, 인지, 언어 및 생리화학적 반응을 포함하는 복잡한 정신-생리적 반응이다. 속임약 효과의 기전을 설명하기 위해 수많은 이론이 있었으나 크게 전통적인 조건화(conditioning) 이론과 기대(expectancy) 이론이 중요하며 그 외에도 보상(reward) 이론과 반응-적절한 감각(appropriate sensation) 이론도 주장되고 있다. 결국 내부 아편유사제 이론이란 것은 의식적으로 기대함으로써 나타나는 생물학적 현상으로 보이는 것이다. 보상이론은 도파민과 연관되어 있으며, 보상에 대한 기대로 나타나는 현상이며 반응-적절한 감각 이론은 기대와 조건화에 의해 결정되는 행동양상에 기초를 둔 이론으로 생각된다.

1) 조건화(conditioning)

조건화는 학습과 경험에 기초를 두고 있다. 조건화는 속임약 효과의 정도를 결정하는데 중요한 역할을 한다. 진통제와 속임약의 교차실험을 통해 조건화의 중요성을 잘 알 수 있다. 물론 단순한 속임약 외에도 병원이란 분위기, 의사 가운, 주사 또는 다른 알약 등도 조건화된 자극으로 작용한다. 따라서 진통제를 쓸 때 치료 효과에 대해 미리 암시를 주어 조건화하는 것은 좋은 진통 효과를 얻는데 도움이 된다.

2) 암시(suggestion) 및 기대(expectancy)

암시도 속임약 진통을 일으킨다. 특히 진통에 대한 암시와 조건화 자극을 같이 주면 속임약 효과는 크게 증가한다. 심지어는 암시를 주면 특정 부위에서만 통증이 줄어들기도 한다. 통증이 줄어들 것이라는 기대와 바람 및 최근에 느낀 통증에 대한 기억 등 다양한 외부 요인들이 속임약 진통에 영향을 미친다. 아직도 속임약 진통의 정확한 기전은 모르지만 기대는 중요한 역할을 한다고 생각한다. 통증이 줄어들 것이라고 생각하는 강한 기대는 입쪽 앞쪽 띠 뇌피질(rostral anterior cingulate cortex)을 포함하는 변연계 전뇌에 있는 신경원

을 자극한 결과, 수도관 주위 회백질과 전내측 연수에 있는 통증 조절 회로를 자극하여 뒤뿔(dorsal horn)에 있는 통증 전달 신경원을 억제한다고 생각한다.

4. Nocebo

Nocebo는 라틴어의 나는 힘들어 지리라(I shall harm)는 말에서 유래한 것으로 속임약의 반대의미로 치료적 처치가 효과가 없으며 통증이 더 악화될 것으로 기대하는 마음이다. 통증에 대한 기대와 관심이 클수록 통증 강도가 증가한다. 속임약 진통에서와 마찬가지로 속임 치료로 미리 조건화를 만들어 두면 기대하는 것보다 진통 효과가 줄어든다.

5. 속임약 진통의 심리적 측면

경험에 의한 다양한 학습 효과와 나올 것이라는 기대감에 의해 조건화가 되면 진통이 생길 수 있다. 또한 기존에 쓰던 약물에 의해 조건화가 되어 있으면 기존 약을 속임약으로 바꾸어도 진통 효과가 생길 수 있다. 이것을 약리학적 조건화라고 한다. 결국 속임약은 기존 학습을 통해 특수한 생리적 효과를 일으킨다. 물론 통증을 호소하는 환자가 처한 주변 환경도 개개인의 속임약 진통 반응에 영향을 미친다(Fig. 3).

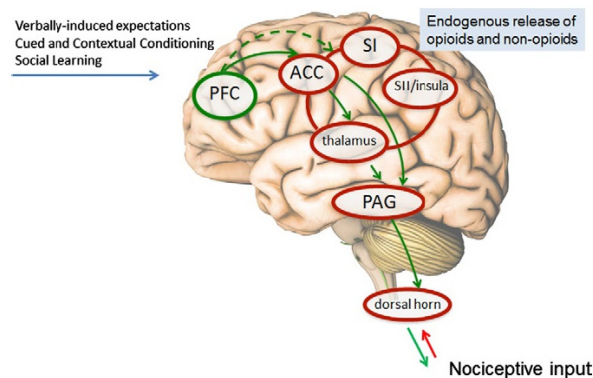


Figure 3. Psychological mechanisms such as verbally induced expectations, cued and contextual conditioning, and social learning trigger the cascade of endogenous opioids and nonopioids. The result is an alteration of the pain experience that, at least in part, induces an active inhibition of nociceptive activity and modulation of brain areas predicting placebo analgesic responses. PFC, prefrontal cortex; ACC, anterior cingulate cortex; SI, primary somatosensory cortex; SII, secondary somatosensory cortex; PAG, periaqueductal gray.

6. 속임약 진통의 신경생화학

속임약 진통은 아편유사제, cholecystokinin, cannabinoid 및 dopamine 같은 내부 신경조절물질들이 분비되어 생긴다고 한다. 또한 naloxone에 의해 속임약 진통이 길항되는 것으로 보아 신체 내부에서 아편유사제의 분비가 중요하다는 것을 알 수 있다. 그 후 기능적 magnetic resonance imaging (MRI) 및 positron emission tomography (PET) 등을 이용한 연구를 통해 속임약 진통에서 아편유사제의 작용기능을 더 잘 알 수 있게 되었다. 특히 변연 회로(limbic circuitry)가 속임약 진통에 중요한 역할을 한다고 한다. 한편 아편유사제의 신경전달

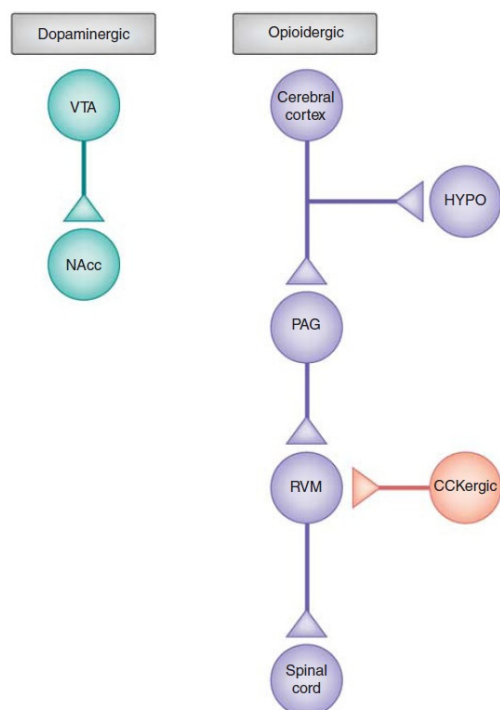


Figure 4. Neural network involved in placebo analgesia and nocebo hyperalgesia. A descending pain inhibitory opioidergic system starts from the cerebral cortex and goes down to the hypothalamus (HYPO), periaqueductal gray (PAG), rostroventromedial medulla (RVM), and spinal cord. The dopaminergic reward system, in which dopaminergic neurons in the ventral tegmental area (VTA) project to the nucleus accumbens (NAcc), is also involved. These opioidergic and dopaminergic networks are antagonized by at least two mechanisms, which are at the basis of nocebo hyperalgesia. On one hand, a cholecystikininergic (CCKergic) system antagonizes the opioidergic circuit at different levels, for example, in the rostroventromedial medulla. On the other hand, deactivations of m-opioids and D2-D3 dopamine receptors occur in the nucleus accumbens during nocebo hyperalgesia.

에서의 변화와 dopamine계의 변화가 서로 연관성이 있는 것을 통해 내부 아편유사제와 dopamine이 속임약 진통에 중요한 역할을 하는 것이 밝혀졌다. 그러나 아직도 dopamine이 속임약 진통에서의 정확한 작용기전에 대해선 모른다. 또한 속임약 진통에서 cholecystokinin과 cannabinoid에 대한 연구도 진행 중이다. 결국 속임약 진통의 신경생물학적 효과는 다양한 상황에 따라 뇌에서 분비되는 신경조절물질들과 연관이 있다고 생각된다. 그러나 아직도 속임약 진통의 생리 및 병리적 변화에 어떤 조직이 관여하는지는 자세히 모른다. 그러므로 속임약 진통 효과가 적용되면 뇌의 어느 부위에서 변화가 생기고 신경생화학적으로 어떤 변화와 기전이 일어나는지에 대해 더 많은 연구가 더 필요하다(Fig. 4, 5, 6).

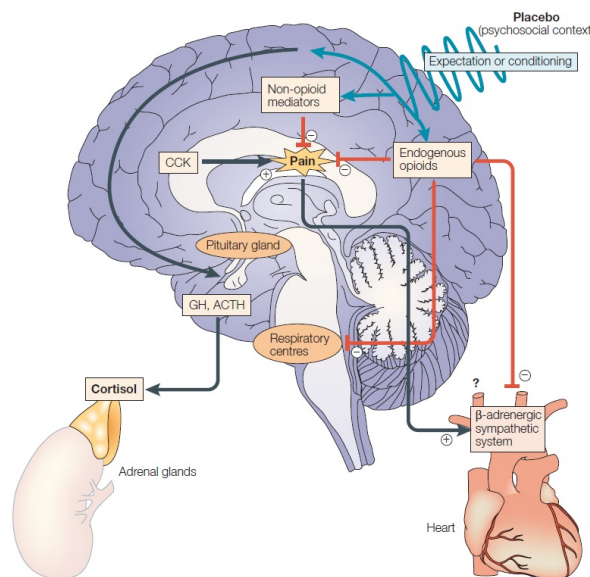


Figure 5. Putative cascade of biochemical events in the brain after placebo administration. Placebo administration, combined with the verbal suggestion of analgesia (psychosocial context) might reduce pain through opioid and/or non-opioid mechanisms by expectation and/or conditioning mechanisms. The respiratory centres might also be inhibited by opioid mechanisms. The β -adrenergic sympathetic system of the heart is also inhibited during placebo analgesia, although the underlying mechanism is not known and could occur through the reduction of the pain itself and/or the direct action of endogenous opioids. Cholecystokinin (CCK) counteracts the effects of the endogenous opioids, thereby antagonizing placebo analgesia. Placebos can also act on serotonin-dependent hormone secretion, in both the pituitary and adrenal glands, thereby mimicking the effect of the analgesic drug sumatriptan. ACTH, adrenocorticotrophic hormone; GH, growth hormone.

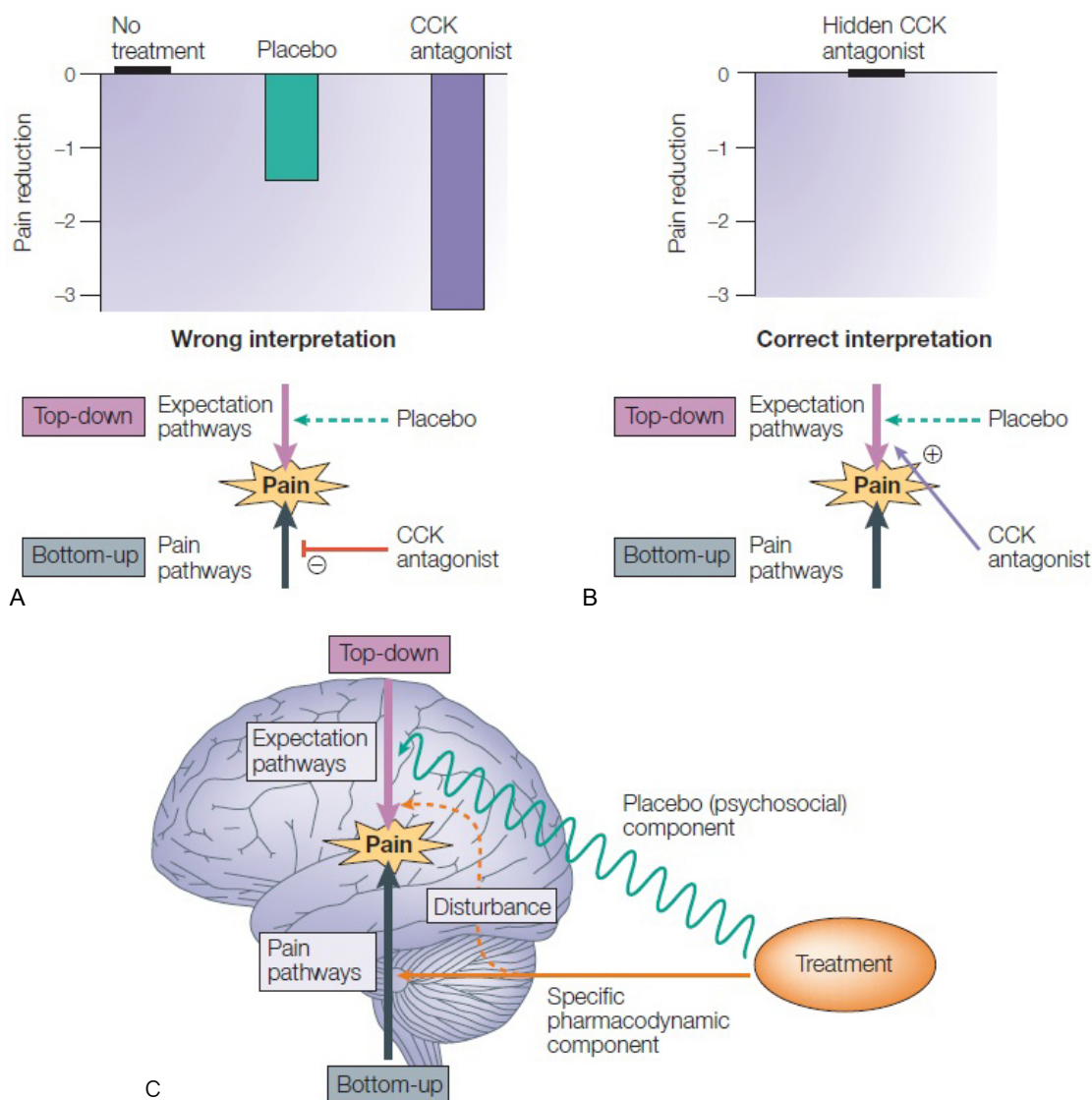


Figure 6. An emerging uncertainty principle imposes limitations on our understanding of the effects of a therapeutic agent. (A) A clinical trial with 3 arms shows that a placebo is better than no treatment, and that proglumide, an antagonist of cholecystikinin (CCK), is better than a placebo in relieving pain. According to classical clinical trial methodology, this leads to the erroneous belief that the cholecystikinin antagonist acts specifically on pain pathways (the bottom-up action) whereas the placebo acts on expectation pathways (the top-down control). (B) The interpretation in (A) is incorrect because if the same cholecystikinin antagonist is given covertly, so that the patient is completely unaware that a drug is being administered and, therefore, has no expectations, the drug has no effect at all. As the drug has analgesic effects only in association with a placebo procedure, its action is not directed specifically to the pain pathways, but to the expectation pathways, which enhances the placebo analgesic response. (C) Any analgesic treatment consists of two components: the specific pharmacodynamic component and the placebo component. The latter is induced by the psychosocial context in which the treatment is given and elicits expectations of therapeutic benefit. The uncertainty principle in a clinical trial is represented by the fact that a drug might act on expectation pathways (broken arrow) rather than pain pathways, which makes it extremely difficult to conclude whether or not a pharmacological substance is a real painkiller. The only way in which this uncertainty can be partially resolved, and the identity of the real pharmacodynamic effect of a painkiller established, is through the elimination of the placebo component, and, therefore, of the expectation pathways, by hidden treatments.

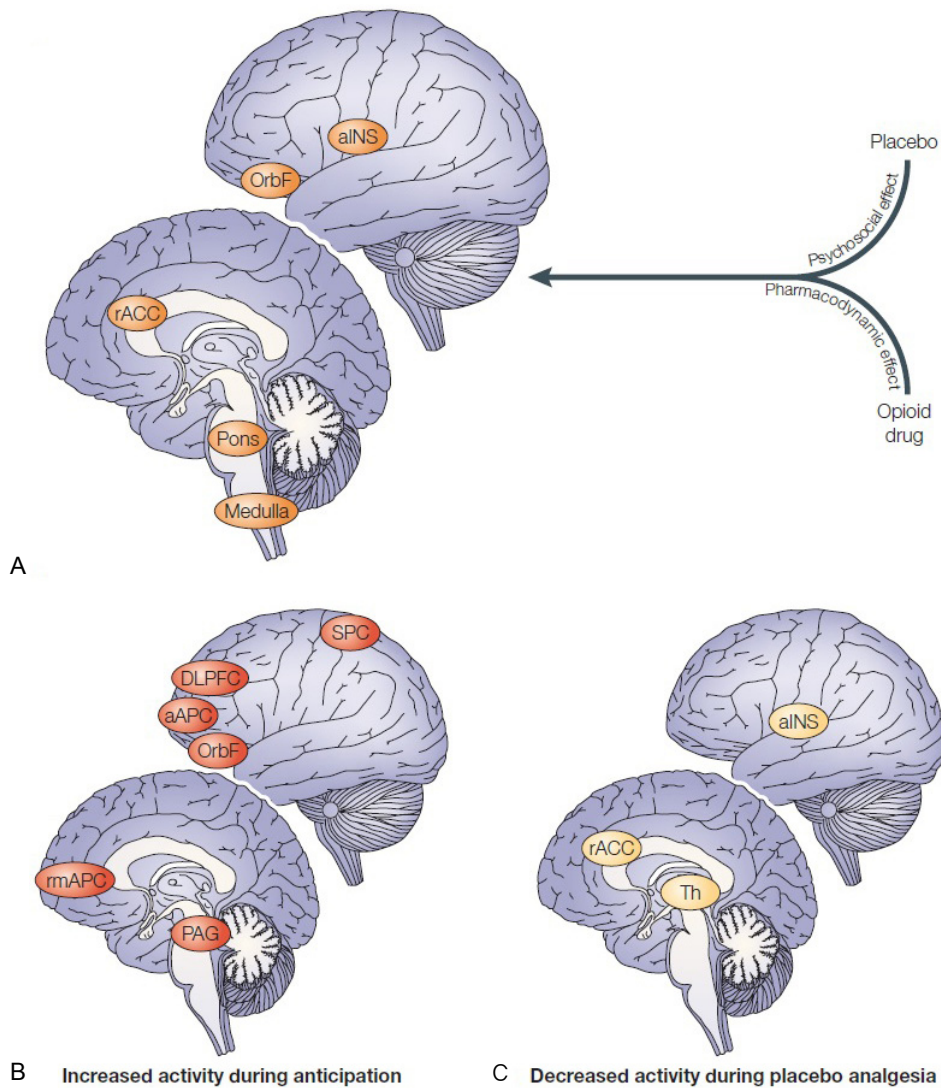


Figure 7. Summary of brain imaging studies showing the different brain regions that are involved in placebo analgesia. (A) Brain regions activated by both the administration of a placebo and the administration of an opioid drug, which indicates that mental events (psychosocial effect) and painkillers (pharmacodynamic effect) might have similar effects on the brain. (B) Detailed representation of the brain regions that are activated by the administration of a placebo. During the anticipatory phase, the activated brain regions are likely to represent the activation of a cognitive-evaluative network. (C) During placebo analgesia, there is a decrease in the activity of different brain areas that are involved in pain processing, which indicates an effect of the placebo on pain transmission. aAPC, anterior anterior prefrontal cortex; aINS, anterior insula; DLPFC, dorsolateral prefrontal cortex; OrbF, orbitofrontal cortex; PAG, periaqueductal grey; rACC, rostral anterior cingulate cortex; rmAPC, rostral medial anterior prefrontal cortex; SPC, superior parietal cortex; Th, thalamus. Data in panel a taken from REFS 43 and 44. Data in panel b taken from REFS 52 and 54.

7. 속임약 진통의 신경생리학

속임약 진통에서 기능적 신경영상검사를 해 보면 하행성 통증 조절계를 통한 내부 진통활동이 증가되기 때문인 것을

알 수 있다. 특히 속임약 진통은 후측 전전두엽 피질, 전 띠(cingulate) 피질, 및 시상 하부, 편도(amygdala) 및 수도관 주위 회백질(periaqueductal gray, PAG)같은 피질하 구조물들의 활동 변화 및 기능적 증가와 연관성이 깊다고 한다. 그 중에

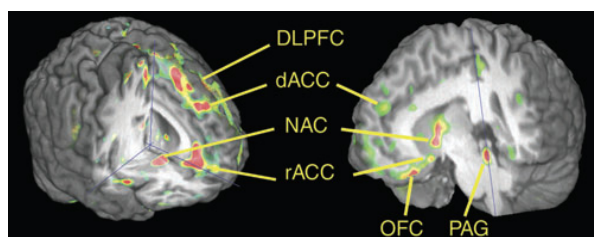


Figure 8. Placebo-induced activation of regional μ -opioid receptor mediated neurotransmission. Some of the areas in which significant activation of μ -opioid neurotransmission during sustained pain were observed after the introduction of a placebo with expectation of analgesia in two different experimental designs. On the left, there was evidence of dorsolateral prefrontal cortex activation, related to individual expectations of analgesia. On the right, prefrontal activation was localized in the orbitofrontal cortex, and correlated with nucleus accumbens endogenous opioid and dopamine release. DLPFC, dorsolateral prefrontal cortex; dACC, dorsal area of the rostral anterior cingulate (broadmann areas [BA] 24); NAC, nucleus accumbens; rACC, rostral anterior cingulate (BA 25); OFC, orbitofrontal cortex; PAG, periaqueductal gray.

서도 후측 전전두엽 피질이 속임약 진통반응을 일으키는데 중요하다고 한다. 또한 전 띠 피질-PAG 연결은 체감각 통증 부위에서 통증 반응을 줄이고 통증에 대한 행동변화를 조절한다.

속임약 진통에서 신경영상 검사를 해 보면 통증강도의 감소와 시상, 섬(insula) 및 체감각 피질 등 전통적으로 통증에 관여하는 부분의 활동이 줄어 든 것을 알 수 있다. 또한 속임약 진통환자에게 척수에서 기능적 MRI 검사를 해 보면 통증이 있는 쪽의 척수 뒤뿌에서 통증과 연관된 활동이 줄어든 것으로 보아 척수의 기능역제도 진통에 관여한다는 것을 알 수 있다. 그리고 속임약 진통에서는 진통활동의 적극적인 억제 때문에 통증경험이 변화된다고 한다. 한편 뇌피질내에서 감정과 연관된 회로의 변화가 속임약 진통을 일으키고 예견하게 하는데 관여한다(Fig. 7, 8).

8. 약 역동학과 속임약과의 관계

속임약 효과는 모든 치료에서 나타날 수 있으므로 임상적 결과에 상당한 영향을 미친다. 심지어는 morphine 같은 강력한 진통제를 쓰는 가운데서도 진통 효과를 나타낼 수 있다. 그러나 속임약 반응과 약물에 의한 진통 효과가 부가적인지 아니면 서로 상호작용을 하는 것인지는 자세히 모른다. 하지

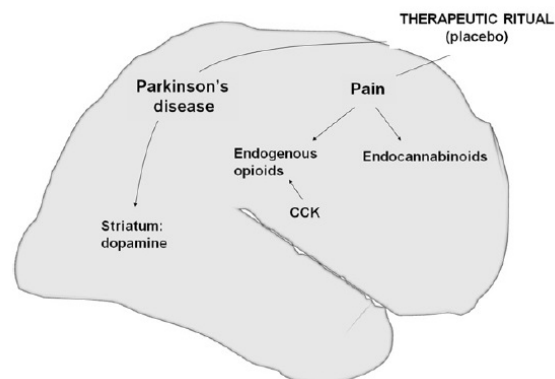


Figure 9. The neurobiological mechanisms of the placebo effect are better understood in pain and Parkinson's disease. In pain, either endogenous opioids or endocannabinoids can be activated, depending on the previous exposure to opioid or non-opioid drugs, respectively. Cholecystokinin (CCK) antagonizes the action of opioids. In Parkinson's disease, a release of dopamine takes place in the striatum after placebo administration.

만 여러 연구로 보아 약물에 의한 진통과는 다른 내부 신경망에 의해 진통 효과가 나타나는 것으로 보인다. 그러나 속임약을 복용할 때 생기는 정신변화는 진짜 약물에 의한 변화기전과 유사하다고 하며 이런 사실로 보아 정신사회적 효과와 약 역동학적 효과 사이에 유사성이 있을 것이라는 주장도 있다.

9. 속임약 진통 반응의 개인 간 차이 및 예측

실험이나 임상적으로 보아 속임약 진통 반응은 개인 간에 큰 차이가 있다. 어떤 경우에는 전혀 효과가 없고 어떤 경우에는 통증이 완전히 없어지기도 한다. 속임약 진통 반응에 대한 차이를 심리적 및 생물학적 지표로 알아보고자 하는 연구가 많았으나 아직도 자세히는 모른다. 그러나 환자의 불안 성향, 낙천적 성격, 최면 성향, 대처 능력 및 자기 억제 능력 등 다양한 심리적 성향이 속임약 진통 반응에 영향을 끼친다. 최근 연구에 의하면 내적 아편유사제의 분비 정도와 심리적 성향이 서로 연관이 있다고 한다. 특히 평소 유쾌하고 쾌활하며 낙천적인 사람에게서 내부 아편유사제의 분비가 왕성하다고 한다. 한편 개개인의 유전적 차이와 뇌의 구조적 및 기능적 연결의 차이가 속임약 진통 반응 정도에 영향을 주기도 한다.

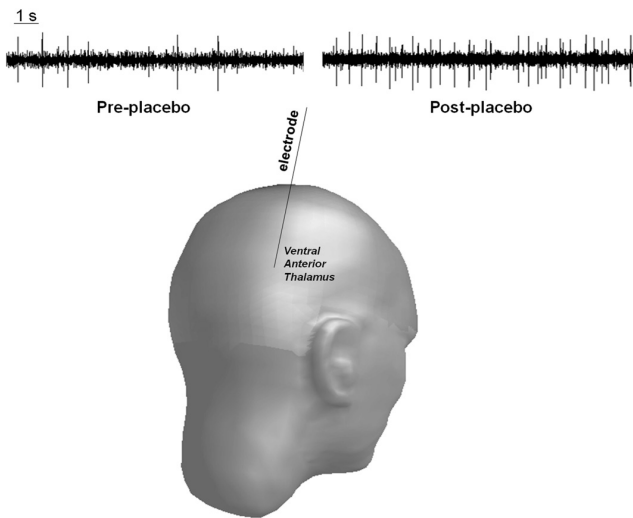


Figure 10. Single neuron recording from a thalamic neuron before and after placebo administration in Parkinson patients. Note the increase in firing rate following placebo administration, which is correlated to clinical improvement.

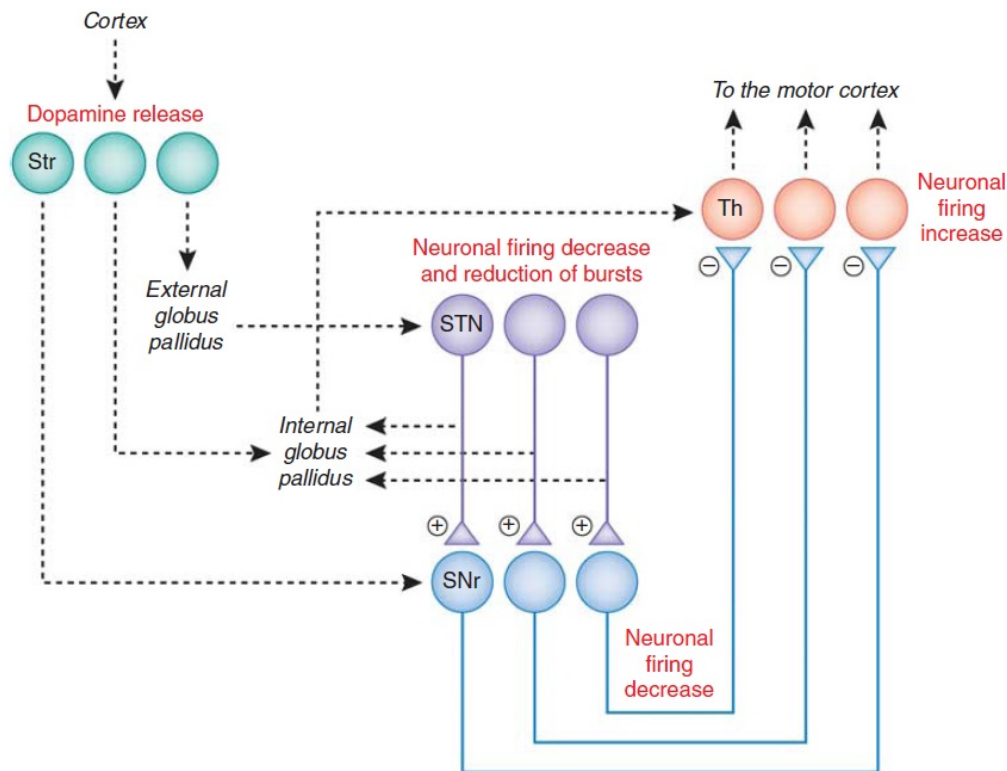


Figure 11. Neural circuit involved in the placebo response in Parkinson's disease. The changes observed in this circuit have been obtained after pharmacological preconditioning with apomorphine, which suggests that learning is important for these changes to occur. A release of dopamine in both the ventral and dorsal striatum (Str) occurs. The neurons of the subthalamic nucleus (STN) and substantia nigra pars reticulata (SNr) have been found to decrease their firing rate, whereas the neurons in the ventral anterior and anterior ventral lateral thalamus (Th) have been found to increase their discharge. The nuclei in italics and the broken lines indicate the part of the circuit that has not been studied. Although the release of dopamine in Str and the neuronal changes in STN, SNr, and Th were found in different studies, the neuronal changes in STN, SNr, and Th are likely to derive from dopamine release in Str.

10. 임상에서 속임약 반응

임상적으로 속임약 효과가 치료 결과에 얼마나 영향을 미쳤느냐를 정확히 알 수는 없지만 치료 과정에 대한 친절한 사전 설명과 함께 통증이 줄어 들 것이라는 암시와 기대는 실제 효과가 있는 경우가 많다. 임상적으로 보아 만약 초기에 효과가 적은 치료를 먼저 받은 경우에는 이미 진통에 대한 기대가 적어져서 다음에 적절한 치료를 해도 효과가 적을 가능성이 높다. 또한 치료자가 약효에 대한 확신이 적으면 치료 효과는 떨어지며 치료 효과에 대한 기대치를 환자에게 미리 설명해 주는 것도 도움이 된다. 특히 파킨슨병, 우울증 및 약물 중독 등에서 속임약 효과 및 반응에 대한 연구가 많이 진행되고 있다(Fig. 9, 10, 11).

결론

의사의 격려하는 따뜻한 말이 환자에게는 기대를 일으키고 그것이 인체 반응으로 연결되어 치료 효과에 큰 영향을 끼친다. 지금까지의 연구로 보아 속임약 진통 반응은 심리신경생물학적 기전과 분자 목표(molecular target)를 통하여 일어나며, 그 결과 전체적인 진통치료의 효과에 큰 영향을 미친다. 최근에는 신경심리, 유전, 및 뇌와 연관된 다양한 인자들이 속임약 반응에 어떻게 변화를 일으키는지에 대한 연구가 진행 중이다. 또한 속임약 진통의 기전, 속임약의 진통제 약물역학(pharmacodynamics)에 대한 영향, 속임약 진통의 임상적 응용 및 진통 효과에 대한 예견 등에 대해서도 많은 연구가 진행되고 있다.

REFERENCES

1. Benedetti F, Amanzio M. The neurobiology of placebo analgesia: from endogenous opioids to cholecystokinin. *Prog Neurobiol* 1997; 52:109-125.
2. de la Fuente-Fernández R, Stoessl AJ. The biochemical bases of the placebo effect. *Sci Eng Ethics* 2004;10:143-150.
3. Colloca L, Benedetti F. Placebos and painkillers: is mind as real as matter? *Nat Rev Neurosci* 2005;6:545-552.
4. Benedetti F. Placebo analgesia. *Neurol Sci* 2006;27(Suppl 2):S100-102.
5. Koshi EB, Short CA. Placebo theory and its implications for research and clinical practice: a review of the recent literature. *Pain Pract* 2007;7:4-20.
6. Diederich NJ, Goetz CG. The placebo treatments in neurosciences: new insights from clinical and neuroimaging studies. *Neurology* 2008;71:677-684.
7. Cherniack EP. Would the elderly be better off if they were given more placebos? *Geriatr Gerontol Int* 2010;10:131-137.
8. Fields HL, Price DD. Placebo analgesia. In: McMahon SB, Koltzenburg M. *Wall and Melzack's Textbook of Pain*. 5th ed. New York: Elsevier, 2006:361-367.
9. Lidstone SC, Stoessl AJ. Understanding the placebo effect: contributions from neuroimaging. *Mol Imaging Biol* 2007;9:176-185.
10. Zubieta JK, Stohler CS. Neurobiological mechanisms of placebo responses. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1156:198-210.
11. Benedetti F, Carlino E, Pollo A. How placebos change the patient's brain. *Neuropsychopharmacology* 2011;36:339-354.
12. Carlino E, Pollo A, Benedetti F. Placebo analgesia and beyond: a melting pot of concepts and ideas for neuroscience. *Curr Opin Anaesthesiol* 2011;24:540-544.
13. Benedetti F. Placebo-induced improvements: how therapeutic rituals affect the patient's brain. *J Acupunct Meridian Stud* 2012;5:97-103.
14. Watson A, Power A, Brown C, El-Dereby W, Jones A. Placebo analgesia: cognitive influences on therapeutic outcome. *Arthritis Res Ther* 2012;14:206.
15. Colloca L, Klinger R, Flor H, Bingel U. Placebo analgesia: psychological and neurobiological mechanisms. *Pain* 2013;154:511-514.