

턱관절 장애 환자에서 턱관절 증식치료 (Prolotherapy)의 효과 : 문헌고찰

권정욱, 현승철, 김동혁, 이의석, 임호경

고려대학교 구로병원 구강악안면외과

간추린 제목 : 턱관절 증식 치료의 효과

ORCID ID

Jung-Wook Kwon,  <https://orcid.org/0009-0006-7699-1113>

Seung-Chul Hyun,  <http://orcid.org/0009-0001-0534-7009>

Dong-Hyuck Kim,  <https://orcid.org/0000-0002-0085-0975>

Eui-Seok Lee,  <https://orcid.org/0000-0002-1818-1140>

Ho-Kyung Lim,  <https://orcid.org/0000-0003-4083-7721>

ABSTRACT

The effect of prolotherapy on TMJ: a literature review

Jung-Wook Kwon, Seung-Chul Hyun, Dong-Hyuck Kim, Eui-Seok Lee, Ho-Kyung Lim

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Korea University Guro Hospital, Seoul, South Korea

Running Title : Prolotherapy effect on TMJ

This paper reviewed prolotherapy as an approach to treating temporomandibular joint disorders (TMD), focusing on temporomandibular joint subluxation and hypermobility. Prolotherapy, commonly used in orthopedics, involves injecting substances like dextrose or lidocaine to promote healing in musculoskeletal conditions. Clinical studies in which this prolotherapy was used for TMD were reviewed. Total 13 papers involving 372 patients (Male 90, Female 282) were examined, considering factors such as dextrose concentration (10%~50%), injection frequency (one to four times), injection period (one to four weeks) and injection sites. The assessment primarily focused on pain reduction and changes in maximum mouth opening after prolotherapy. In all papers, a consistent trend of pain reduction after prolotherapy was observed. Regarding maximum mouth opening, there were 6 cases of decreased range and 7 cases of increased range. With prolotherapy's recognition as a new medical technology for TMD, it emerges as a potential alternative treatment, highlighting its significance in the field.

Key words : Temporomandibular joint disorder, Prolotherapy, Dextrose

Corresponding Author

Ho-Kyung Lim, DDS, PhD, Clinical Associate Professor,
Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Korea University Guro Hospital,
148 Gurodong-ro, Guro-gu, Seoul 08308, Korea
Phone: 82-2-2626-1523 / Fax : 82-2-2626-2024 / E-mail : ungassi@naver.com

FUNDING This research was supported by Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea(NRF) funded by the Ministry of Education(2021R11A1A01059584)"

I. 서론

턱관절 장애 (Temporomandibular Joint Disorders, TMD)는 주로 턱관절과 그 주변 구조물, 근육에 영향을 미치는 질환이다. 이러한 장애는 통증, 개구장애, 턱관절음, 근육 강직과 같은 다양한 증상을 포함한다. 그 중 턱관절 아탈구 (Temporomandibular joint subluxation)는 과운동성 장애 (Hypermobility disorder)로, 개구 시 하악 과도가 일시적으로 멈춰 있다가 갑자기 최대한 개구한 위치로 도약하는 증상을 말한다. 이 때 소리는 딸깍 거리는 (Click) 소리가 아닌 쿵 (Thud) 하는 소리를 낸다¹⁾. 과운동성 장애의 치료법은 원인에 따라 다른데, 골성 원인인 경우 articular eminence의 grinding을 시행하고, 그렇지 않은 경우 platelet rich fibrin (PRF), platelet rich plasma (PRP)나 혈액추출물의 주입을 통해 과운동성 장애를 치료해왔다^{2,3)}. 최근에는 턱관절 증식치료 (Prolotherapy)가 새로운 치료법으로 소개되고 있다.

재생치료 라고도 불리는 증식치료는 정형외과 등에서 다양한 근골격계 질환과 골 관절염, 관절 이완, 요추질환 등에 시행되고 있었다⁴⁾. 해당 술식은 관절 주변 인대나 건 등의 구조물에 새로운 세포증식을 유도하는 것으로 포도당, 리도카인 등의 약제를 주입하여 인위적으로 국소적 염증환경을 만들고⁵⁾, 이 후 치유되는 과정에서 섬유아세포 같은 성장인자와 콜라겐의 방출을 촉진시키고 인대 등의 구조물에 섬유화를 유도시켜 근골격계 질환의 증상완화를 도모하는 방법이다. 최근에는 턱관절 장애의 치료에도 사용되고 있는데, 턱관절의 아탈구를 완화시키고, 그를 통해서 턱관절의 과운동성을 완화시키며 통증을 감소시킨다^{5~7)}.

최근 2023년 3월 30일 한국보건 의료연구원(NECA)에서 턱관절부 증식치료 (Prolotherapy of the Temporomandibular Joint area)가 신의료기술로 인정되었고, 앞으로 턱관절 장애의 치료에 해당 술식이 많이 사용될 것

으로 사료된다. 따라서 저자는 실제로 지금까지 진행된 증식치료의 연구현황과 그 효과에 대한 기존연구들을 리뷰해 보고자 하였다.

II. 재료 및 방법

Pubmed에서 'Prolotherapy', 'temporomandibular joint'를 검색어로 2013년부터 2023년까지 최근 10개년 간의 논문을 검색하였고, 총 33편의 논문이 검색되었다. 이 중 리뷰 논문, 관절강 세척술과 같은 다른 처치와 병용요법으로 진행한 연구, 동물실험인 논문, 케이스 레포트를 제외하여 최종적으로 13편의 논문을 얻을 수 있었다. 각각의 논문에서 저자 및 발행연도, 인구학적 조사(연령, 성별), dextrose 농도 (concentration of dextrose), 자입 회수 (times), 용량 및 자입 부위 (dose and injection site), 관찰기간 (follow up extent), pain change, Maximum opening change를 추출항목으로 설정하여 조사를 시행하였다.

III. 결과

전체 결과는 Table 1에 기술되어 있다. 13편의 문헌에서 치료가 시행된 환자는 총 372명이었다. 그 중 남성은 90명 (평균연령 32.39세), 여성은 282명 (평균연령 31.17세)이었다. 포도당 (dextrose)농도는 10% dextrose에서 50% dextrose까지 다양한 농도의 포도당이 사용되었고, 자입 회수는 1회부터 4회까지였으며 자입 간격은 1주에서 4주까지였다. 자입 부위당 주입된 약제의 부피는 1ml에서 2ml까지였고, 자입 부위는 상 관절 부위 (Superior joint area), 원판 후부 부위 (Retrodiscal area), 피막 주위 부위 (pericapsular area), 전방 피막 부위 (Anterior

Table 1. Patients treated by prolotherapy for temporomandibular joint disorders

Author and year	Patient	Demographic data (number/mean age(years))		Concentration of dextrose	Times/period	Dose and Injection site	Follow up extent	Pain change (VAS)	Maximum opening change (mm)
		Male	Female						
Bhargava et al. (2022) ⁽²⁾	30	14/ 29.2±8.46	16/ 29.2±8.46	Heavy Bupivacaine-dextrose	Two to four times /6W	1ml Superior joint area 2ml Retrodiscal, pericapsular	6M /12M	Decreased (VAS 8.4 to 4)	Decreased (43.27 to 37.87)
Zhou et al. (2021) ⁽⁶⁾	40	7	33	50% dextrose	One time	2ml Retrodiscal area	2W /2M/ 6M/5Y	Decreased (40 patients to 1patient)	Increased (Over 35mm, 0 patient to 39 patients)
A.A Fouda (2018) ⁽⁴⁾	72	16/ 30	56/ 30	25% hypertonic dextrose	One time	Each 1.5ml Anterior capsule, Superior joint space, Inferior joint space, Retrodiscal tissue	2W/ 3M	Decreased (VAS 6.4 to 1.0)	Increased (35.7 to 40.1)
Pendy et al. (2022) ⁽⁶⁾	10	5/ 34.1±10.5	5/ 34.1±10.5	25% dextrose	One time	2ml Upper joint space, 1ml Pericapsular tissue	1W/2W/ 1M/3M/6M	Decreased (VAS 5.4 to 0.8)	Decreased (46.95 to 40.2)
Zarate et al. (2020) ⁽¹⁸⁾	22	9/ 44.9±15.1	13/ 44.9±15.1	20% dextrose	Three times /4W	1ml Below the zygomatic arch	1M/2M/ 3M/12M	Decreased (NRS 7.2 to 2.4)	Increased
Haggag et al. (2022) ⁽¹⁷⁾	30		30/ 22.7	25% dextrose	Four times /1W	1ml Superior joint, 1ml Retrodiscal tissue	1W/ 3M/ 6M	Decreased	Increased
Mohammed et al. (2023) ⁽¹⁹⁾	20	8/ 34±18	12/ 34±18	12.5% dextrose	One time	1ml Posterior disc attachment, 1ml Upper lateral pterygoid tendon, 1ml Masseter muscle	2W/4W/ 12W	Decreased (Pain score 5.95 to 0.68)	Increased (32.3 to 41)
Taskesen et al. (2020) ⁽¹²⁾	12	2/ 25.91±10.73	10/ 25±10.73	10% dextrose	Three times /4W	0.8ml Superior joint space and capsular tissue, 0.8ml Superior and inferior capsular attachment, 0.4ml Posterior disc attachment	31.02M	Decreased (VAS 7.75 to 5.58)	Decreased (40 to 38.41)
Dasukil et al. (2020) ⁽²⁰⁾	25	7/ 38	18/ 38	12.5% dextrose	Three times /2W	1ml Posterior joint space, 1ml Anterior disc attachment	1M/3M	Decreased (VAS 7.04 to 3.16)	Increased (22.88 to 32.88)

Author and year	Patient	Demographic data (number/mean age(years))		Concentration of dextrose	Times/period	Dose and Injection site	Follow up extent	Pain change (VAS)	Maximum opening change (mm)
		Male	Female						
Priyadarshini et al. (2013) ²¹⁾	17	7/ 31.76	10/ 31.76	12.5% dextrose	Four times /2W,4W,6W	1ml Posterior joint space, 1ml Anterior disc attachment to the lateral pterygoid muscle 1ml Masseter attachment	1M/3M/ 6M/1Y	Decreased (5.76 to 0.47)	Increased (36.06 to 41.29)
H.refai (2017) ¹³⁾	61	6/ 29±7	55/ 29±7	10% dextrose	Four times /6W	1.7ml Intra-articular, 1.3ml pericapsular	3M/1-4y	Decreased (NRS 6.72 to 0.61)	Decreased (50.38 to 46.15)
Ungor et al. (2013) ¹⁴⁾	10		10/ 28.4	10% dextrose	Four times /6W	1ml Posterior disc attachment, 1ml Superior joint space, 1ml lateral pterygoid muscle attachment		Decreased	Decreased
Majumdar et al. (2016) ¹⁵⁾	23	9/ 27	14/ 27	25% dextrose	One time to three times /2W	1ml Posterior periarticular tissue	6M to 21M (mean 13.9M)	Decreased	Decreased

W: week, M: month, Y: year, Mean age: years ± standard deviation, VAS: visual analogue scale

capsule area), 하 관절 부위 (Inferior joint area), 관골 궁 하방 (below the zygomatic arch), 외측 익돌 힘줄 상방 (upper lateral pterygoid tendon), 교근 (masseter muscle), 관절내 부위 (Intra-articular area), 외측 익돌 근 부착부 (lateral pterygoid muscle attachment), 총 10군데로 다양하였는데, 주로, Retrodiscal area와 Superior joint area와 같은 joint 주변 조직에 주입되었다. 경과 관찰 (Follow up) 기간은 1주에서부터 1년까지 다양했는데, 1개월, 3개월 경과관찰이 많았다. 조사된 모든 논문에서 환자의 통증 (pain)은 증식치료 후 감소한 것으로 나타났다. Pain의 양상을 측정하기 위해 척도 (scale)를 사용한 연구는 그 중 7편으로, Visual analogue scale (VAS)를 이용한 논문은 5편, Numeral rating scale

(NRS)를 이용한 논문은 2편였으며, 나머지 6편에서는 환자의 주관증상만을 정성적으로 비교하였다. 증식치료 후 최대 개구량은 감소한 경우 (1.59mm~8.7mm)가 6편, 증가한 경우 (4.4mm~10mm)가 7편이었다.

IV. 고찰

증식치료는 처음에 경화요법 (sclerotherapy)로 불리며 탈장과 치질환자에서 조직 수축을 유도하기 위해서 사용되었다⁸⁾. 이후 현대의 증식치료의 개념을 정립한 GS hackett이 근골격계 질환 환자에게 처음 적용하면서 요통, 두통, 견부통, 견갑통, 섬유근육통 등 다양한 근골격

계 질환의 치료의 새로운 치료방법으로 자리잡게 되었다^{8~11)}. 증식치료는 이후 턱관절 질환에도 효과가 있는 것으로 밝혀져 점점 임상에서 사용하고 있는 추세이다.

본 논문은 pubmed에서 2013년부터 2023년까지 최근 10년간 TMD에서 증식치료의 효과를 발표한 논문들을 리뷰 하였다. 총 33편의 논문이 검색되었고 최종적으로 20편의 논문이 제외되어 13편의 논문을 선정하여 증식치료의 효과를 살펴보았다. 결과적으로 모든 조사된 환자에서 불편감 (pain)은 감소 (100%) 되었고 6편 (46%)의 논문에서 최대 개구량 감소^{2,6,12~15)}, 7편 (54%)의 논문에서 최대 개구량 증가가 관찰되었다^{4,16~21)}. 개구량이 감소한 이유로는 치료 전 개구량이 40mm보다 작았던 경우에는 일반적으로 치료 후 개구량 증가, 치료 전 개구량이 40mm보다 큰 경우에 일반적으로 치료 후 개구량이 감소하는 것으로 보아 개구량이 증가하는 경우에는 통증의 감소로 개구제한이 해소된 경우, 개구량이 감소하는 경우에는 증식치료 후 섬유조직의 증가로 관절가동범위가 감소한 것으로 추정된다.

증식치료는 dextrose의 농도에 따라 염증성 또는 비염증성 메커니즘으로 나뉜다⁵⁾. 일반적으로 dextrose의 농도가 10% 미만일 경우 조직 및 세포의 증식을 직접 자극 하지만 조직학적인 염증반응을 일으키지는 않는다. 하지만 10%이상의 dextrose는 염증반응을 유발하고 삼투효과에 의해 상처 치유과정을 촉진한다고 한다. Zhou 등은 높은 농도의 dextrose일수록 높은 효과를 갖는다고 판단하여 재발성 탈구를 가진 환자들에게 50%의 dextrose를 주사하여 탈구 및 관절염이 유의하게 개선되었다고 보고했다²²⁾. 한편 Mustafa 등은 치료에 효과적인 dextrose 농도에 대한 논문을 발표했는데, 10%, 20%, 30%의 각각 다른 dextrose를 환자군에 투여하여 하악 과두의 hypermobility와 관련 증상에 대한 효과를 비교하였다. 그 결과 모든 그룹에서 임상 증상은 개선되었지만 그룹 간의 농도 별 유의한 차이는 발견되지 않았고 10% dextrose로도 과

두의 hypermobility 개선은 충분하다고 보고했다²³⁾. 효과적인 dextrose의 농도에 관해서는 향후 더 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다.

Injection 회수와 이상적인 주기에 대한 절대적인 기준은 아직 정립되지 않은 것으로 보인다. 하지만 Refai 등에 따르면 일반적으로 4주에서 6주 간격으로 3회에서 5회의 injection이 영구적인 치료효과를 나타내는 것으로 보고되고 있다²⁴⁾. Ettema 등이 발표한 실험 연구에서는 증식치료 후 약 4주가 지났을 때 콜라겐 구조의 변화가 관찰되었다²⁵⁾. 바꾸어 말하면 치료 후 4주 정도의 기간이 경과해야 섬유화를 동반한 증상완화를 도모해볼 수 있다고 여겨진다.

한편, 관절강 세척술 (Arthrocentesis)같은 다른 치료와 증식치료를 병용한 경우, 증식치료의 단독적인 효과를 볼 수 없어 본 리뷰에서는 제외하였지만 의미 있는 부가적 치료효과는 확인할 수 있었다. Cezairli 등이 발표한 논문에서 hypermobility가 있는 환자군에 증식치료를 단독으로 시행한 경우와, 관절강 세척술과 증식치료를 병용으로 시행한 경우, 함께 시행한 경우에 좀 더 나은 치료효과가 있다고 보고하였다²⁶⁾.

또한 dextrose가 아닌 다른 물질 또는 다른 치료와의 직접 비교를 시행한 연구들도 있었는데, 대부분에서 증식치료의 우수한 치료효과가 보고되었다. Zarate 등은 dextrose가 lidocaine보다 효과가 있다고 하였고¹⁸⁾, Priyadarshini 등은 dextrose가 occlusal splint보다 더 많은 통증 감소, 개구제한 개선이 있다고 보고하였다²¹⁾. Comert 등이 발표한 보톡스 주사와의 효과를 비교한 논문에서도 턱관절 아탈구 환자의 경우 dextrose를 이용한 증식치료가 보톡스보다 더 효과적이라고 보고하였다¹⁾. Pandey 등이 발표한 자가혈액과의 비교에서는 최대 개구량과 전방 이동 및 측방이동 등 관절가동범위의 개선에서는 자가혈액을 이용한 경우에, 통증 감소와 턱관절 탈구 재발에는 dextrose를 주사한 경우가 더 효과적이라고 하였다⁶⁾.

하지만 대부분의 조사된 문헌에서 턱관절 장애의 세부 분류 (subdivision)에 관한 control은 고려되지 않았다. Zhou 등의 연구에서는 비정복성 관절원판 변위 (articular disc derangement without reduction)의 경우 증식 치료를 시행하여 후방대 (posterior band)를 구성하는 인대나 건의 강화를 통한 disc의 전방 변위를 제어하기 위한 시도를 시행하였다¹⁶⁾. 그러나 나머지 문헌들은 턱관절 장애의 세부 분류 없이 환자군을 설정하였다. 증식치료의 세부적인 치료효과를 보다 명확하게 확인하기 위해서는

RDC/TMD (Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders) 등을 포함한 정확한 진단 기준을 설정하는 것이 필요해 보인다²⁷⁾.

본 논문에서는 dextrose를 이용한 증식치료의 효과를 리뷰 하였다. 실제로 조사한 모든 논문에서 통증 및 과운동성의 전반적인 개선을 확인할 수 있었다. 신의료기술 지정에 발맞추어 향후에는 턱관절 치료에 기존에 행해졌던 치료들과 더불어 증식치료와 같은 새로운 치료적 옵션을 고려해 볼 수 있을 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Comert Kilic S, Kilic N, Gungormus M. Botulinum Toxin Versus Dextrose Prolotherapy: Which is More Effective for Temporomandibular Joint Subluxation? A Randomized Clinical Trial, J Oral Maxillofac Surg 2023;81:389-395.
2. Bhargava D, Sivakumar B, Bhargava PG. A Comparative Preliminary Randomized Clinical Study to Evaluate Heavy Bupivacaine Dextrose Prolotherapy (HDP) and Autologous Blood Injection (ABI) for Symptomatic Temporomandibular Joint Hypermobility Disorder, J Maxillofac Oral Surg 2023;22:110-118.
3. Xu J, Ren H, Zhao S et al. Comparative effectiveness of hyaluronic acid, platelet-rich plasma, and platelet-rich fibrin in treating temporomandibular disorders: a systematic review and network meta-analysis, Head Face Med 2023;19:39.
4. Fouda AA. Change of site of intra-articular injection of hypertonic dextrose resulted in different effects of treatment, Br J Oral Maxillofac Surg 2018;56:715-718.
5. Memis S. Evaluation of the effects of prolotherapy on condyles in temporomandibular joint hypermobility using fractal dimension analysis, J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg 2022;48:33-40.
6. Pandey SK, Baidya M, Srivastava A, Garg H. Comparison of autologous blood prolotherapy and 25% dextrose prolotherapy for the treatment of chronic recurrent temporomandibular joint dislocation on the basis of clinical parameters: A retrospective study, Natl J Maxillofac Surg 2022;13:398-404.
7. Sit RW, Reeves KD, Zhong CC et al. Efficacy of hypertonic dextrose injection (prolotherapy) in temporomandibular joint dysfunction: a systematic review and meta-analysis, Sci Rep 2021;11:14638.
8. Hackett GS. Prolotherapy in whiplash and low back pain, Postgrad Med 1960;27:214-219.
9. Hackett GS, Huang TC. Prolotherapy for sciatica from weak pelvic ligaments and bone dystrophy, Clin Med (Northfield) 1961;8:2301-2316.
10. Hackett GS, Huang TC, Raftery A, Dodd TJ. Back pain following trauma and disease--prolotherapy, Mil Med 1961;126:517-525.
11. Hackett GS, Huang TC, Raftery A. Prolotherapy for headache. Pain in the head and neck, and neuritis, Headache 1962;2:20-28.

참고문헌

12. Taskesen F, Cezairli B. Efficacy of prolotherapy and arthrocentesis in management of temporomandibular joint hypermobility, *Cranio* 2023;41:423-431.
13. Refai H. Long-term therapeutic effects of dextrose prolotherapy in patients with hypermobility of the temporomandibular joint: a single-arm study with 1-4 years' follow up, *Br J Oral Maxillofac Surg* 2017;55:465-470.
14. Ungor C, Atasoy KT, Taskesen F et al. Short-term results of prolotherapy in the management of temporomandibular joint dislocation, *J Craniofac Surg* 2013;24:411-415.
15. Majumdar SK, Krishna S, Chatterjee A et al. Single Injection Technique Prolotherapy for Hypermobility Disorders of TMJ Using 25 % Dextrose: A Clinical Study, *J Maxillofac Oral Surg* 2017;16:226-230.
16. Zhou H, Xue Y, Liu P. Application of auriculotemporal nerve block and dextrose prolotherapy in exercise therapy of TMJ closed lock in adolescents and young adults, *Head Face Med* 2021;17:11.
17. Haggag MA, Al-Belasy FA, Said Ahmed WM. Dextrose prolotherapy for pain and dysfunction of the TMJ reducible disc displacement: A randomized, double-blind clinical study, *J Craniomaxillofac Surg* 2022;50:426-431.
18. Zarate MA, Frusso RD, Reeves KD et al. Dextrose Prolotherapy Versus Lidocaine Injection for Temporomandibular Dysfunction: A Pragmatic Randomized Controlled Trial, *J Altern Complement Med* 2020;26:1064-1073.
19. Mohammed MR, Hamad SA, Al-Dawoody AD et al. Effect of dextrose prolotherapy on internal derangement of the temporomandibular joint, *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2023;27:4883-4889.
20. Dasukil S, Shetty SK, Arora G, Degala S. Efficacy of Prolotherapy in Temporomandibular Joint Disorders: An Exploratory Study, *J Maxillofac Oral Surg* 2021;20:115-120.
21. Priyadarshini S, Gnanam A, Sasikala B et al. Evaluation of prolotherapy in comparison with occlusal splints in treating internal derangement of the temporomandibular joint - A randomized controlled trial, *J Craniomaxillofac Surg* 2021;49:24-28.
22. Zhou H, Hu K, Ding Y. Modified dextrose prolotherapy for recurrent temporomandibular joint dislocation, *Br J Oral Maxillofac Surg* 2014;52:63-66.
23. Mustafa R, Gungormus M, Mollaoglu N. Evaluation of the Efficacy of Different Concentrations of Dextrose Prolotherapy in Temporomandibular Joint Hypermobility Treatment, *J Craniofac Surg* 2018;29:e461-e465.
24. Refai H, Altahhan O, Elsharkawy R. The efficacy of dextrose prolotherapy for temporomandibular joint hypermobility: a preliminary prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial, *J Oral Maxillofac Surg* 2011;69:2962-2970.
25. Oh S, Ettema AM, Zhao C et al. Dextrose-induced subsynovial connective tissue fibrosis in the rabbit carpal tunnel: A potential model to study carpal tunnel syndrome?, *Hand (N Y)* 2008;3:34-40.
26. Cezairli B, Sivrikaya EC, Omezli MM et al. Results of Combined, Single-Session Arthrocentesis and Dextrose Prolotherapy for Symptomatic Temporomandibular Joint Syndrome: A Case Series, *Journal of Alternative and Complementary Medicine* 2017;23:771-777.
27. Hasanain F, Durham J, Moufti A et al. Adapting the diagnostic definitions of the RDC/TMD to routine clinical practice: a feasibility study, *J Dent* 2009;37:955-962.