

Sepsi pneumococcica associata ad apoplessia surrenalica in giovane donna con anoressia nervosa

Pneumococcal sepsis associated with adrenal apoplexy in a young woman with anorexia nervosa

Nicola Maria Vitola¹ *, Dante Lo Pardo², Romualdo Cirillo², Carlo Baldi³, Matteo De Roberto¹, Pier Giovanni Crocco¹, Dario Caputo⁴

¹ UOC Medicina d'Urgenza, AO di Rilievo Nazionale e Alta Specialità "San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona", Salerno

² UOC Anestesia e Rianimazione, AO di Rilievo Nazionale e Alta Specialità "San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona", Salerno

³ UOC Anatomia ed Istologia Patologica, AO di Rilievo Nazionale e Alta Specialità "San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona", Salerno

⁴ UOC Medicina Interna, AO di Rilievo Nazionale e Alta Specialità "San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona", Salerno

KEY WORDS

Anorexia nervosa
Eating disorders
Sudden death
Pneumococcal sepsis associated with adrenal apoplexy

Summary **BACKGROUND** A crude rate of mortality of 5% has been quoted for anorexia nervosa in recent studies. Nowadays the mechanism of death is unclear and various authors recommend that any anorexia nervosa death be reported and that, where possible, an autopsy be performed. **METHODS** In this work we present a case of sudden death in anorexia nervosa with unexpected autopsy findings. A 21-year-old woman with long-standing anorexia nervosa, severely underweight with a body mass index of 14.47 kg/m², has been taken to the Emergency Department in very critical conditions. Despite the attempts of resuscitation, she died shortly afterwards. Therefore an autopsy has been requested in order to clarify the causes of death. **RESULTS** The clinical picture, laboratory parameters, histology and microbiological investigations were consistent with pneumococcal sepsis associated adrenal apoplexy. **CONCLUSIONS** The cause of death in anorexia nervosa cannot reliably be established from antemortem clinical features. All anorexia nervosa deaths should be reported together with description of necropsy. This may lead to advances in the knowledge and treatment practices.

Introduzione

L'anoressia nervosa (AN) rientra tra i disturbi del comportamento alimentare (DCA) e rappresenta uno dei principali problemi di natura psichiatrica tra le adolescenti e le giovani donne. L'incidenza e la prevalenza dell'affezione sembrano essere in crescita nei Paesi occidentali, in rapporto con l'aumentata prosperità [1]. L'incidenza media nella popolazione generale è stimata in 2/100.000 nuovi casi l'anno per i maschi e in 19/100.000 per le femmine [2], con valori più alti nelle giovani donne [2,3]. Due studi condotti in Italia su campioni di studentesse adolescenti hanno rilevato una prevalenza di AN rispettivamente dello 0,2% e

dell'1,3% [4,5]. I DCA, comunque, sono spesso difficili da identificare e tendono a giungere all'attenzione del medico soltanto in fase avanzata, per cui la prevalenza delle forme iniziali o subcliniche è stimata essere almeno doppia [4].

L'eziopatogenesi dei DCA è multifattoriale e riconosce fattori familiari, biologici, sociali e culturali [3]. In particolare, un'ampia varietà di situazioni sfavorevoli nell'infanzia è associata a un elevato rischio di sviluppare DCA nella adolescenza o nell'età adulta [6].

I DCA tendono ad avere un andamento cronico. Comorbilità psichiatrica e complicanze fisiche sono comuni [1]. I DCA sono associati a una significativa morbosità e mortalità. Una valutazione complessiva degli studi di casistica disponibili (119 studi, 5.590 soggetti, durata del follow-up 1-29 anni) ha rilevato che il 46,9% (range 0-92%) dei soggetti affetti da AN guarisce completamente, il 33,5% (range 0-75%) migliora, il 20,8% (range 0-79%) sviluppa un disturbo cronico [7], mentre il 5% muore a causa del-

* Corrispondenza:

Nicola Maria Vitola, UO Medicina d'Urgenza,
Ospedale San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona,
via San Leonardo, 84100 Salerno, e-mail: nimavi@tiscali.it

l'AN (range 0-22%) [7-12]. Le percentuali di mortalità, di guarigione, di miglioramento e di cronicizzazione sono risultate più favorevoli nel gruppo di pazienti più giovani [7].

La mortalità per tutte le cause di DCA, inoltre, è stimata maggiore di circa 3 volte rispetto a quella delle altre patologie psichiatriche [13]. Fattori prognostici positivi comprendono una giovane età all'insorgenza e un intervallo breve tra insorgenza dei sintomi e inizio del trattamento [7]. Fattori prognostici negativi includono vomito, bulimia, notevole perdita di peso, una più lunga durata della malattia, concomitanti disordini affettivi e concomitante abuso alcolico [7,14,15].

A fronte dei dati sulla mortalità, le cause di morte nell'AN non sono ancora oggi del tutto chiare [16,17]. Queste vanno dal suicidio alla morte improvvisa [1,14,15,17-19]. Recenti metanalisi dimostrano inoltre che, mentre i dati sui suicidi sono generalmente precisi, la maggior parte di tutte le morti è collegata a mal definite complicanze dei DCA e la restante percentuale dei casi, inclusa la morte improvvisa, è riportata come sconosciuta [17].

La causa di morte nell'AN può non essere stabilita con certezza sulla base dei soli sintomi e segni clinici *ante mortem* [16]. Ciò nonostante, i dati autoptici sono estremamente rari [16,18]. Pertanto, viene sempre più raccomandato, in letteratura, che sia definita la causa di ogni morte per AN e, ove possibile, sia effettuata un'autopsia [1,14-19]. Tutto questo allo scopo di apportare miglioramenti nella conoscenza e nel trattamento dell'affezione [14,16,17,19]. Infatti, gran parte delle complicanze fisiche dei DCA è parzialmente o completamente reversibile se il paziente riceve un adeguato trattamento nel tempo [19].

Alla luce di tali considerazioni, in questo lavoro viene presentato un caso di morte improvvisa per AN, con inaspettati reperti autoptici.

Materiali e metodi

Pochi mesi fa, trasportata dai genitori con proprio mezzo, giungeva presso il Pronto Soccorso dell'Ospedale di Salerno, Dipartimento di Emergenza Accettazione di II livello, una giovane donna di 21 anni, in gravissime condizioni cliniche. La paziente, alla quale fu assegnato al triage il codice rosso, fu tempestivamente condotta in Area di Emergenza. A un rapido esame obiettivo, la giovane si presentava in stato di shock, priva di coscienza, con marcato e generalizzato pallore della cute e delle mucose, in condizioni di magrezza avanzata con profonda emaciazione, occhi affondati nelle orbite, arti scarni. I parametri vitali risultavano compromessi: pressione arteriosa non apprezzabile, frequenza cardiaca > 100 bpm, frequenza respiratoria > 20 apm, bassa saturazione di ossigeno. Subito dopo aver effettuato gli esami di laboratorio urgenti, un prelievo per emocoltura e garantito un adeguato accesso venoso, si determinò l'arresto cardiorespiratorio causa dell'*exitus*, malgrado le precoci e protratte manovre di sostegno vitale cardiaco avanzato (ACLS).

Venivano rilevati il peso corporeo, l'altezza e il relativo indice di massa corporea (BMI), risultato pari a 14,47 kg/m². La raccolta anamnestica, fornita successivamente dai genitori, ha permesso di registrare le forti preoccupazioni della paziente riguardo al peso e le restrizioni quantitative volontarie, per lungo tempo, nell'assunzione di cibo. Già in età postpuberale, la paziente manifestava la tendenza a seguire diete, progressivamente più intense, per mantenere una "linea" ideale. Evitava di assumere cibi ritenuti eccessivamente calorici, eliminando pasta e carne e limitandosi al quasi esclusivo consumo di yogurt e vegetali. In seguito sviluppò un progressivo rifiuto del cibo e una crescente ossessione per il proprio peso. Aveva un'immagine distorta del proprio corpo e continuava a considerarsi "grassa", rifiutando di mantenere il proprio peso per paura di aumentarlo. I genitori hanno riferito, inoltre, che la paziente rifiutava di mangiare in presenza d'altri e riduceva il proprio cibo in pezzettini, che regolarmente non assumeva e nascondeva in posti talora remoti. Episodicamente preparava piatti anche complessi, che sistematicamente non consumava e destinava esclusivamente ad altre persone, avendo il pensiero già rivolto al pasto successivo. Sempre a detta dei genitori, nell'ultimo anno la paziente aveva anche presentato amenorrea, che si era manifestata per più di tre cicli mestruali consecutivi.

Nonostante non sia stato possibile fare riferimento a una documentazione specifica della paziente o a una diagnosi precedente, in quanto la giovane non aveva mai accettato di sottoporsi a visita medica o di farsi seguire da figure professionali specialistiche, in base all'anamnesi raccolta e al BMI veniva posta diagnosi di AN, secondo i criteri proposti dal DSM-IV per la definizione di tale DCA [20].

Risultati

Gli esami di urgenza di laboratorio hanno evidenziato: piastrine 45.000/μL; fibrinogeno 61 mg/dL; PT 28%; PTT 182"; antitrombina III < 70%; D-dimero > 0,5 μg/mL; Hb 2,4 g/dL con anisopoichilocitosi; GB 20.100/μL; glicemia 115 mg/dL; azotemia 129 mg/dL; creatinina 3,3 mg/dL; potassio 5,2 mmol/L; sodio 138 mmol/L; calcio 5,9 mg/dL; proteine totali 1,9 g/dL; AST 77 U/L; ALT 32 U/L; LDH 227 U/L. All'emogasanalisi: pH 6,89; lattacidemia 20 mmol/L. L'emocoltura praticata è risultata positiva per pneumococemia.

Riscontro diagnostico

Esame obiettivo esterno. Paziente con minimo sviluppo del pannicolo adiposo sottocutaneo e fine peluria agli arti e al dorso (lanugine).

Descrizione macroscopica. Al torace organi normoconformati e normoposizionati. Il cuore appare ipotrofico, sebbene correlato allo stato costituzionale, pallido e ipototonico. Assenza di patologie malformative. Coronarie pervie. *Polmoni:* polmone destro pallido, con area mediolobare di colorito rosso scuro e consistenza compatta; polmone sinistro

di colorito rosso scuro e aumentata consistenza che interessano l'organo in maniera subtotale a eccezione di una piccola area pallida apicale. Da entrambi, alla prematura, fuoriesce liquido schiumoso bianco-giallastro. *Esofago e trachea*: privi di alterazioni significative. In addome, *fegato* del peso di 1.450 g con sfumatura giallastra, sporgente di circa due dita dall'arco costale. *Colecisti*: in sede, priva di calcoli. *Milza*: in sede, priva di alterazioni. *Stomaco*: all'apertura contenuto alimentare prevalentemente liquido; notevole riduzione del disegno plicare, che localmente è del tutto scomparso. Sparse petecchie. Nel tessuto adiposo periviscerale della grande curva si reperta milza accessoria di 3 cm. *Duodeno*: con aspetto micronodulare "acciotolato" e con area nodulare distale di 0,6 cm ricoperta di mucosa normale. In corrispondenza della *superficie esterna del duodeno e di gran parte dell'intestino tenue e cieco* si osserva un manicotto fibrino-emorragico che si stende a tutta la radice del mesentere, al tessuto periviscerale renale e pancreatico, alla regione degli psoas e alla sierosa del corpo uterino. Numerosi linfonodi megaliti mesenterici. Le *logge surrenaliche*, bilateralmente, appaiono sostituite da un cappuccio fibrino-emorragico. *Reni*: all'apertura conservazione del disegno cortico-midollare, con emorragia pelvica. *Pancreas*: privo di alterazioni.

Descrizione microscopica. *Cuore*: infiltrato flogistico acuto, costituito da granulociti neutrofili a disposizione interstiziale e con focale formazione di microascessi (**Fig. 1**); la flogosi interessa anche l'epicardio e lambisce l'endocardio valvolare, con maggiore evidenza nel ventricolo sinistro. *Polmoni*: diffuse raccolte intralveolari di granulociti neutrofili ed essudato fibrino-emorragico che tende alla confluenza e alla distensione degli alveoli stessi (**Fig. 2**); evidenza di multiple colonie batteriche di tipo pneumococcico. *Fegato*: steatosi micro-macrovescicolare subtotale. *Milza*: regolare rappresentazione della polpa rossa e bianca. *Stomaco*: severa atrofia gastrica con microemorragie sottomucose. Ipoplasia foveolare. *Duodeno*: duodenite erosiva con atrofia dei villi, che continua anche nel tenue prossimale. Nel nodulo di 0,6 cm si osserva pancreas eterotopico. *Intestino tenue*: infarcimento emorragico della sottomucosa e della tonaca muscolare. I numerosi *linfonodi megaliti mesenterici* mostrano aspetti di iperplasia reattiva aspecifica. Il *manicotto emorragico* descritto microscopicamente è costituito da commistione di emazie, fibrina in organizzazione laminare e granulociti neutrofili. Necrosi emorragica massiva del *surrene*, dove non si rinviene qualsivoglia struttura riferibile alla ghiandola (**Fig. 3**). *Pancreas*: privo di alterazioni. *Parenchima renale*: normale; infarcimento emorragico della regione calico-piellica. Assenza di trombi intravascolari parenchimali.

Discussione

Non essendo stato possibile definire le cause del decesso in base al solo esame clinico *ante mortem*, è stato richiesto il riscontro autoptico, allo scopo di raggiungere una precisa

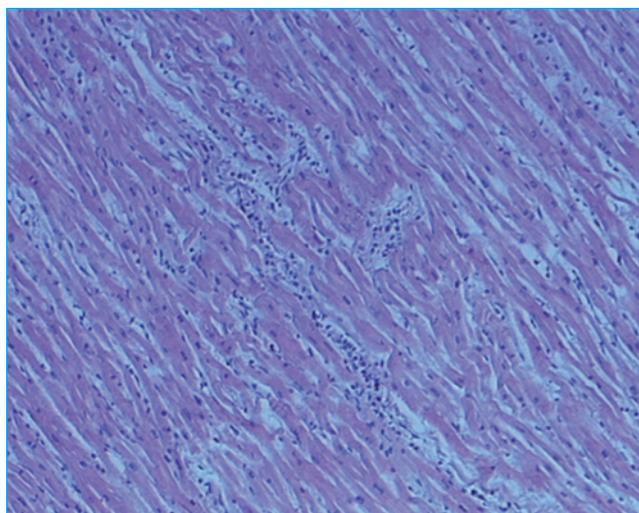


Figura 1 Infiltrato granulocitario tra le fibre miocardiche con focale formazione di microascessi

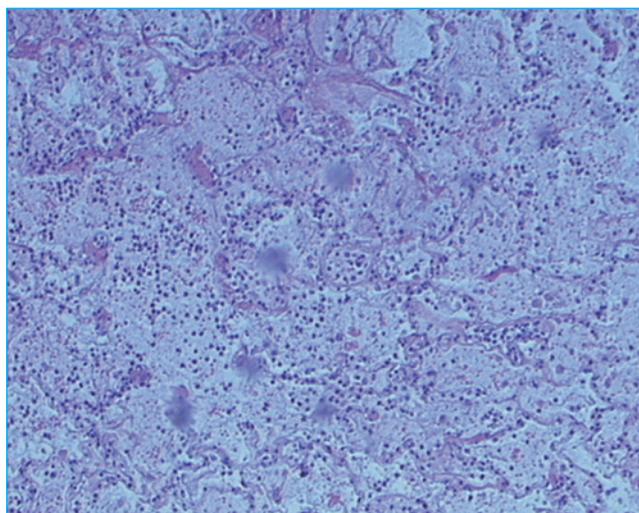


Figura 2 Essudato fibrino-leucocitario all'interno degli alveoli polmonari

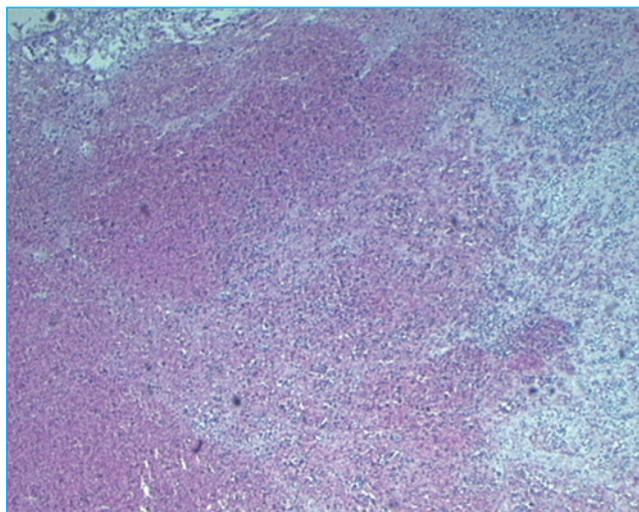


Figura 3 Necrosi emorragica massiva del surrene

definizione diagnostica di morte per AN, secondo quanto raccomandato in letteratura [1,14-19]. I dati anatomopatologici, correlati ai dati clinici e di laboratorio, sono indicativi di un quadro suggestivo di “sepsi pneumococcica associata ad apoplezia surrenalica in giovane donna con AN”. Tale quadro clinico è infatti definito dalla setticemia, dallo shock, dalla coagulazione intravascolare disseminata (CID) e dalla sindrome da disfunzione multiorgano (MODS) [21].

Questi elementi sono tutti presenti nel caso in esame. In particolare, l'emocoltura è risultata positiva per la ricerca di *Pneumococco* e i dati di laboratorio hanno permesso di formulare diagnosi di CID, con punteggio della scala di gravità > 5, secondo l'algoritmo diagnostico per la CID recentemente proposto dalla International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) [22]. Come riportato in letteratura, il 40-70% dei pazienti con sepsi associata ad apoplezia surrenalica muore, anche se i fattori prognostici non sono stati ancora delineati e i sistemi di score disponibili risultano a oggi di valore limitato [21]. Tuttavia la severità della CID – misurabile secondo l'algoritmo di gravità proposto dalla ISTH, che può essere applicato per la diagnosi e utilizzato anche in trial clinici d'intervento – e il grado di latticoacidosi associata – la cui severità era significativamente più alta in pazienti non sopravvissuti rispetto ai sopravvissuti – sono risultati i fattori prognostici più rilevanti in tali pazienti [21]. Entrambi i fattori, la CID con gravità rilevata > 5 e la severa lattacidemia pari a 20 mmol/L, erano presenti nel caso clinico riportato della paziente anoressica, a indicare una prognosi sfavorevole.

L'apoplezia surrenalica, conosciuta anche come sindrome di Waterhouse-Friderichsen (WFS) o *purpura fulminans*, è descritta come una necrosi emorragica acuta massiva della ghiandola surrenalica, spesso causata dall'infezione meningococcica, associata ad alta morbilità e mortalità [23,24]. Molto frequentemente il riscontro di apoplezia surrenalica all'esame necroscopico conduce a una diagnosi presuntiva di setticemia meningococcica [24]. Malgrado la predominante associazione con l'infezione meningococcica, esistono tuttavia numerose altre cause ben riconosciute di WFS, comprendenti cause non infettive (come il trattamento anticoagulante, la sindrome antifosfolipidi, il trauma) e cause infettive (conseguenti ad altri microrganismi) [24]. È stato proposto che la WFS costituisca un sottotipo della sepsi severa e ogni microrganismo che può indurre CID possa portare ad apoplezia surrenalica [24,25]. Specificamente, altri microrganismi Gram-negativi, includenti *Klebsiella* [26], *Pasteurella* [27] ed *Haemophilus influenzae* [28], sono stati riportati come causa della sindrome. Vi sono anche casi di WFS conseguenti a infezioni da batteri Gram-positivi. È stato riportato un caso di apoplezia surrenalica in paziente asplenico con infezione da *S. pneumoniae* [25], così come vengono descritti casi di WFS complicanti una pneumococcemia in persone per il resto con normale funzione splenica [29]. Il meccanismo patogenetico con cui lo *Pneumococco* può sviluppare una sepsi fulminante in soggetti con normale funzione splenica è tuttora fonte di discussione [29]. Il caso in esame testimonia

peraltro come la WFS possa essere causata da *Pneumococco*. L'apoplezia surrenalica da sola non indica una sepsi meningococcica, ma può essere potenzialmente causata da un insieme di germi Gram-negativi o Gram-positivi, ed è importante che l'esame istopatologico e microbiologico venga comunque effettuato [24].

Peraltro, in ogni paziente con severo DCA si dovrebbe effettuare una valutazione diagnostica, comprendente le possibili complicanze. Ciò è necessario per determinare dove e come il paziente dovrebbe essere trattato. Infatti, molte complicazioni nei DCA sono parzialmente o completamente reversibili se il paziente riceve un adeguato trattamento nel tempo [19].

Conclusioni

La rilevata CID di gravità > 5 secondo l'algoritmo diagnostico della ISTH, la marcata latticoacidosi, la pneumococcemia, lo shock, la sindrome da disfunzione multiorgano, i dati anatomopatologici di necrosi emorragica massiva della ghiandola surrenalica depongono per una diagnosi di sepsi pneumococcica associata ad apoplezia surrenalica, in giovane donna affetta da AN, identificata secondo i criteri proposti dal DSM-IV [20].

Take home messages

- Perché persone con anoressia nervosa muoiono? Le cause possono non essere stabilite con il solo esame clinico *ante mortem*, per cui si raccomanda, ove possibile, di effettuare un'autopsia [16].
- Malgrado la predominante associazione con l'infezione meningococcica, l'apoplezia surrenalica può essere causata da altri agenti infettivi Gram-positivi o Gram-negativi e riconoscere altre cause non infettive, quali la terapia anticoagulante, la sindrome da antifosfolipidi, il trauma [24].
- La severità della coagulazione intravascolare disseminata e il grado di latticoacidosi sono ritenuti i fattori prognostici più rilevanti in pazienti con sepsi associata ad apoplezia surrenalica [21].
- È fonte di discussione il meccanismo patogenetico con cui lo *Pneumococco* può determinare una sepsi fulminante in soggetti con normale funzione splenica [29].

Bibliografia

- [1] Jónsdóttir SM, Thornorsteinsdóttir G. Eating disorders: symptomatology, course and prognosis, epidemiology, and psychiatric comorbidity. Review article. *Laeknabladid* 2006;92(2): 97-104.
- [2] Pawluc DE, Gorey KM. Secular trends in the incidence of anorexia nervosa: integrative review of population-based studies. *Int J Eat Disord* 1998;23(4):347-52.

- [3] Treasure J, Schmidt U. Anorexia nervosa. *Clin Evid* 2005; (13):1148-57.
- [4] Cotrufo P, Barretta V, Monteleone P, Maj M. Full-syndrome, partial-syndrome and subclinical eating disorders: an epidemiological study of female students in Southern Italy. *Acta Psychiatr Scand* 1998;98(2):112-5.
- [5] Rathner G, Messner K. Detection of eating disorders in a small rural town: an epidemiological study. *Psychol Med* 1993;23(1):175-84.
- [6] Johnson JG, Cohen P, Kasen S, Brook JS. Childhood adversities associated with risk for eating disorders or weight problems during adolescence or early adulthood. *Am J Psychiatry* 2002;159(3):394-400.
- [7] Steinhausen HC. The outcome of anorexia nervosa in the 20th century. *Am J Psychiatry* 2002;159(8):1284-93.
- [8] Millar HR, Wardell F, Vyvyan JP, Naji SA, Prescott GJ, Eagles JM. Anorexia nervosa mortality in Northeast Scotland, 1965-1999. *Am J Psychiatry* 2005;162(4):753-7.
- [9] Emborg C. Mortality and causes of death in patients with eating disorders in Denmark, 1970-1993. *Ugeskr Laeger* 2001; 163(25):3476-80.
- [10] Reas DL, Kjelsås E, Heggstad T, et al. Characteristics of anorexia nervosa-related deaths in Norway (1992-2000): data from the National Patient Register and the Causes of Death Register. *Int J Eat Disord* 2005;37(3):181-7.
- [11] Birmingham CL, Su J, Hlynsky JA, Goldner EM, Gao M. The mortality rate from anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 2005; 38(2):143-6.
- [12] Hewitt PL, Coren S, Steel GD. Death from anorexia nervosa: age span and sex differences. *Aging Ment Health* 2001;5(1):41-6.
- [13] Harris EC, Barraclough B. Excess mortality of mental disorder. *Br J Psychiatry* 1998;173:11-53.
- [14] Herzog DB, Greenwood DN, Dorer DJ, et al. Mortality in eating disorders: a descriptive study. *Int J Eat Disord* 2000; 28(1):20-6.
- [15] Keel PK, Dorer DJ, Eddy KT, Franko D, Charatan DL, Herzog DB. Predictors of mortality in eating disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(2):179-83.
- [16] Derman T, Szabo CP. Why do individuals with anorexia die? A case of sudden death. *Int J Eat Disord* 2006;39(3): 260-2.
- [17] Neumärker KJ. Mortality and sudden death in anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 1997;21(3):205-12.
- [18] Neumärker KJ, Dudeck U, Meyer U, Neumärker U, Schulz E, Schönheit B. Anorexia nervosa and sudden death in childhood: clinical data and results obtained from quantitative neurohistological investigations of cortical neurons. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1997;247(1):16-22.
- [19] Frostad S. Somatic investigation and treatment of eating disorders. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2004;124(16):2121-5.
- [20] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th Ed. DSM-IV. Washington, DC: APA Press, 1994.
- [21] Gamper G, Oschatz E, Herkner H, et al. Sepsis-associated purpura fulminans in adults. *Wien Klin Wochenschr* 2001; 113(3-4):107-12.
- [22] Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M; Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 2001;86(5):1327-30.
- [23] Varon J, Chen K, Sternbach GL. Rupert Waterhouse and Carl Friderichsen: adrenal apoplexy. *J Emerg Med* 1998;16(4): 643-7.
- [24] Hamilton D, Harris MD, Foweraker J, Gresham GA. Waterhouse-Friderichsen syndrome as a result of non-meningococcal infection. *J Clin Pathol* 2004;57(2):208-9.
- [25] Piccioli A, Chini G, Mannelli M, Serio M. Bilateral massive adrenal hemorrhage due to sepsis: report of two cases. *J Endocrinol Invest* 1994;17(10):821-4.
- [26] Hori K, Yasoshima H, Yamada A, et al. Adrenal hemorrhage associated with *Klebsiella oxytoca* bacteremia. *Intern Med* 1998;37(11):990-4.
- [27] Ip M, Teo JG, Cheng AF. Waterhouse-Friderichsen syndrome complicating primary biliary sepsis due to *Pasteurella multocida* in a patient with cirrhosis. *J Clin Pathol* 1995;48(8): 775-7.
- [28] Morrison U, Taylor M, Sheahan DG, Keane CT. Waterhouse-Friderichsen syndrome without purpura due to *Haemophilus influenzae* group B. *Postgrad Med J* 1985;61(711):67-8.
- [29] Doherty S. Fatal pneumococcal Waterhouse-Friderichsen syndrome. *Emerg Med (Fremantle)* 2001;13(2):237-9.