

일 대학병원 정신분열병 환자의 퇴원 후 경과에 미치는 치료적 요인*

남정현** · 노성원**† · 최준호** · 이경우**

The Therapeutic Factors Affecting Post-discharge Course of Schizophrenia Patients in a University Hospital^{*}

Jung Hyun Nam, M.D., Ph.D., ** Sungwon Roh, M.D., Ph.D., **
Joonho Choi, M.D., Ph.D., ** Kyung Woo Lee, M.D. **

ABSTRACT

Object : To evaluate how the therapeutic factors affect post-discharge course of patients with schizophrenia, we analyzed relationship between each therapeutic factor and outcome of inpatients with schizophrenia in Hanyang University Hospital.

Methods : This study is a retrospective report. Subjects were schizophrenic inpatients who were discharged from Hanyang University Hospital from January 1, 2003 through December 31, 2004. We obtained demographic and clinical data from review of inpatient and outpatient charts.

Results : We analyzed the records of 104 patients with schizophrenia(44 males and 60 females). Patients who had longer first admission days have fewer number of readmission. There were no significant correlation between psychiatric rehabilitation and course of schizophrenia. Courses, such as duration of outpatient department follow-up and number and duration of rehospitalization, did not differ according to the existence of extrapyramidal symptoms or types of antipsychotics prescribed.

Conclusion : Among the therapeutic factors, longer duration of the first admission only affected better post-discharge course of patients with schizophrenia.

KEY WORDS : Schizophrenia · Clinical course · Therapeutic factors.

서 론

정신분열병의 경과는 환자마다 다양하게 나타난다. 전

형적인 경과는 악화와 관해(remission)의 과정을 보이나, 관해 없이 만성화되는 경우도 많이 있다. 정신분열병 환자가 완전히 병전 기능으로 회복되는 경우는 적으며, 일부 환자는 더 이상의 기능 상실 없이 안정되게 유

*본 논문은 2001년도 한양대학교 일반연구비의 지원으로 이루어진 연구임.

**한양대학교 의과대학 신경정신과학교실

Department of Neuropsychiatry, College of Medicine, Hanyang University, Seoul, Korea

†교신저자 : 노성원, 133-792 서울 성동구 행당동 17

전화) (02) 2290-8430, 전송) (02) 2298-2055 E-mail) swroh@hmc.hanyang.ac.kr

지하는가 하면, 어떤 환자들은 계속적인 악화로 결국 심각한 기능 손실까지 진행하게 된다. 정신분열병 환자의 약 1/3 정도는 어느 정도 사회에 적응하며 살지만, 대부분 환자들의 삶은 목적이 없고 비활동적이며 잣은 입원, 노숙생활, 가난 등으로 특징지어졌다.¹⁾ 하지만 이러한 과거의 시각과는 달리 최근에 시행된 20년에서 40년 추적 연구에 의하면, 약 55%의 환자는 어느 정도 좋은 결과를 보이며, 45%는 보다 심각한 결과를 보였다. 이러한 특징들은 표본 선택이 광범위하고 대표성이 있었으며, 짧은 기간에 상당한 차이를 보이는 효과적인 치료가 장기간의 경과에도 적절한 효과를 가졌다는 점에서 더욱 낙관적이다.²⁾ 짧은 정신분열병 환자들을 대상으로 입원 치료 후 2년 6개월과 5년에 각각 추적 조사한 연구결과에 따르면, 50% 이상의 환자들이 전반적으로 좋지 않은 결과를 보였으며 단지 10%의 환자만이 완전 관해를 보였으나, 두 번의 평가동안 재입원률은 크게 감소하였다.³⁾

정신분열병 환자들의 예후를 예견할 수 있는 특징들이 있는지를 조사하려는 많은 시도들이 있었다. 임상에서 환자들 또는 가족 구성원들이 가장 빈번히 하는 질문인 향후 기대수준에 대한 합리적인 답을 마련해 내려는 시도들로 인해 예후에 대한 지표들이 알려지게 되었다. 보다 나쁜 결과를 예견하게 되는 가장 강력한 5가지 요인들은 사회적 고립, 긴 삽화기간, 과거 정신과 치료 병력, 미혼, 소아기 문제행동의 병력이었으며,⁴⁾ 그 외에도 남성, 잠행성 발병, 나쁜 병전기능, 정신분열병의 가족력, 낮은 사회계층, 그리고 음성증상 등이 제시되었다.⁵⁾ 이 요인들 중 어느 것도 독립적으로 결과를 예언할 수 있는 것은 없지만, 일반적으로 요인들이 많이 존재하면 할 수록 경과가 만성화되는 경향을 보이게 된다.

정신분열병 환자의 재발과 재입원을 방지하며, 사회적 응력을 향상시키기 위해 항정신병약물의 유지요법과 규칙적인 외래 통원치료는 매우 중요하다. 하지만 외래 통원치료의 순응도는 약 50% 정도에 불과하다는 외국의 연구가 있으며,⁶⁾ 국내에서는 한 대학병원에 입원한 정신 분열병 환자를 대상으로 추적 조사한 결과, 퇴원후 1년 동안 22.3%의 환자가 외래치료를 중단했고, 외래치료를 중단한 정신분열병 환자의 31%에서 약물 부작용의 우려 때문에, 그리고 7.1%에서 경제적 어려움 때문에 외래치료를 중단했다고 하였다.⁷⁾ 또한 유병기간, 입원횟수가 치료순응도와 관계가 있으나 순응도를 예측하지는 못한다는 연구결과도 있다.⁸⁾

사회기술훈련은 독립적인 사회생활을 촉진하고 삶의 질을 향상시키기 위해 다양한 사회기술을 훈련시키는 것으로 정신분열병의 재발률을 감소시킬 뿐 아니라 환자의 극복능력과 사회적응 능력을 향상시키는데 유익한 효과가 있는 것으로 보고되고 있다.⁹⁾¹⁰⁾ 국내에서는 낮 병원 치료 및 정신사회 치료가 약물 유지용량의 감소 및 음성증상 호전 등과 같은 효과를 보였다는 연구가 있었고,¹¹⁾¹²⁾ 김철권 등¹³⁾은 사회기술훈련, 환자교육, 가족교육, 집단치료, 예술치료, 작업치료 등과 같은 정신재활치료를 약물치료와 병행할 경우 약물치료만 시행할 때에 비해 정신분열병 환자의 임상적 경과를 호전시킬 뿐 아니라 가족의 경제적 부담도 줄일 수 있다고 보고하였다.

이와 같이 기존의 연구들은 주로 정신분열병 환자의 인구학적 정보, 증상의 특징, 치료 순응도 등에 따른 경과에 초점을 맞추었다면, 본 연구에서 저자들은 대학병원 정신과에 입원한 정신분열병 환자들을 대상으로 다양한 치료적 요인들이 정신분열병의 경과에 어떤 영향을 미치는가에 대한 분석을 하였다. 본 연구의 가설은 첫 입원기간이 충분할수록, 정신재활 치료에 오랜 기간 참여 할수록, 정형에 비해 비정형 항정신병약물을 투약할수록, 약물부작용이 적을수록 더 좋은 경과를 나타낼 수 있다는 것이다. 이러한 가설을 검증하기 위하여 본 연구에서는 일 대학병원에 입원하여 치료받고 퇴원한 정신분열병 환자들의 2년간 자료를 후향적으로 평가하였다.

방법

2003년 1월 1일부터 2004년 12월 31일 사이에 한 양대학교병원 신경정신과에서 정신분열병으로 진단되어 입원치료 후 퇴원한 환자를 연구대상으로 삼았다. 진단은 DSM-IV-TR¹⁴⁾ 기준에 따른 정신분열병으로 한정하였고, 정신분열형 장애, 분열정동장애, 단기 정신병적 장애, 기타 정신병적 장애는 제외하였다. 각 환자들의 주 치의에 의해 입원 및 외래 병록지 조사를 시행하였다. 각 환자의 성별, 나이 등과 같은 사회인구학적 특성과 첫 입원기간, 낮병원 참가여부 및 기간, 지역사회 정신보건 센터 참가여부 및 기간, 직업재활센터 참가여부 및 기간, 사용한 항정신병약물 및 용량, 추체외로 부작용 등과 같은 임상적 자료를 조사하였다. 정신분열병 환자의 경과는 퇴원후 외래 통원치료 기간, 재입원 횟수 및 재입원 기간 등으로 평가하였다.

통계분석은 SPSS 12.0 for Windows를 이용하였다. 환자의 인구학적 변인 및 임상적 특성을 알아보기 위해 기술 통계분석을 실시하였고, 임상적 특성과 경과 간의 상관관계를 보기 위하여 Pearson's correlation test를 시행하였다. 또한 추체외로 부작용 유무와 정형 및 비정형 항정신병약물 사용에 따른 퇴원후 외래 통원치료 기간과 재입원 횟수 및 재입원 기간의 차이에 대해 각각

Table 1. Age distribution of patients with schizophrenia

Age	Male (N=44)	Female (N=60)	Total (N=104)
-20	3	3	6
21~30	18	14	32
31~40	16	25	41
41~50	6	12	18
51~60	1	2	3
61~	0	4	4
Mean age (years \pm SD)	26.2 \pm 8.7	31.5 \pm 11.8	29.2 \pm 10.9

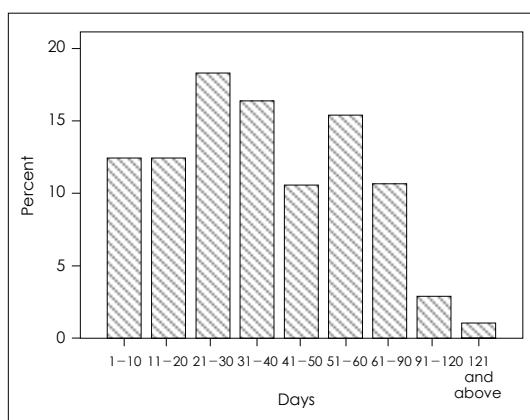


Fig. 1. Duration of the first admission.

Table 2. Durations of participation in psychiatric rehabilitation

Durations	Day hospital N (%)	Community mental health center N (%)	Vocational rehabilitation center N (%)
Nonattendance	76(74.0)	100(97.1)	103(100)
1~30 days	12(11.5)	3(2.9)	
1~2 months	7(6.7)		
2~3 months	2(1.9)		
3~6 months	4(3.8)		
6~12 months	1(1.0)		
1~2 years	1(1.0)		
Total N (%)	103(100)	103(100)	103(100)

paired sample t-test를 실시하였다. 모든 통계의 유의 수준은 0.05 미만으로 양측 검증을 시행하였다.

결 과

2003년 1월 1일부터 2004년 12월 31일까지 한양 대학교병원 신경정신과 병동(개방 및 폐쇄 포함)에 정신 분열병으로 입원하여 치료한 후 퇴원한 환자는 모두 236 명이었으나, 연구대상으로 정보를 완전하게 얻은 대상은 104명이었다. 이중 남자 환자는 44명, 여자 환자는 60 명이었다. 남자의 평균 나이는 26.2세, 여자의 평균 나이는 31.5세였으며 전체 평균은 29.2세였다(표 1).

환자들의 첫 입원기간은 21~30일, 31~40일, 51~60일 순으로 높았다(그림 1). 정신재활 치료 중에서는 낮 병원 이용이 가장 높았으며, 한 달 이내의 기간동안 참가한 대상자가 가장 많았고, 지역사회 정신보건센터에는 불과 3명이 참가했으며, 직업체험센터에는 참가한 대상자는 없었다(표 2). 처방되고 있는 항정신병약물은 risperidone이 50건으로 전체 처방 건수의 52.1%에 해당되어 가장 많은 처방을 보였으며, haloperidol 17건(17.7%), olanzapine 13건(13.5%), clozapine 11건(11.5%)이었다. 기타 약물은 quetiapine 4건(4.2%), pimozide 1 건(1.0%) 등이었다(표 3).

첫 입원기간, 낮 병원 참가, 지역사회 정신보건센터 참가 등의 치료적 요인들과 정신분열병 환자들의 경과 예측요인인 퇴원후 외래 통원치료 기간, 재입원 횟수, 재입원 기간 등과의 상관관계 분석에서, 첫 입원기간이 길수록 재입원 횟수가 줄어드는 결과를 보였다($p=.046$, 표 4). 추체외로 증상 유무에 따른 퇴원후 외래 통원치료 기간($p=.524$), 재입원 횟수($p=.781$), 재입원 기간

Table 3. Frequency of antipsychotic prescription

Antipsychotics	Frequency of prescription	Maintenance dose	Maximum dose	Total
	N(%)	mg	mg	N(%)
Typical AP	Haloperidol	17(17.7)	27.1	28.2
	Pimozide	1(1.0)	9.0	9.0
Atypical AP	Risperidone	50(52.1)	6.6	8.1
	Olanzapine	13(13.5)	19.6	22.7
	Clozapine	11(11.5)	317.5	419.4
	Quetiapine	4(4.2)	400.0	666.7
Total				
N (%)	96(100)			

AP : antipsychotics

Table 4. Correlations between therapeutic factors and course of schizophrenia

	Duration of the first admission	Day hospital	Post-discharge OPD F/U duration	Number of readmission	Duration of readmission
Duration of the first admission	1				
Day hospital	.325*	1			
Post-discharge OPD F/U duration	.007	.104	1		
Number of readmission	-.202*	-.018	-.185	1	
Duration of readmission	.228	.085	-.103	.462*	1

OPD : outpatient department, F/U : follow-up, * : p<0.05

($p=.708$)에서의 차이는 모두 통계적으로 의미가 없었다. 정형 또는 비정형 항정신병약물을 처방하는 것에 따른 퇴원후 외래 통원치료 기간($p=.079$), 재입원 횟수 ($p=.787$), 재입원 기간($p=.483$)에서의 차이 역시 모두 통계적인 유의성은 없었다.

고 찰

본 연구는 정신분열병 환자의 경과에 영향을 미칠 수 있는 치료적 요인들에 대한 분석을 하였다. 그 결과 낮 병원 참가와 같은 재활치료는 경과에 유의한 영향을 미치지 않았고, 첫 입원기간이 길수록 재입원 횟수가 줄어드는 결과를 보였다.

입원력은 재입원의 가장 큰 위험인자이다.¹⁵⁾ 그러나 본 연구에서는 환자의 과거 입원력보다는 첫 번째 입원 했을 때 충분한 기간동안 증상의 관해를 이루고 난 후 퇴원한 정신분열병 환자들이 재발이 적었다는 점을 보여주었다. 질환의 심각도가 심해 증상의 호전 내지는 관해에 걸리는 시간이 오래 걸려 입원기간이 길었다고 해석할 수도 있으나, 그림 1에서 보는 것처럼 대다수인 85.6%의 환자들의 입원기간이 2개월 이내였던 점을 고려한다면, 긴 입원기간이 질환의 심각도를 반영한다고

볼 수는 없었다. 이 결과는 초기 2년간의 경과 양상이 15년 후 결과의 가장 강력한 예측인자였다¹⁶⁾는 연구결과에서 알 수 있듯이 초기치료의 중요성을 보여주는 것으로 판단하였다. 환자들의 사회적 경과 또한 병의 초기 경과에 의해 결정된다.¹⁷⁾ 즉, 병의 초기에 충분한 기간 동안 적극적으로 치료한 환자들이 장기적으로도 좋은 결과를 보여준다는 것이다.

낮병원이나 정신보건센터에서 시행되는 재활치료에는 환자교육, 가족교육, 사회기술훈련, 예술치료, 가정방문, 집단치료 등이 있다. 이중 환자교육은 정신분열병 환자들을 대상으로 재발을 효율적으로 막을 수 있는 정보를 제공하고 그와 연관된 기술을 훈련시키는 것으로 주로 약물 및 증상을 스스로 관리하는 내용을 가르친다. 이러한 환자교육은 경비-효과 면에서 재발과 재입원을 감소시키는 효율적인 방법으로 보고되고 있다.¹⁸⁾¹⁹⁾ 가족교육은 병에 대한 지식 전달에 초점을 맞추는데, 정보중심의 가족교육이 체계적인 가족치료에 비해 환자의 재발률과 재입원률을 낮추는 면에서는 효과가 떨어지지만,²⁰⁾ 가족의 부담이나 스트레스를 줄이는 데에는 효과적인 것으로 보고되고 있다.²¹⁾ 한편 최근의 다른 연구에서는 가족치료가 환자들의 입원기간을 줄일 수 있다고 주장하였다.²²⁾ 본 연구에서는 지역사회 정신보건센터나 직업재

활센터 등의 정신재활치료에 참여한 환자의 수가 너무 적거나 없어 경과에 미치는 영향을 평가할 수는 없었지만, 앞서 언급한 장기간의 국제적 연구에서도 약물치료 뿐 아니라 사회적 치료프로그램의 조기 중재가 장기적 이득이 있음을 지적하였다.¹⁶⁾ 여기서 간과하지 말아야 할 것은, 정신분열병 환자들은 시간이 지남에 따라 더 작은 정신사회적 스트레스에도 재발과 재입원을 경험하므로,²³⁾ 이러한 치료는 병이 만성화되어도 꾸준히 지속되어야 할 것이다.

이전 연구에서 퇴원 당시 clozapine을 투약한 환자들이 다른 종류의 항정신병 약물 투약 환자들에 비해 외래 통원치료를 지속적으로 받는 비율이 높았다는 결과가 있다.²⁴⁾ 또한 risperidone으로 치료한 정신분열병 환자가 정형 항정신병약물로 치료받은 환자에 비해 중도 탈락률과 재입원률이 모두 낮았다는 연구결과²⁵⁾도 있었다. 반대로 외국의 한 연구에서는 항정신병약물에 순응도만 좋다면 약물치료의 종류에 따라 관해기간과 결핍 증상의 정도는 관련이 있었지만, 입원횟수에는 차이가 없었다고 보고하였다.²⁶⁾ 본 연구에서는 약물의 종류에 따라 병의 경과가 유의미하게 다르지 않았다. 이는 대상자 수가 충분하지 않고, 또한 몇 가지 항정신병약물에 처방비율이 높은 경향과 관련이 있는 것으로 판단된다.

본 연구의 제한점으로는 연구 대상수가 적다는 점과 각 환자별로 추적기간이 다르고 비교적 짧았다는 것이다. 또한 치료자에 따른 약물선택 및 재활치료 선호도 등의 차이를 배제시킬 수 없었다. 다중약물요법 경향이 작아 처방약물 분석 시에 보조적 약물을 무시되었고 주요 치료약물만 고려하였다. 항정신분열병약물의 많은 부작용 중 추체외로 증상만을 조사 연구하였다는 점, 그리고 후향적 연구이기 때문에 제한된 정보만을 얻을 수 있었다는 점 등이 제한점이다. 또한 대학병원이라는 특수한 여건을 바탕으로 한 본 연구의 결과를 정신분열병 전체 환자에게 일반화시키기는 어려울 수도 있을 것이다.

향후에는 보다 여러 치료기관에서 더 많은 대상자 수와 다양한 치료적 요인들에 대한 연구가 수행된다면 더욱 유용한 결과가 나올 수 있을 것이라 기대한다.

결 론

본 연구에서는 일 대학병원에서 2년간 퇴원한 정신분열병 환자들의 병력지 조사를 통하여 치료적 인자들이

병의 경과에 어떤 영향을 미치는지를 조사하였다. 그 결과 첫 번째 입원치료 기간이 길수록 재입원 횟수가 줄어드는 것을 확인하였으며, 정신재활치료 및 항정신병약물의 종류나 부작용은 병의 경과에 의미 있는 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 향후, 더 오랜 기간의 추적관찰과 더 많은 환자들을 대상으로 더욱 세밀화된 치료적 인자들이 정신분열병의 경과에 미치는 영향에 대한 연구가 필요할 것이다.

중심 단어 : 정신분열병 · 임상경과 · 치료적 요인.

참고문헌

1. Sadoek BJ, Sadoek VA. Synopsis of Psychiatry. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2003.
2. Buchanan RW, Carpenter Jr. WT. Concept of schizophrenia. In: Sadoek BJ, Sadoek VA, editors. Comprehensive Textbook of Psychiatry. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2005.
3. Carone BJ, Harrow M, Westermeyer JF. Posthospital course and outcome in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1991;48:247-253.
4. World Health Organization. Schizophrenia: The International Pilot Study of Schizophrenia, Vol 1. Geneva, Switzerland: World Health Organization;1975.
5. Ho BC, Black DW, Andreasen NC. Schizophrenia and Other Psychotic Disorders. In: Hales RE, Yudofsky SC, editors. Textbook of Clinical Psychiatry. 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Publishing, Inc.;2003.
6. Gaebel W. Towards the improvement of compliance: the significance of psychoeducation and new antipsychotic drugs. Int Clin Psychopharmacol 1997;12(suppl 1):S37-S42.
7. Lee YH, Kim E. Illness behavior of schizophrenics under the long-term treatment: Factors on treatment compliance. J Korean Neuropsychiatr Assoc 1989;28:292-305.
8. Kwon JS, Shin SW, Cheong YM, Park KH. Medication compliance in psychiatric outpatients of a university hospital. J Korean Neuropsychiatr Assoc 1997;36:523-529.
9. Wallace CJ, Liberman RP. Social skills training for patients with schizophrenia: A controlled clinical trial. Psychiatry Res 1985;15:239-247.
10. Liberman RP, Mueser KT, Wallace CJ. Social skills training for schizophrenic individuals at risk for relapse. Am J Psychiatry 1986;143:523-526.
11. Kim DH, Oh BH, Namkoong K. The effects of psychosocial treatment program in inpatient chronic schizophrenia. J Korean Neuropsychiatr Assoc 1995;34:1805-1815.
12. Lee HB, Oh BH, Kim DH. Effects of day hospital treat-

- ment on the maintenance psychopharmacotherapy in schizophrenic patients. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 1996;35:5-10.
13. Kim CK, Jang Jh, Kim JW, Cho JS, Kwang DH, Shim KS, Ha JS, Kong JH, Byun WT. Effects of psychiatric rehabilitation on the number of relapse, number of admission, days of hospitalization, and direct treatment cost of schizophrenic patients: Two-year follow-up study. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 1998;37:811-823.
 14. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fourth edition, Text revision. Washington DC: American Psychiatric Press; 2000.
 15. Haywood TW, Kravitz HM, Grossman LS, Cavanaugh JL, Davis JM, Lewis DA. Predicting the “revolving door” phenomenon among patients with schizophrenic, schizoaffective disorders. *Am J Psychiatry* 1995;152:856-861.
 16. Harrison G, Hopper K, Craig T, Laska E, Siegel C, Wanderling J, Dube KC, Ganev K, Giel R, an der Heiden W, Holmberg SK, Janea A, Lee PW, Leon CA, Malhotra S, Marsella AJ, Nakane Y, Sartorius N, Shen Y, Skoda C, Thara R, Tsirkin SJ, Varma VK, Walsh D, Wiersma D. Recovery from psychotic illness: a 15- and 25-year international follow-up study. *Br J Psychiatry* 2001;178:506-517.
 17. Hafner H. Onset and early course as determinants of the further course of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2000;407:44-48.
 18. Wallace CJ, Liberman RP, MacKain SJ, Blackwell G, Eckman TA. Effectiveness and replicability of module for teaching social and instrumental skills to the severely mentally ill. *Am J Psychiatry* 1992;149:654-658.
 19. Eckman TA, Wirshing WC, Marder SR, Liberman RP, Johnston-Cronk K, Zimmermann K, Mintz J. Technique for training schizophrenic patients in illness self-management: a controlled trial. *Am J Psychiatry* 1992;149:1549-1555.
 20. Tarrier N, Barrowclough C, Vaughn C, Bamrah JS, Porceddu K, Watts S, Freeman H. The community management of schizophrenia. A controlled trial of a behavioral intervention with families to reduce relapse. *Br J Psychiatry* 1988;153:532-542.
 21. Smith JV, Birchwood MJ. Specific and non-specific effects of educational intervention with families living with a schizophrenic relative. *Br J Psychiatry* 1987;150:645-652.
 22. Lenior ME, Dingemans PM, Linszen DH, de Haan L, Schene AH. Social functioning and the course of early-onset schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2001;179:53-58.
 23. Megna JL, Gupta S, Ursino A, Dewan M. Variable effects of psychosocial factors on the clinical course of schizophrenia. *Ann Clin Psychiatry* 2005;17:19-21.
 24. Park KG, Won SH, Kim SH, Kim HD, Kang BJ. The factors affecting follow-up treatment of schizophrenia after discharge. *J Korean Society of Biological Therapies in Psychiatry* 1998;4:210-222.
 25. Kim C, Lee S, Kang M. Two-year naturalistic outcome study of schizophrenics after discharged from a university hospital on a regimen of risperidone or typical antipsychotics. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2000;39:1143-1149.
 26. Rzewuska M. Drug maintenance treatment compliance and its correlation with the clinical picture and course of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002;26:811-814.