



## \* Η επίδραση των περιβαλλοντικών παραμέτρων στην αρτηριακή πίεση

Λ. Ντάλιου<sup>1</sup>  
Δ. Παπαδόπουλος<sup>1</sup>  
Μ. Βέλλιου<sup>1</sup>  
Ι. Μπαρμπετσέας<sup>1</sup>

Π.-Τ. Κολιώτσος<sup>2</sup>  
Η. Σανίδας<sup>1</sup>  
Μ. Παπαδοπούλου<sup>2</sup>

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι περιβαλλοντικές συνθήκες και ειδικότερα η νυχτορρύπανση, η θερμοκρασία και η υγρασία, δύνανται να αυξήσουν την αρτηριακή πίεση (ΑΠ). Σκοπός της μελέτης ήταν να διερευνηθεί η ενδεχόμενη συσχέτιση αυτών με την ΑΠ σε ασθενείς χωρίς γνωστό ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης (ΑΥ) στο πλαίσιο των καθημερινών δραστηριοτήτων τους. Μελετήθηκαν συνολικά 20 ασθενείς (11 άνδρες και 9 γυναίκες), οι οποίοι υποβλήθηκαν σε 24ωρη καταγραφή της ΑΠ. Παράλληλα, μέσω μιας επιπρόσθετης φορητής συσκευής έγινε καταγραφή της νυχτορρύπανσης, της θερμοκρασίας και της υγρασίας του περιβάλλοντος. Σύμφωνα με τη στατιστική ανάλυση που ακολούθησε βρέθηκε ότι η νυχτορρύπανση εμφάνιζε μέτρια προς ισχυρή θετική συσχέτιση με την ΑΠ, ενώ η θερμοκρασία και η υγρασία παρουσίαζαν ασθενή αρνητική συσχέτιση με την ΑΠ. Οι ανωτέρω παρατηρήσεις ενισχύουν την άποψη ότι οι περιβαλλοντικές συνθήκες, και δη η νυχτορρύπανση, αποτελούν επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου για την ΑΥ.

 **Λέξεις-κλειδιά:** Αρτηριακή υπέρταση, νυχτορρύπανση, θερμοκρασία, υγρασία, αρτηριακή πίεση

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι συνθήκες του περιβάλλοντος, συμπεριλαμβανομένης της ηχορρύπανσης, της θερμοκρασίας, της υγρασίας, του υψομέτρου, του γεωγραφικού πλάτους και των ατμοσφαιρικών ρύπων, συμβάλλουν στην εκδήλωση και πρόγνωση καρδιαγγειακών νοσημάτων, μεταξύ των οποίων και της αρτηριακής υπέρτασης (ΑΥ). Ειδικότερα, έχει παρατηρηθεί ότι αλλαγές στις προαναφερθείσες παραμέτρους, όπως σε περιπτώσεις μετανάστευσης σε διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές ή σε μεταβολές της θερμοκρασίας, δύνανται να τροποποιήσουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο<sup>1</sup>.

Η ηχορρύπανση θεωρείται ένας από τους πλέον σημαντικότερους παράγοντες υποβάθμισης της ποι-

ότητας ζωής στις σύγχρονες κοινωνίες επηρεάζοντας ταυτόχρονα τη συναισθηματική και σωματική υγεία των ανθρώπων. Μεταξύ άλλων έχει ενοχοποιηθεί για την εκδήλωση καρδιαγγειακών νοσημάτων συμπεριλαμβανομένης της ΑΥ, διαταραχών ακοής και ύπνου. Οι κυριότερες πηγές προέλευσης της ηχορρύπανσης είναι η οδική κυκλοφορία, οι σιδηρόδρομοι και τα αεροσκάφη<sup>2-4</sup>.

Η θερμοκρασία του περιβάλλοντος μπορεί επίσης να μεταβάλλει την αρτηριακή πίεση (ΑΠ) με υψηλότερες τιμές να παρατηρούνται κατά τους χειμερινούς μήνες, σε συνθήκες δηλαδή χαμηλής θερμοκρασίας. Αξιοσημείωτο είναι ότι ακόμη και μια σύντομη έκθεση στο κρύο προκαλεί την αύξηση της ΑΠ εντός ολίγων λεπτών<sup>5</sup>. Ωστόσο, τα δεδομένα

\* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

<sup>1</sup>Κέντρο Αριστείας Υπέρτασης, Καρδιολογικό Τμήμα, ΓΝΑ «Λαϊκό» <sup>2</sup>Εργαστήριο Φυσικής Γεωγραφίας και Περιβαλλοντικών Επιπτώσεων, Σχολή Αγρονόμων & Τοπογράφων Μηχανικών, Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο

✉ **Αλληλογραφία:** Ηλίας Σανίδας, MD, PhD, FACC, FESC, ESH specialist, Επεμβατικός Καρδιολόγος, Καρδιολογικό Τμήμα ΓΝΑ «Λαϊκό», Αγίου Θωμά 17, 11527, Αθήνα • e-mail: easanidas@yahoo.gr

αναφορικά με την επίδραση της υγρασίας του περιβάλλοντος στην ΑΠ είναι ελάχιστα.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνηθεί η ενδεχόμενη συσχέτιση της ηχορρύπανσης, της θερμοκρασίας και της υγρασίας του περιβάλλοντος με τη συστολική, τη διαστολική και τη μέση ΑΠ σε ασθενείς χωρίς ιστορικό ΑΥ στο πλαίσιο των καθημερινών δραστηριοτήτων τους.

## ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

**Πληθυσμός μελέτης.** Συνολικά συμμετείχαν 20 ασθενείς που επισκέφτηκαν το Κέντρο Αριστείας Υπέρτασης του ΓΝΑ «Λαϊκό» προς διερεύνηση πρωτοδιάγνωσης ΑΥ. Η μελέτη διεξήχθη σύμφωνα με τη δήλωση του Ελσίνκι και εγκρίθηκε από το επιστημονικό συμβούλιο του νοσοκομείου. Μια γραπτή δήλωση συγκατάθεσης υπεγράφη από κάθε συμμετέχοντα.

Πραγματοποιήθηκε καταγραφή των δημογραφικών στοιχείων (ηλικία, φύλο) και τυχόν παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου (ΑΥ, κάπνισμα, δυσλιπιδαιμία, σακχαρώδης διαβήτης). Ακολούθως, συμπληρώθηκε ένα ερωτηματολόγιο αναφορικά με τις καθημερινές δραστηριότητες και συνήθειες του κάθε ασθενούς (π.χ., ώρες ύπνου, συνθήκες και ωράριο εργασίας, ταξίδια, χόμπι, αθλητικές δραστηριότητες). Τέλος, υπολογίστηκε ο δείκτης μάζας σώματος διαιρώντας το βάρος σε κιλά με το τετράγωνο του ύψους σε μέτρα.

**Μετρήσεις ΑΠ.** Όλοι υποβλήθηκαν σε 24ωρη καταγραφή της ΑΠ με τη βοήθεια φορητής συσκευής τύπου “Spacelabs 90227”. Η συσκευή τοποθετήθηκε στο μη κυρίαρχο χέρι και ο ασθενής την είχε πάνω του όλο το 24ωρο. Μετρήσεις γίνονταν κάθε 15 λεπτά την ημέρα και κάθε 30 λεπτά τη νύχτα καταγράφοντας τη συστολική ΑΠ, τη διαστολική ΑΠ, τη μέση ΑΠ και την καρδιακή συχνότητα. Οποιοδήποτε σύμπτωμα ή γεγονός που ενδεχομένως να επηρέαζε την ΑΠ αναφέρονταν από τον ασθενή. Εν συνεχεία, με τη χρήση ηλεκτρονικού υπολογιστή και κατάλληλου λογισμικού, διαβάζονταν τα αποτελέσματα και παράγονταν ενδεικτικές καμπύλες, στις οποίες απεικονιζόταν με μεγαλύτερη σαφήνεια η διακύμανση των ανωτέρω τιμών κατά τη διάρκεια του 24ώρου.

**Καταγραφή των περιβαλλοντικών συνθηκών.** Η 24ωρη καταγραφή της ηχορρύπανσης (σε dBA), της θερμοκρασίας (°C) και της σχετικής υγρασίας (%) του περιβάλλοντος ανά δευτερόλεπτο γινόταν μέσω

μιας επιπρόσθετης φορητής συσκευής. Η συσκευή αυτή είχε αυτονομία λειτουργίας, τοποθετούνταν στη ζώνη του ασθενούς και τη φορούσε όλο το 24ωρο. Η συνολική κατανάλωση ενέργειας της συσκευής (κατανάλωση ενέργειας ανά ώρα επί τις ώρες λειτουργίας) υπολογίστηκε σε milliamperere hour (mah) και λόγω μη εύρεσης μπαταρίας ανάλογων mah, κατασκευάστηκε ένα «πακέτο μπαταριών» λαμβάνοντας υπόψη και την ενδεικτική ηλεκτρική τάση (volt) της μητρικής πλακέτας. Ακολούθως, σχεδιάστηκε η θήκη της συσκευής με λογισμικό τρισδιάστατης σχεδίασης (Fusion 360 της Autodesk) και εκτυπώθηκε σε 3D εκτυπωτή (Crealty3D Ender-3 Pro) με τη χρήση λογισμικού Simplify3D Software. Τέλος, μέσω ηλεκτρονικού υπολογιστή γινόταν η εξαγωγή των δεδομένων και η παραγωγή του τελικού αρχείου (σε μορφή .txt) προς περαιτέρω επεξεργασία και ανάλυση. Τα τεχνικά χαρακτηριστικά αυτής της συσκευής συνοψίζονται στον Πίνακα 1.

**Πίνακας 1.** Τα τεχνικά χαρακτηριστικά της συσκευής καταγραφής των περιβαλλοντικών συνθηκών

<b>Ήχος</b>	Εύρος ήχου: 30 dB έως 130 dB Ακρίβεια ήχου: ± 1,5 dB
<b>Θερμοκρασία</b>	Εύρος θερμοκρασίας: -40 °C έως 80 °C Ακρίβεια θερμοκρασίας: ± 0,5 °C
<b>Υγρασία</b>	Εύρος υγρασίας: 0% έως 100% Ακρίβεια υγρασίας: ± 2%
<b>Μπαταρία</b>	40 ώρες λειτουργίας
<b>Μνήμη καταγραφής</b>	64 GB

**Στατιστική ανάλυση.** Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράστηκαν ως μέσες τιμές ± σταθερή απόκλιση (SD). Οι κατηγορικές μεταβλητές εκφράστηκαν ως απόλυτες και σχετικές συχνότητες. Συγκρίσεις των μεταβλητών έγιναν με τη μέθοδο ANOVA. Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων έγινε με το πρόγραμμα SPSS 18.0. Η συσχέτιση των μεταβλητών έγινε με τον υπολογισμό του συντελεστή γραμμικής συσχέτισης του Pearson (r). Ως επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε το 5% και, συνεπώς, μια τιμή  $p < 0,05$  θεωρήθηκε στατιστικώς σημαντική.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από τους συνολικά 20 συμμετέχοντες, οι 11 (55%) ήταν άνδρες και οι 9 (45%) ήταν γυναίκες και είχαν μέσο όρο ηλικίας τα  $47 \pm 13,8$  έτη. Στον Πίνακα 2

**Πίνακας 2.** Οι τιμές της ΑΠ και της καρδιακής συχνότητας στον πληθυσμό μελέτης

	Ασθενείς (n=20)	Άνδρες (n=11)	Γυναίκες (n=9)
Ηλικία (έτη)	47 ± 13,8	45,7 ± 15,2	48,9 ± 12,6
ΣΑΠ (mmHg)	127,8 ± 14,8	134,0 ± 15,2	126,0 ± 18,7
ΔΑΠ (mmHg)	79,0 ± 11,0	84,0 ± 14,1	77,0 ± 12,9
ΜΑΠ (mmHg)	94,8 ± 11,2	99,0 ± 13,3	94,0 ± 13,5
Καρδιακή συχνότητα (bpm)	73,6 ± 10,6	76,0 ± 14,9	74,0 ± 12,6

ΔΑΠ: διαστολική αρτηριακή πίεση, ΜΑΠ: μέση αρτηριακή πίεση, ΣΑΠ: συστολική αρτηριακή πίεση, bpm: beats per minute

παρουσιάζονται οι τιμές της συστολικής, της διαστολικής, της μέσης ΑΠ και της καρδιακής συχνότητας στον πληθυσμό μελέτης. Οι ασθενείς εκτέθηκαν σε θορύβους εντάσεως  $50,7 \pm 4,6$  dB, θερμοκρασία  $32,5 \pm 4,0$  °C και υγρασία  $44,0 \pm 7,3\%$ .

Από τη στατιστική ανάλυση που διενεργήθηκε βρέθηκε ότι η ηχορρύπανση παρουσίαζε μέτρια θετική συσχέτιση με τη συστολική ΑΠ και ισχυρή θετική συσχέτιση με τη διαστολική ΑΠ, τη μέση ΑΠ και την καρδιακή συχνότητα. Αντιθέτως, η θερμοκρασία και η υγρασία εμφάνιζαν ασθενή αρνητική συσχέτιση με την ΑΠ και την καρδιακή συχνότητα. Στην Εικόνα 1 απεικονίζονται τα γραφήματα διασποράς της ηχορρύπανσης, της θερμοκρασίας και της υγρασίας του περιβάλλοντος με τη συστολική, τη διαστολική, τη μέση ΑΠ και την καρδιακή συχνότητα.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

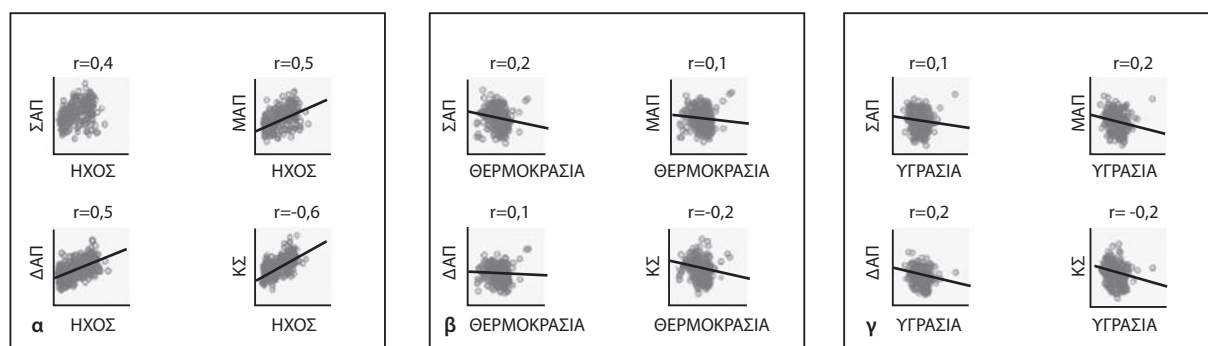
Η παρούσα μελέτη έδειξε ότι η ηχορρύπανση είχε μέτρια προς ισχυρή θετική συσχέτιση με την ΑΠ,

και δη τη συστολική, τη διαστολική και τη μέση ΑΠ. Αντιθέτως, παρατηρήθηκε ασθενής αρνητική συσχέτιση μεταξύ της θερμοκρασίας και της υγρασίας του περιβάλλοντος με την ΑΠ.

Η ηχορρύπανση που δημιουργείται σε συνθήκες κυκλοφοριακής συμφόρησης, αεροδρόμια ή επαγγελματικούς χώρους συμβάλλει στην αύξηση της ΑΠ. Ειδικότερα, φαίνεται ότι υπάρχει μια ποσοτική σχέση μεταξύ της έντασης του θορύβου και του κινδύνου εκδήλωσης ΑΥ. Ωστόσο, μεγαλύτερο κίνδυνο διατρέχουν ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο, άνδρες, καθώς και όσοι εκτίθενται σε θόρυβο  $>55$  dB κατά την οδήγηση<sup>5-8</sup>.

Ενδεχομένως η ηχορρύπανση κατά τη διάρκεια της νύχτας να συμβάλλει περισσότερο στην εμφάνιση ΑΥ συγκριτικά με την ημέρα. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, τη νύχτα παρατηρείται μείωση της ΑΠ (dipping) λόγω μειωμένου τόνου του συμπαθητικού και ταυτόχρονα αυξημένου τόνου του παρασυμπαθητικού. Από την άλλη πλευρά, σε συνθήκες ηχορρύπανσης προκαλούνται διαταραχές ύπνου ενεργοποιώντας το συμπαθητικό νευρικό σύστημα και καταργώντας το φυσιολογικό dipping. Έχει παρατηρηθεί ότι η έκθεση σε θορύβους κατά τη διάρκεια του βραδινού ύπνου μπορεί να αυξήσει τη συστολική και τη διαστολική ΑΠ κατά 5-7 mmHg και 3-7 mmHg, αντίστοιχα<sup>8,9</sup>.

Στη μελέτη HYENA (Hypertension and Exposure to Noise near Airports) διαπιστώθηκε ότι η ηχορρύπανση που δημιουργείται από τα αεροσκάφη προκαλούσε σημαντική αύξηση της ΑΠ τη νύχτα. Ομοίως, παρόμοια αποτελέσματα διεξήχθησαν και από τη μελέτη SAPALDIA 2 (Swiss Study on Air



**Εικόνα 1.** Η γραμμική συσχέτιση της ηχορρύπανσης (α), της θερμοκρασίας (β) και της υγρασίας (γ) του περιβάλλοντος με τη ΣΑΠ, τη ΜΑΠ, τη ΔΑΠ και την καρδιακή συχνότητα στον πληθυσμό μελέτης.

ΔΑΠ: διαστολική αρτηριακή πίεση, ΚΣ: καρδιακή συχνότητα, ΜΑΠ: μέση αρτηριακή πίεση, ΣΑΠ: συστολική αρτηριακή πίεση

Pollution and Lung Disease in Adults), η οποία εστιάσε στον θόρυβο που προερχόταν από την κίνηση των τρένων πάνω στις σιδηροδρομικές ράγες<sup>10,11</sup>. Η τρέχουσα ερευνητική εργασία επιβεβαίωσε τα έως τώρα δεδομένα από τη διεθνή βιβλιογραφία καθώς έδειξε ότι η ηχορρύπανση συσχετίζεται με την ΑΠ καταδεικνύοντάς την ως έναν επιπρόσθετο δυνητικά τροποποιησιμο παράγοντα κινδύνου της ΑΥ.

Μια άλλη παράμετρος που έχει αποδειχτεί ότι επηρεάζει την ΑΠ είναι η θερμοκρασία του περιβάλλοντος. Μια μελέτη από την Κίνα που συμπεριέλαβε 23.000 ασθενείς βρήκε ότι η συστολική ΑΠ ήταν υψηλότερη τον χειμώνα σε σχέση με το καλοκαίρι (143 mmHg έναντι 136 mmHg). Επίσης, για κάθε πτώση της θερμοκρασίας κατά 10 °C η συστολική ΑΠ αυξανόταν κατά 6,2 mmHg αυξάνοντας περαιτέρω το ποσοστό των καρδιαγγειακών θανάτων κατά 21%<sup>12</sup>. Ομοίως, μια μελέτη περίπου 2.000 ασθενών από το Μίσιγκαν απέδειξε ότι η μείωση της θερμοκρασίας κατά 10,4 °C τις προηγούμενες 1-7 ημέρες προκαλούσε αύξηση της συστολικής ΑΠ κατά 3,6 mmHg<sup>13</sup>. Στην παρούσα μελέτη παρατηρήθηκε ότι η θερμοκρασία του περιβάλλοντος είχε μια αρνητική συσχέτιση με την ΑΠ επαληθεύοντας την άποψη ότι οι χαμηλές θερμοκρασίες του περιβάλλοντος οδηγούν σε υψηλότερες τιμές ΑΠ.

Τέλος, τα υψηλά επίπεδα υγρασίας έχουν συσχετιστεί με χαμηλότερο κίνδυνο εκδήλωσης οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου<sup>14</sup>, ενώ παράλληλα ενδεχομένως να εμποδίζουν την άδηλο αναπνοή προκαλώντας αγγειοδιαστολή και κατ'επέκταση μείωση της ΑΠ<sup>15</sup>. Η τρέχουσα μελέτη απέδειξε ότι η υγρασία του περιβάλλοντος σχετίζεται αντίστροφα με την ΑΠ υποδεικνύοντας ότι σε χαμηλότερα επίπεδα υγρασίας οι ασθενείς έχουν υψηλότερη ΑΠ.

**Περιορισμοί.** Η παρούσα μελέτη είχε τους εξής περιορισμούς: πρώτον, ήταν μονοκεντρική και δεύτερον, ο αρχικός αριθμός των ασθενών ήταν περιορισμένος.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα πρώτα στοιχεία της συγκεκριμένης μονοκεντρικής μελέτης παρατήρησης καταδεικνύουν ότι η ηχορρύπανση σχετίζεται με την αύξηση της ΑΠ. Αντιθέτως, η θερμοκρασία και η υγρασία του περιβάλλοντος σχετίζονται αντίστροφα με την ΑΠ, δηλαδή οι χαμηλότερες θερμοκρασίες και τα χαμηλότερα επίπεδα υγρασίας αυξάνουν την ΑΠ.

## SUMMARY

Ntaliou L, Koliotsis P-T, Papadopoulos D, Sanidas E, Velliou M, Papadopoulou M, Barbetseas J

### The impact of environmental factors on blood pressure

*Arterial Hypertension 2021; 30: 72-76.*

Environmental factors including noise pollution, ambient temperature and humidity might increase the blood pressure (BP). The aim of the present study was to examine the correlation of these factors in the everyday clinical practice with BP among patients without arterial hypertension (HTN). Overall, 20 patients (11 men and 9 women) were studied and underwent 24-hour ambulatory BP monitoring. Meanwhile, the environmental noise, ambient temperature and humidity were recorded by an additional transportable device. Linear regression analysis was performed and revealed a moderate to strong positive correlation between noise pollution and BP and a mild negative correlation of ambient temperature and humidity with BP. In conclusion, environmental factors and specifically noise pollution could be hypothesized as additional risk factors of arterial HTN.

Key-words: Arterial hypertension, noise pollution, temperature, humidity, blood pressure

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bhatnagar A. Environmental Determinants of Cardiovascular Disease. *Circ Res* 2017; 121: 162-180.
2. Mills NL, Donaldson K, Hadoke PW et al. Adverse cardiovascular effects of air pollution. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2009; 6: 36-44.
3. Farmer SA, Nelin TD, Falvo MJ, Wold LE. Ambient and household air pollution: complex triggers of disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014; 307: H467-76.
4. Sanidas E, Papadopoulos DP, Grassos H et al. Air pollution and arterial hypertension. A new risk factor is in the air. *J Am Soc Hypertens* 2017; 11: 709-715.
5. Brook RD, Weder AB, Rajagopalan S. "Environmental hypertensionology" the effects of environmental factors on blood pressure in clinical practice and research. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011; 13: 836-42.
6. Foraster M, Basagana X, Aguilera I et al. Association of long-term exposure to traffic-related air pollution with blood pressure and hypertension in an adult population-based cohort in Spain (the REGICOR study). *Environ Health Perspect* 2014; 122: 404-11.
7. Leon Bluhm G, Berglund N, Nordling E, Rosenlund M. Road traffic noise and hypertension. *Occup Environ Med* 2007; 64: 122-6.
8. Munzel T, Gori T, Babisch W, Basner M. Cardiovascular effects of environmental noise exposure. *Eur Heart J* 2014; 35: 829-36.
9. Haralabidis AS, Dimakopoulou K, Vigna-Taglianti F et al. Acute effects of night-time noise exposure on blood pressure in populations living near airports. *Eur Heart J* 2008; 29: 658-64.

10. Dratva J, Phuleria HC, Foraster M et al. Transportation noise and blood pressure in a population-based sample of adults. *Environ Health Perspect* 2012; 120: 50-5.
11. Jarup L, Babisch W, Houthuijs D et al. Hypertension and exposure to noise near airports: the HYENA study. *Environ Health Perspect* 2008; 116: 329-33.
12. Yang L, Li L, Lewington S et al. Outdoor temperature, blood pressure, and cardiovascular disease mortality among 23 000 individuals with diagnosed cardiovascular diseases from China. *Eur Heart J* 2015; 36: 1178-85.
13. Giorgini P, Rubenfire M, Das R et al. Particulate matter air pollution and ambient temperature: opposing effects on blood pressure in high-risk cardiac patients. *J Hypertens* 2015; 33: 2032-8.
14. Bijelovic S, Dragic N, Bijelovic M, Kovacevic M, Jevtic M, Ninkovic Mrdenovacki O. Impact of climate conditions on hospital admissions for subcategories of cardiovascular diseases. *Med Pr* 2017; 68: 189-197.
15. Ni Y, Miao Q, Zheng R, Miao Y, Zhang X, Zhu Y. Individual sensitivity of cold pressor, environmental meteorological factors associated with blood pressure and its fluctuation. *Int J Biometeorol* 2020; 64: 1509-1517.