

CASE STUDY.

Περιεχόμενα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ.	2
1.ΟΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ ΤΡΟΦΗΣ ΚΑΙ Η ΣΧΕΣΗ ΤΟΥΣ ΜΕ ΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΤΟΥ ΑΤΟΜΟΥ.	2
2. ΨΥΧΟΓΕΝΗΣ ΒΟΥΛΙΜΙΑ.....	4
2.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ.	4
2.2 ΕΡΓΑΛΕΙΟ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΗΣ ΘΡΕΠΤΙΚΗΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΤΟΥ ΠΑΣΧΟΝΤΑ.	5
2.3 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ.	8
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	9

ΕΙΣΑΓΩΓΗ.

Το συγκεκριμένο κλινικό περιστατικό αφορά τυπική περίπτωση ψυχογενούς βουλιμίας, που εντάσσεται στη νοσολογική οντότητα των διαταραχών πρόσληψης τροφής.

Αρχικά τονίζεται η σημασία της διατροφής στην θρέψη και στην υγεία του ατόμου. Στη συνέχεια ορίζεται η πάθηση και τελικά αναφέρονται τρόποι αποτελεσματικής θεραπείας.

1.ΟΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ ΤΡΟΦΗΣ ΚΑΙ Η ΣΧΕΣΗ ΤΟΥΣ ΜΕ ΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΤΟΥ ΑΤΟΜΟΥ.

Το χρονικό διάστημα αμέσως μετά την εφηβεία θεωρείται περίοδος « Υψηλού κινδύνου » για την πρόσληψη βάρους, η οποία χαρακτηρίζεται από ζωτικής σημασίας αλλαγές στη σύσταση σώματος, στην ευαισθησία στην ινσουλίνη, στις συμπεριφορές κατανάλωσης τροφίμων και φυσικής δραστηριότητας, αλλά και στις ψυχολογικές προσαρμογές. (www.youth-health.gr). Ο ρόλος της διατροφής στη σωματική, νοητική, ψυχική, κοινωνική ανάπτυξη και εξέλιξη του ατόμου είναι καθοριστικός. Η διατροφή και η φυσική δραστηριότητα συνιστούν καθοριστικούς παράγοντες της ανάπτυξης και της υγείας. Οι στάσεις και οι διαιτητικές συμπεριφορές δημιουργούνται στην παιδική ηλικία και εδραιώνονται στην εφηβική περίοδο. Η ποιότητα της διατροφής, το επίπεδο σωματικής δραστηριότητας συνιστούν σημαντικά θέματα δημόσιας υγείας. (Κατσιλάμπρος Ν., 2004).

Η διατροφή έχει ιδιαίτερη σημασία, για την κάλυψη των ενεργειακών και θρεπτικών αναγκών και επηρεάζει την κατάσταση της υγείας του ατόμου. Η υγιεινή διατροφή σχετίζεται με τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου, τη μείωση της πιθανότητας ανάπτυξης παχυσαρκίας, αναιμίας, νοσημάτων του μεταβολισμού. Η υγιεινή διατροφή θέτει τα θεμέλια για τη μακροβιότητα του ατόμου, την πρόληψη χρόνιων νοσημάτων της ενήλικης ζωής, όπως είναι τα καρδιαγγειακά νοσήματα, ο σακχαρώδης διαβήτης και η οστεοπόρωση. Η διατροφή χαρακτηρίζεται από σημαντικούς στόχους, όπως αναφέρονται παρακάτω:

- Παροχή ενέργειας και θρεπτικών συστατικών για την επίτευξη της φυσιολογικής ανάπτυξης και της καθημερινής δραστηριότητας.
- Πρόληψη νόσων (σιδηροπενική αναιμία, οδοντική τερηδόνα).
- Πρόληψη παθήσεων ενήλικης ζωής. (οστεοπόρωση, καρδιαγγειακά νοσήματα, υπέρταση, επιπτώσεις της αρχόμενης παχυσαρκία, κακοήθη νεοπλασμάτα).

Η πρόληψη της υπέρτασης επιτελείται με την ελαττωμένη κατανάλωση άλατος (αποτελεσματική σε ορισμένες περιπτώσεις) και με την πρόσληψη ασβεστίου.

Η πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων σχετίζεται με την πρόληψη της παχυσαρκίας, της υπερχοληστερολαιμίας, και της υπέρτασης.

Σχετικά με την καρκινογένεση, έχει διαπιστωθεί ότι το 40% των κακοήθων νεοπλασμάτων σχετίζονται αιτιολογικά με τη διατροφή. Η κατανάλωση κορεσμένων λιπών ενοχοποιείται για τον καρκίνο του μαστού και των ωοθηκών. Η κατανάλωση φυτικών ινών προστατεύει από τον καρκίνο του παχέος εντέρου. (Kassebaum N., 2015).

Επίσης, η ανάπτυξη παχυσαρκίας, αυξάνει την πιθανότητα παραμονής παχυσαρκίας και στην ενήλική ζωή. Η αξία της υγιεινής διατροφής τονίζεται ιδιαίτερα τα τελευταία χρόνια, λόγω της αυξημένης συχνότητας της παχυσαρκίας και των επιπλοκών της. (Ηλιάδης X., 2015).

Η εκτίμηση της παχυσαρκίας επιτελείται με το δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ ή BMI):

Πίνακας 1. BMI		Κίνδυνος νοσηρότητας
Ελλιποβαρής	<18,5 kg/m ²	Χαμηλός (αυξημένος κίνδυνος άλλων κλινικών προβλημάτων)
«Φυσιολογικό» σωματικό βάρος	18,5 – 24,9 kg/m ²	Μέσος
Σωματικό υπέρβαρο	25,0 – 29,9 kg/m ²	Αυξημένος
Παχυσαρκία βαθμού α	30,0 – 34,9 kg/m ²	Πολύ αυξημένος
Παχυσαρκία βαθμού β	35,0 – 39,9 kg/m ²	Σοβαρός
Νοσογόνος παχυσαρκία βαθμού γ	>40 kg/m ²	Πολύ σοβαρός

(www.who.com).

Οι ακατάλληλες διατροφικές συνήθειες επηρεάζουν αρκετά την εμφάνιση διαταραχών, οι οποίες συνδέονται με τη διατροφή, περιλαμβάνοντας την αύξηση βάρους και παχυσαρκίας. (Κατσιλάμπρος N., 2006).

Οι συχνότερες **επιπλοκές** της παχυσαρκίας είναι συνοπτικά οι εξής:

1. Κοινωνική απομόνωση.
2. Χαμηλή αυτοεκτίμηση.
3. Υπέρταση, καρδιοπάθειες.
4. Πρώιμη εμμηναρχή. Η αύξηση του λιπώδους ιστού στα κορίτσια του δυτικού κόσμου σχετίζεται με την πρωιμότερη εμφάνιση εμμήνου ρύσεως (η μέση ηλικία εμμηναρχής είναι τα 12,6 έτη), καθώς και με την πρώιμη έναρξη σεξουαλικής δραστηριότητας. Άμεση συνέπεια η ανάπτυξη τραχηλικής δυσπλασίας, κατάθλιψης, η κατάχρηση ουσιών, η χαμηλή σχολική επίδοση.
5. Υπνική άπνοια.
6. Λοιμώξεις αναπνευστικού.

7. Ινσουλινοσντίσταση, διαβήτης τύπου 2, υπερτριγλυκεριδαιμία, παγκρεατίτιδα, νόσος πολυκυστικών ωοθηκών.

8. Κακοήθεις νεοπλασίες ενδομητρίου, προστάτη, παχέος εντέρου.

(Swinburn B.A., et al, 2011).

2. ΨΥΧΟΓΕΝΗΣ ΒΟΥΛΙΜΙΑ.

2.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ.

Η ψυχογενής βουλιμία, ή νευρογενής βουλιμία, (bulimia nervosa), αποτελεί διαταραχή στην πρόσληψη τροφής. Χαρακτηρίζεται από επεισοδιακή υπερφαγία-κατανάλωση μεγάλης ποσότητας φαγητού-που συνοδεύεται από προσπάθεια απώλειας θερμίδων με την πρόκληση έμετου, αμέσως μετά το γεύμα. (Castillo M, Weiselberg E., 2017).

Η ψυχογενής βουλιμία ανευρίσκεται εξίσου στα δυο φύλα, και παρουσιάζεται σε αθλητές, χορευτές. (Castillo M, Weiselberg E., 2017).

Οι ασθενείς αν και δείχνουν υγιείς, ωστόσο έχουν προβλήματα δυσθρεψίας. (Castillo M, Weiselberg E., 2017).

Τα κλινικά συμπτώματα που οδηγούν στη διάγνωση της νόσου, σύμφωνα με το διαγνωστικό και στατιστικό εγχειρίδιο των ψυχικών διαταραχών (DSM-IV), είναι τα ακόλουθα:

1. επανειλημμένα επεισόδια υπερφαγίας. (πρόσληψη μεγάλων ποσοτήτων τροφών σε σύντομο χρονικό διάστημα, απώλεια ελέγχου στην διατροφική πρόσληψη). (Castillo M, Weiselberg E., 2017).

2. Συχνή αντιρροπιστική συμπεριφορά με την πρόκληση έμετου μετα τη λήψη τροφής, την χρήση καθαρτικών, υποκλυσμών, ώστε να αποτραπεί η αύξηση του σωματικού βάρους και η παχυσαρκία. (Castillo M, Weiselberg E., 2017).

3. Τα επεισόδια υπερφαγίας και η αντιρροπιστική συμπεριφορά παρουσιάζονται τουλάχιστο 2 φορές εβδομαδιαία και για χρονική περίοδο 3 μηνών.

4. Η αυτοεκτίμηση επηρεάζεται από την εικόνα και το βάρος του σώματος.

Απώτερες επιπλοκές της διατροφικής διαταραχής είναι πεπτική δυσλειτουργία, διαταραχή στην ισορροπία υγρών και ηλεκτρολυτών, αρρυθμίες, αναιμία, κατάθλιψη, χαμηλή αυτοεκτίμηση, κοινωνική απομόνωση. (Castillo M, Weiselberg E., 2017).

Η ψυχογενής βουλιμία διακρίνεται σε δυο μορφές, ανάλογα με το είδος της αντιρροπιστικής συμπεριφοράς:

- την καθαρτική: όπου το άτομο χρησιμοποιεί αντιρροπιστική συμπεριφορά.(έμετος, κατάχρηση καθαρτικών, υποκλυσμών. (Borgart EJ, Popescu C, Meermann R., 2017).
- Μη καθαρτική: όπου το άτομο χρησιμοποιεί μεθόδους όπως τη νηστεία, τη σωματική άσκηση για την αποφυγή αύξησης του σωματικού βάρους (Borgart EJ, Popescu C, Meermann R., 2017).

Κύρια αίτια της ψυχογενούς βουλιμίας είναι η γενετική-κληρονομική προδιάθεση σε συνδυασμό με περιβαλλοντικούς παράγοντες που διαμορφώνουν τις διατροφικές συνήθειες, ιδιαίτερα από την εφηβεία. Οι διαταραγμένες οικογενειακές σχέσεις, οικονομικά προβλήματα, τα κοινωνικά πρότυπα, καθώς και ατομικά χαρακτηριστικά της προσωπικότητας, αποτελούν αιτιολογικούς παράγοντες (Castillo M, Weiselberg E., 2017).

2.2 ΕΡΓΑΛΕΙΟ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΗΣ ΘΡΕΠΤΙΚΗΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΤΟΥ ΠΑΣΧΟΝΤΑ.

Η αξιολόγηση της κατάστασης θρέψης των ατόμων συνιστά τον ακρογωνιαίο λίθο της προσπάθειας βελτίωσης της υγείας των ατόμων διεθνώς. (Borgart EJ, Popescu C, Meermann R., 2017).

Η ακριβής και λεπτομερής πληροφόρηση σχετικά με την πρόσληψη τροφής και τις διατροφικές συνήθειες αποτελεί σημαντική μέτρηση για την αξιολόγηση της θρεπτικής κατάστασης σε άτομα και πληθυσμούς, για την έρευνα της σχέσης διατροφή και υγεία ή νόσος. Η επιλογή της κατάλληλης μεθόδου μέτρησης της κατάστασης θρέψης συνιστά πολύπλοκη διεργασία που βασίζεται στη συλογή αντικειμενικών δεδομένων, στο επιθυμητό επίπεδο ακρίβειας και σύμφωνα με τους διαθέσιμους πόρους. (Καφάτος, Α., Μαρκατζή, Ε., Kearney, J., Gibney, M., 1998).

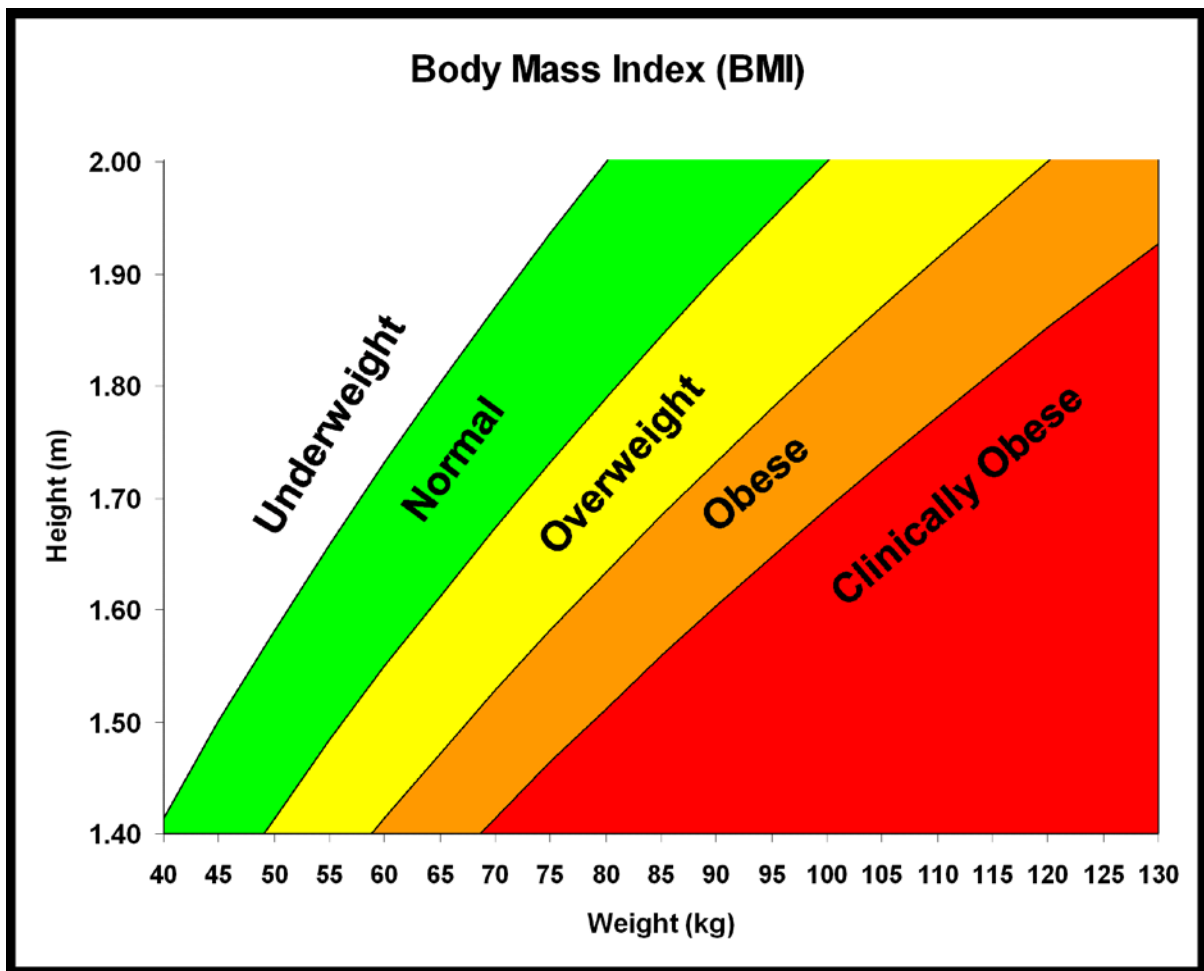
Η **ανθρωπομετρική** αξιολόγηση της κατάστασης θρέψης διακρίνεται σε δυο κατηγορίες: στην αξιολόγηση-εκτίμηση της ανάπτυξης και της σύστασης του σώματος. Η αξιολόγηση της ανάπτυξης πραγματοποιείται με τη μέτρηση του βάρους, του μήκους/ύψους του σώματος, παράλληλα με τη διόρθωση των παραμέτρων αυτών ανάλογα με την ηλικία. Η αξιολόγηση της θρέψης με βάση τη σωματική σύσταση επιτελείται με τον προσδιορισμό της μεταβολής των συστατικών του σώματος συγκριτικά με προηγούμενες μετρήσεις. (Καφάτος, Α., Μαρκατζή, Ε., Kearney, J., Gibney, M., 1998).

Το ύψος, και το βάρος αποτελούν σαφείς μετρήσεις. Το βάρος σε σχέση με το ύψος αποτελεί ένα ευαίσθητο δείκτη της τρέχουσας κατάστασης θρέψης. Το ύψος και το βάρος, σε συνδυασμό, δίνουν μια εκτίμηση του σχετικού βάρους, η οποία αποτελεί ενδεικτικό παράγοντα μακροχρόνιου

υποσιτισμού, ή υπερσιτισμού. Ένας δείκτης βάρους/ύψους στοχεύει στη διόρθωση του σωματικού βάρους ως προς το ύψος.(Καφάτος, Α., Μαρκατζή, Ε., Kearney, J., Gibney, M., 1998).

Το σωματικό βάρος για την ηλικία μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης οξείας δυσθρεψίας, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις που είναι δύσκολος ο καθορισμός του μήκους. Τα αποτελέσματα πρέπει να ερμηνεύονται με επιφύλαξη καθώς το σωματικό βάρος συνιστά μια απλή μέτρηση των συνολικών συστατικών του σώματος και της αύξησης και επομένως οι μεταβολές που παρατηρούνται στο βάρος δεν παρέχουν πληροφορίες σχετικά με τις μεταβολές στα συστατικά του σώματος. Το σωματικό βάρος συγκρίνεται σε γενικές γραμμές με ένα ιδανικό ή επιθυμητό βάρος. Η σύγκριση επιτελείται με την χρησιμοποίηση μαθηματικών τύπων (εξίσωση Hamwi), καθώς και με ειδικούς πίνακες. Η απλούστερη προσέγγιση είναι ο υπολογισμός του δείκτη μάζας σώματος. (ΔΜΣ=το βάρος σε κιλά, διαιρούμενο προς το τετράγωνο του ύψους σε μέτρα). Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (Π.Ο.Υ.), έχει αναπτύξει κριτήρια για τον ΔΜΣ (BMI), για διεθνή εφαρμογή: BMI 18,5-24,9 θεωρείται φυσιολογικός, BMI 25,0-29,9 υπέρβαρο άτομο, BMI>30 παχύσαρκο άτομο. (www.mednet.gr).

BMI (Kg/m ²)	Κλινική εκτίμηση θρέψης	Σχετικός κίνδυνος για την υγεία
< 18.5	Λιποβαρής	+
18.5 – 24.9	Φυσιολογικό βάρος	
25 - 29	Υπέρβαρος	+
30 - 34	Παχυσαρκία (τάξη 1)	+
35 – 39,9	Σοβαρή παχυσαρκία	++
40 – 49,9	Νοσογόνος παχυσαρκία	+++++
> 50	Κακοήθης παχυσαρκία	+++++++



(www.mednet.gr).

Αρκετοί **βιοχημικοί δείκτες** χρησιμοποιούνται στην πράξη, με στόχο τη διερεύνηση της διατροφικής επάρκειας, τόσο σε ατομικό επίπεδο, όσο και σε επίπεδο πληθυσμού. Χαρακτηριστικά παραδείγματα βιοχημικών δεικτών είναι:

1. η αλβουμίνη ορού. (δείκτης της κατάστασης των σπλαγχνικών πρωτεϊνών).
2. η φερριτίνη ορού. (δείκτης των αποθηκών σιδήρου).
3. οι συγκεντρώσεις μικροθρεπτικών στοιχείων (ασβέστιο), και άλλων βιοδεικτών (χοληστερόλη ορού), που συσχετίζονται αδρά με την διαιτητική πρόσληψη. (www.mednet.gr).

2.3 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ.

Οι θεραπευτικοί στόχοι είναι η κάλυψη των ενεργειακών αναγκών (εξίσωση Harris-Benedict), η αλλαγή της διατροφικής συμπεριφοράς, η πρόληψη της διακύμανσης του σωματικού βάρους, η διαμόρφωση προγράμματος διαιτητικής αποκατάστασης (Gorrell S, Le Grange D., 2019).

Η ψυχογενής βουλιμία αντιμετωπίζεται με ψυχοθεραπεία, ιδιαίτερα με εμπειρικές ψυχοκοινωνικές προσεγγίσεις. (Gorrell S, Le Grange D., 2019).

Η θεραπεία συμπεριφοράς με την εκπαίδευση των ασθενών φαίνεται αποτελεσματική. Οι ασθενείς καταγράφουν τις ποσότητες των τροφών που λαμβάνουν, και επιχειρούν να εντοπίσουν τις ψυχικές μεταβολές που οδηγούν σε υπερφαγία. Ερευνητικές μελέτες τεκμηριώνουν την αποτελεσματικότητα στο 40% των πασχόντων. (Gorrell S, Le Grange D., 2019).

Συστήνεται, επίσης, η σύγχρονη χορήγηση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων. (Gorrell S, Le Grange D., 2019).

Η οικογενειακή θεραπεία έδειξε ικανοποιητική αποτελεσματικότητα. (Gorrell S, Le Grange D., 2019).

Η συμβουλευτική παρέμβαση κλινικού διαιτολόγου θεωρείται αναγκαία για την τροποποίηση της διατροφικής συμπεριφοράς, και την υιοθέτηση νέων υγιεινών διαιτητικών συνηθειών. (Gorrell S, Le Grange D., 2019).

Σύμφωνα με έρευνες μια ισορροπημένη διατροφή σχετίζεται με την υιοθέτηση ενός Μεσογειακού Διατροφικού προτύπου. Είναι πιθανό να έχετε ακούσει για την Μεσογειακή Διατροφή ειδικά εάν έχετε μια χρόνια πάθηση όπως καρδιακή νόσο ή υψηλή αρτηριακή πίεση. Συχνά προωθείται για την μείωση κινδύνου καρδιακών παθήσεων, κατάθλιψης και άνοιας. (Gorrell S, Le Grange D., 2019).

Η Μεσογειακή Διατροφή αντιπροσωπεύει το χρυσό πρότυπο στην προληπτική ιατρική, πιθανώς λόγω του αρμονικού συνδυασμού πολλών στοιχείων με αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. (Κατσιλάμπρος Ν., 2006). Η Μεσογειακή Διατροφή είναι ένα πλάνο διατροφής βασισμένο στα φυτικής προέλευσης τρόφιμα που περιλαμβάνει καθημερινή πρόσληψη δημητριακών ολικής άλεσης, ελαιόλαδο, ως κύρια πηγή πρόσθετου λίπους, φρούτα, λαχανικά, φασόλια και άλλα όσπρια, καρύδια, βότανα και μπαχαρικά. Όσον αφορά τα θρεπτικά συστατικά, η Μεσογειακή Διατροφή χαρακτηρίζεται από την υψηλή πρόσληψη υδατανθράκων χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη, μονοακόρεστων λιπαρών οξέων, διαιτητικών ινών, αντιοξειδωτικών από την κατανάλωση φυτικών πρωτεϊνών και ισορροπημένη αναλογία ω6-ω3 λιπαρών οξέων (Gorrell S, Le Grange D., 2019).

Η Μεσογειακή Διατροφή έχει προταθεί ως διαιτητικό μοντέλο για την πρόληψη και τον έλεγχο μη μεταδοτικών ασθενειών σ' όλη τη διάρκεια της ζωής.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Καφάτος, Α., Μαρκατζή, Ε., Kearney, J., Gibney, M., 1998, Διατροφή και υγεία των Ελλήνων, απόψεις και τάσεις στην Ευρωπαϊκή Ένωση, Ιατρική, 73(5): 391-402.
2. Garfinkel PE., 1995, Eating disorders. In: Kaplan HI, Sadock BJ (eds) Comprehensive Textbook of Psychiatry. Baltimore, Williams and Wilkins, 1361-1371.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV, American Psychiatric Association, Washington, 1994.
4. The ICD-10. Classification of Mental and Behavioral Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. World Health Organization, Geneva. 1992 (απόδοση στα ελληνικά και επιμέλεια: Κ Στεφανής, Κ Σολδάτος, Β Μαυρέας).
5. Garfinkel PE., 1995, Classification and diagnosis of eating disorders. In: Eating Disorders and Obesity. A Comprehensive Handbook. Brownell KD, Fairburn CG (eds), New York - London, The Guilford Press, 125-134.
6. Beumont PJ., 1995, The clinical presentation of anorexia and bulimia nervosa. In: Eating Disorders and Obesity. A Comprehensive Handbook. Brownell KD, Fairburn CG (eds), New York - London, The Guilford Press, 151-158.
7. Halmi KA., 1995, Current concepts and definitions. In: Handbook of Eating Disorders. Theory, Treatment and Research. Szmukler G, Dare C and Treasure J (eds) Chichester - New York, John Willey and Sons, 29-42.
8. Szmuckler GI., 1993, The epidemiology of anorexia nervosa and bulimia. J. Psychiat. Res., 19: 143-149.
9. Garfinkel P., 1993, Eating disorders. In: Kaplan H, Sadock K. (eds.): Comprehensive Textbook of Psychiatry / VI 6th ed. Vol II. Boston. Williams, Wilkins.
10. Fairburn C, 1995, Begun SI. Studies of epidemiology of bulimia nervosa. Am J Psychiat, 147: 401-409.

11. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM IV. Washington DC, APA, 1994.
12. Castillo M, Weiselberg E., 2017, bulimia nervosa, *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.*, 47(4): 85-94.
13. Borgart EJ, Popescu C, Meermann R., 2017, bulimia nervosa, *MMW Fortschr Med.*, 158(2): 43-44.
14. Gravina G, Milano W, Nebbiai G, Piccione C, Capasso A. 2018, Medical complications in bulimia nervosa, *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.*
15. Wade TD., 2019, recent research on bulimia nervosa, *Psychiatr Clin North Am*, 42(1): 21-32.
16. Gorrell S, Le Grange D., 2019, update on treatments for adolescent bulimia nervosa, *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 28(4): 537-547.