

STIME DEL RISCHIO DA RADON: STATO DELLE CONOSCENZE E PROGRAMMI DI RICERCA

Francesco Bochicchio

Laboratorio di Fisica - Istituto Superiore di Sanità, Roma

Introduzione e cenni storici

Dato che la principale sorgente del radon è il suolo, non dovrebbe stupire che gli effetti più evidenti dell'inalazione del radon e dei suoi prodotti di decadimento si siano manifestati tra i minatori delle miniere sotterranee, ove la concentrazione in aria di tali radionuclidi raggiungeva valori particolarmente elevati.

Le prime segnalazioni risalgono al XVI secolo da parte di Paracelsus (1493–1541) e di G. Agricola (1494–1555), il quale nel suo *De re metallica* annotò come tra i lavoratori delle miniere d'argento dei monti minerari della Sassonia e della Boemia si manifestasse una così alta frequenza di morti per malattie polmonari che si potevano trovare nella zona "donne che avevano avuto fino a sette mariti morti giovani per questa causa" (1). Questa *malattia della montagna* – che probabilmente comprendeva sia i tumori polmonari che la silicosi e la tubercolosi, e che fu in seguito chiamata "malattia polmonare di Schneeberg", dal nome della cittadina vicina alle miniere della Sassonia – aumentò in frequenza coll'intensificarsi nel XVII e XVIII delle attività minerarie. Alla fine del XIX secolo furono identificati dei tumori polmonari, anche se non primari, nelle autopsie sui minatori di Schneeberg eseguite da Haerting and Hesse (2), i quali riferirono che a quel tempo il 75% di quei minatori moriva di malattie polmonari (ovviamente una parte rilevante di esse non erano dovute al radon ma al fumo e alle svariate polveri respirate in miniera). Infine, ulteriori studi di patologia, eseguiti agli inizi di questo secolo, hanno dimostrato che i minatori di quelle miniere svilupparono un carcinoma primario del polmone.

Ovviamente la correlazione con la presenza di radon è stata ipotizzata solo dopo l'individuazione del radon stesso, fatta da Ernst Dorn nel 1900, e le prime misure di concentrazione di radon nell'aria di quelle miniere effettuate pochi anni dopo. Alla fine degli anni '30, una serie di misure sistematiche nelle miniere vicino Schneeberg rivelò che i valori medi di concentrazione di radon nell'aria erano di ~ 100 kBq/m³ e che raggiungevano in una miniera (detta "della morte") anche i 500 kBq/m³. Nonostante ciò il nesso causale veniva ancora messo in discussione da molti.

Dopo la seconda guerra mondiale, in diversi Paesi si ebbe un notevole incremento dell'attività di estrazione dell'uranio per scopi bellici, ed il problema della presenza di radon in queste miniere fu decisamente sottovalutato, e le prime misure furono effettuate solo negli anni '50. In questi stessi anni iniziarono gli studi di dosimetria polmonare che

portarono a dimostrare che sono i prodotti di decadimento ad avere il ruolo predominante nella cancerogenesi, in quanto la dose da loro impartita ai polmoni è di molto superiore a quella impartita dal radon, il quale agisce per lo più come trasportatore dal luogo di produzione (terreno, materiali da costruzione, acqua) all'aria.

Le prime indagini epidemiologiche sulle miniere sotterranee di uranio iniziarono negli anni '60, a seguito delle quali furono introdotte normative di protezione (3). Molte altre indagini furono successivamente eseguite, anche su coorti di minatori non di uranio, e le più recenti stime di rischio effettuate analizzando insieme i dati di 11 coorti di minatori attribuiscono all'effetto del radon e dei suoi prodotti di decadimento circa il 40% dei tumori polmonari riscontrati in tali coorti (4). Informazioni storiche più dettagliate sono riportate da Jacobi (5) e Samet (6). Nel seguito di questo lavoro verranno riassunti gli effetti sanitari del radon e dei suoi prodotti di decadimento ed analizzate più in dettaglio le stime di rischio di tumore polmonare connesse all'esposizione a questi radionuclidi.

Breve panorama degli effetti sanitari del radon

Come si può intuire dall'introduzione, il principale effetto sanitario del radon e dei suoi prodotti di decadimento è il tumore polmonare. Ma affermare semplicemente che il radon è cancerogeno risulterebbe troppo generico, in quanto non verrebbe data alcuna indicazione circa l'evidenza di questo effetto cancerogeno. A questo scopo viene brevemente riportata in appendice 1 la metodologia di classificazione dei cancerogeni messa a punto ed utilizzata dallo IARC (*International Agency for Research on Cancer*) dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, con sede a Lione, in Francia. Il radon ed i suoi prodotti di decadimento sono stati classificati nel gruppo 1 (7). Un'analisi più dettagliata delle stime di rischio di tumore polmonare sarà oggetto della prossima sezione, e costituisce l'argomento principale di questa breve rassegna.

Oltre al tumore polmonare sono stati studiati altri effetti sanitari (per una rassegna si vedano 6, 8, 9). In particolare, alcuni studi su coorti di minatori hanno evidenziato valori più alti di mortalità per tumore allo stomaco e al rene. I risultati sono però non consistenti tra i vari studi: ad es. anche minatori poco esposti al radon hanno un tasso più elevato di tumori allo stomaco. Un'analisi globale della mortalità in 11 coorti di minatori di miniere sotterranee ha messo in evidenza un aumento statisticamente significativo di mortalità per leucemia, tumore allo stomaco e al rene (oltre ovviamente al tumore polmonare): per i primi due non vi è però correlazione con l'esposizione ai prodotti di decadimento del radon, e la correlazione con l'aumento di mortalità per tumore al rene è considerata dagli autori un effetto casuale (10). Per quanto riguarda gli effetti non tumorali, in uno studio sui minatori di uranio del New Mexico è stata messa in evidenza una diminuzione delle funzionalità polmonari proporzionale al numero di anni passati in miniera, ma non è chiaro se ciò sia dovuto alla presenza del radon o di altri agenti tossici (11). Lo stesso discorso vale per la silicosi.

Passando dagli studi sui minatori a quelli sulla popolazione generale, è stato suggerito, sulla base di indagini epidemiologiche cosiddette *ecologiche* o *geografiche* (indagini nelle quali si mettono in correlazione i valori medi regionali di una data esposizione con i corrispondenti valori medi di mortalità per una determinata causa), il legame tra l'esposizione al radon e l'insorgenza di leucemie mieloidi, tumori del rene, tumori della prostata e melanomi (12). La questione non verrà qui discussa in dettaglio, ma ci si limiterà a sottolineare la intrinseca debolezza di questo tipo di indagini epidemiologiche rispetto agli studi *analitici* di coorte e caso-controllo, dovuta sia alla difficoltà di identificare eventuali fattori di confondimento, che al grande impatto che questi hanno sui risultati. A titolo d'esempio di queste limitazioni, può essere ricordato che le analisi ecologiche effettuate in Inghilterra hanno portato a risultati opposti a seconda della scala geografica (contea o distretto) usata (13). Sono in corso altre indagini, in particolare sulla correlazione con le leucemie infantili, che si concluderanno nei prossimi anni; al momento, comunque, eventuali effetti sanitari del radon diversi dal tumore polmonare non sono considerati sufficientemente comprovati (9,10).

Metodologia delle stime di rischio di tumore polmonare per esposizione a radon nelle abitazioni

Innanzitutto va ricordato che un'attenzione alla presenza del radon nell'aria delle abitazioni, ed in altri luoghi chiusi non sotterranei, si è avuta solo di recente, se confrontata con quella prestata al radon nelle miniere. Le prime misure nelle abitazioni sono state eseguite negli anni '50 in 225 case svedesi, ed hanno messo in evidenza valori relativamente alti di concentrazione di radon, dovuti all'uso di particolari materiali da costruzione contenenti scisti di allume, i quali hanno un elevato contenuto di radio-226. A tali misure non è seguita però un'attenzione internazionale al problema, la quale invece si è avuta a seguito degli alti valori di concentrazione di radon misurati negli anni seguenti in alcune case canadesi costruite su residui di miniere uranifere, e soprattutto quando, negli anni '80, sono stati trovati valori alti in alcune case statunitensi della zona di Reading Prong.

Estese campagne di misura su scala regionale e nazionale sono state realizzate negli anni '80 e '90, ed i risultati sono riassunti in diversi rapporti (e.g. 9, 14, 15). I valori medi nazionali vanno da circa 10 Bq/m³ a circa 120 Bq/m³, ma in alcune singole abitazioni sono stati misurati valori anche di circa 100 000 Bq/m³, cioè valori confrontabili coi valori più alti misurati nelle miniere d'uranio ed in altre miniere sotterranee.

Attualmente ci sono tre diversi approcci per stimare il rischio di tumore polmonare da esposizione al radon ed ai suoi prodotti di decadimento.

Nell'*approccio dosimetrico*, si calcola la dose assorbita al polmone tramite modelli (che dipendono da parametri sia fisici che biologici), si applicano i fattori di peso per la radiazione (alfa) e quello per l'organo (polmone) ottenendo così la dose efficace, quindi

si calcola il rischio usando il fattore rischio/dose ottenuto sulla base degli studi epidemiologici sulle due coorti di sopravvissuti di Hiroshima e Nagasaki, i quali, come è noto, sono stati esposti per brevissimo tempo a radiazione gamma e, in parte, neutronica, mentre il radon nelle abitazioni produce un'esposizione continua a radiazione alfa.

Per questo ed altri motivi, la Commissione Internazionale sulla Protezione Radiologica raccomanda attualmente di usare solo l'*approccio epidemiologico sui minatori* per stimare il rischio (16). Con questo approccio i risultati degli studi sulle coorti di minatori vengono estrapolati alla popolazione generale, tenendo conto, per quanto possibile, sia delle differenti condizioni di esposizione tra le miniere sotterranee e le abitazioni che delle differenze tra i minatori e la popolazione generale (17). Per avere un'idea dell'entità relativamente limitata dell'estrapolazione, va sottolineato che un eccesso di rischio statisticamente significativo è stato trovato per minatori esposti a valori compresi nell'intervallo 50–100 WLM (il Working Level Month è l'unità di misura della concentrazione dei prodotti di decadimento del radon storicamente usata per le esposizioni in miniera), valori corrispondenti ad un'esposizione in casa, per 70 anni, ad una concentrazione di radon compresa tra i 200 ed i 400 Bq/m³, valori che si trovano in un numero non trascurabile di abitazioni, anche fino al 10% in alcuni Stati, come risulta dalle campagne di misura finora eseguite (9, 15). Le informazioni più dettagliate sulla stima di rischio con l'approccio epidemiologico sui minatori derivano da una recente analisi (18) di 11 coorti, per un totale di circa 68 000 minatori e di 2700 tumori polmonari, ed i risultati principali sono i seguenti: c'è una relazione lineare tra l'eccesso di rischio relativo (ERR) e l'esposizione (espressa in WLM) ai prodotti di decadimento del radon, cui vengono attribuiti circa il 40% dei tumori polmonari riscontrati; una diminuzione dell'ERR/WLM con l'età e con il tempo trascorso dalla fine dell'esposizione, una probabile riduzione del rischio attribuibile al radon nei casi in cui si riesce a tener conto della presenza di altre sostanze cancerogene quali l'arsenico; ma soprattutto un effetto sinergico, cioè un'interazione più che additiva (si veda l'appendice 2 su interazione tra fumo e radon), tra radon e fumo di sigaretta, la cui entità è incerta in quanto si hanno notizie dettagliate sulle abitudini al fumo solo di una piccola frazione di questi minatori.

Il terzo approccio, il cosiddetto *approccio epidemiologico residenziale*, è più recente e viene utilizzato al fine di ridurre alcune delle incertezze connesse all'epidemiologia sui minatori ed all'estrapolazione dei fattori di rischio alla popolazione generale in ambiente domestico. Esso consiste in indagini epidemiologiche, inizialmente di tipo geografico (19) e successivamente di tipo caso-controllo, effettuate direttamente sulla popolazione generale nelle abitazioni. Dato che in tali ambienti la concentrazione di radon è generalmente molto inferiore a quella riscontrata in passato nelle miniere, il rischio è di conseguenza meno evidente, così che i primi 7 studi di tipo caso-controllo già conclusi, hanno fornito risultati non uniformi (20). Va però evidenziato che la potenza di quasi tutte queste indagini era generalmente bassa, ed i risultati, tenendo conto delle incertezze statistiche dovute anche al numero relativamente basso di soggetti studiati, sono comunque tutti compatibili con le stime ottenute dalle indagini sui minatori (20). Per

ridurre le incertezze statistiche sono in corso in diversi Paesi, europei e non, altre indagini caso-controllo aventi protocolli compatibili, i cui risultati verranno analizzati globalmente in modo da aumentare la potenza (e.g.21).

Conclusioni e programmi di ricerca

Allo stato attuale delle conoscenze, il rischio sull'intera vita di tumore polmonare, per un'esposizione cronica ad una concentrazione di radon di 100 Bq/m^3 è stimabile in circa 1%, con un'incertezza complessiva probabilmente inferiore ad un fattore tre. I risultati ottenuti con i diversi approcci sono ragionevolmente in accordo, soprattutto se si tiene conto delle loro notevoli differenze. Va sottolineato che le incertezze sono maggiori per alcuni gruppi specifici, quali i fumatori ed i non fumatori, in quanto l'effetto sinergico tra radon e fumo deve ancora essere ben quantificato. Incertezze di quest'ordine di grandezza non sono inusuali nelle stime di rischio da radiazioni e da altri agenti cancerogeni, per i quali anzi le incertezze sono spesso molto maggiori.

Per quanto riguarda il rischio nelle abitazioni italiane, esso va calcolato a partire dall'esposizione stimata con le misure effettuate durante l'Indagine Nazionale (22): la concentrazione media annuale risulta essere di 75 Bq/m^3 , con una percentuale di abitazioni con concentrazione superiore di 200 e 400 Bq/m^3 rispettivamente di ~5% e ~1%. Tenendo conto che ogni anno in Italia ci sono circa 30 000 decessi per tumore polmonare, su un totale di 150 000 per tutti i tumori, si può tentativamente stimare, sulla base delle attuali conoscenze sui fattori di rischio e sulle relative incertezze, che da 1 500 a 9 000 casi possano essere attribuibili all'esposizione domestica al radon. Di questi la maggior parte avviene tra i fumatori.

Infine va segnalato che nei prossimi anni sono attesi diversi miglioramenti delle conoscenze su questo problema (e.g. 23), in particolare per quel che riguarda: dosimetria e radiobiologia (dosimetria del polmone, efficacia biologica relativa della radiazione alfa, meccanismi di cancerogenesi, marcatori biologici dell'esposizione a radon); epidemiologia sui minatori (rischio a livelli bassi di esposizione, valutazione degli errori sui valori di esposizione e loro effetto sulle stime di rischio, analisi dei fattori confondenti, quali ad es. l'arsenico, ed altri fattori modificatori dell'effetto; epidemiologia residenziale (analisi globale dei dati ottenuti in molti studi epidemiologici caso-controllo su tumore polmonare nella popolazione generale, stima più accurata dell'effetto sinergico radon-fumo, stima diretta del rischio per bambini e donne, stima del contributo dei prodotti di decadimento del Rn-220 al rischio nelle case e nelle miniere).

Ringraziamenti

Un sincero ed affettuoso ringraziamento va alla prof.ssa Gloria Campos Venuti per i preziosi contributi e suggerimenti.

Appendice 1. Classificazione dei cancerogeni (IARC-WHO)

La classificazione di un agente (o di una miscela di agenti, o di una situazione espositiva) è determinata dalla qualità dell'evidenza di cancerogenicità risultante principalmente da studi epidemiologici su esseri umani e su animali da laboratorio. In qualche caso (che però non verrà qui riportato) risultano determinanti, ai fini della valutazione di cancerogenicità, anche altri dati di effetti biologici su esseri umani, animali, tessuti e cellule, che siano connessi ai meccanismi di cancerogenesi. Lo IARC classifica i vari agenti in 4 gruppi:

- gruppo 1 – cancerogeno accertato per gli umani (evidenza sufficiente negli umani);
- gruppo 2 – A) probabile cancerogeno per gli umani (evidenza limitata negli umani ed evidenza sufficiente negli animali);
B) possibile cancerogeno per gli umani (evidenza limitata negli umani ed evidenza non sufficiente negli animali, oppure evidenza inadeguata negli umani e sufficiente negli animali);
- gruppo 3 – non classificabile per la sua cancerogenicità per gli umani (evidenza inadeguata negli umani ed evidenza limitata o inadeguata negli animali);
- gruppo 4 – probabile non cancerogeno per gli umani.

I 795 agenti (o miscugli di agenti, o tipi di esposizioni) esaminati dallo IARC fino al 20 maggio 96 sono stati così classificati: 70 (45 sostanze, 12 miscele, 13 situazioni espositive) nel gruppo 1; 57 (48, 5, 4) nel gruppo 2A; 224 (207, 13, 4) nel gruppo 2B (tra cui l'Atrazina); 469 (450, 12, 7) nel gruppo 3; 1 nel gruppo 4.

Appendice 2. L'interazione tra radon e fumo

Il rischio relativo di una persona esposta sia a radon che a fumo può essere così espresso (es. 4):

$$RR_{r,f} = \alpha (RR_r \times RR_f) + (1 - \alpha) (RR_r + RR_f - 1)$$

con $RR_r = 1$ per i non fumatori
e $RR_f = 1$ per i non esposti a radon

Il parametro α caratterizza le diverse interazioni possibili:

- $\alpha > 1$ interazione più che moltiplicativa
- $\alpha = 1$ interazione moltiplicativa
- $0 < \alpha < 1$ interazione intermedia
- $\alpha = 0$ interazione additiva
- $\alpha < 0$ interazione meno che additiva

Nel caso di *interazione moltiplicativa* (es. 24, 25) i fumatori e i non fumatori esposti a radon hanno lo stesso rischio relativo rispetto ai non esposti, di conseguenza i fumatori esposti hanno un rischio assoluto molto maggiore dei non fumatori esposti.

Nel caso di *interazione intermedia* (es. 18, 26): i fumatori esposti a radon hanno un rischio relativo minore dei non fumatori, rispetto ai corrispondenti non esposti, ma essendo il rischio dei fumatori non esposti notevolmente superiore a quello dei non fumatori non esposti, ne consegue che i fumatori esposti a radon hanno un incremento di rischio assoluto maggiore dei non fumatori esposti, sia pure di inferiore entità rispetto al caso di interazione moltiplicativa.

Bibliografia

1. AGRICOLA, G. *De re metallica, Libro VI*. Basile 1556. Traduzione a cura di Hoover H.C. e Hoover L.H., Dover publications, New York, 1950.
2. HAERTING, F.H., HESSE, W. Der lungenkrebs, die bergkrankheit in den Schneeberger gruben. V. *Gerisht. Med. Öff. Gesund Wes.* 1989, 30:296-309, 31:102-132, 31:313-337.
3. FEDERAL RADIATION COUNCIL (FRC). Guidance for the control of radiation hazard in uranium mining. Staff report No.8 (revised), Washington, D.C., 1967.
4. LUBIN, J.H., STEINDORF, K. Cigarette use and the estimation of lung cancer attributable to radon in the United States. *Radiat. Res.* 1995; 141:79-85.
5. JACOBI, W. The history of the radon problem in mines and homes. *Annals of the ICRP* 1993, 23(2): 39-45, Pergamon Press, Oxford.
6. SAMET, J.M. *Health effects of radon. American Society for Testing and Materials. ASTM manual 15*, Philadelphia, 1994.
7. INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER/WORLD HEALTH ORGANIZATION (IARC/WHO). *IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Man-made mineral fibres and Radon*. IARC Monograph Vol.43, Lyon, France, 1988.
8. NATIONAL RESEARCH COUNCIL (NRC). *Health risks of radon and other internally deposited alpha-emitters*. Washington, D.C.: National Academy Press, 1988
9. WORLD HEALTH ORGANIZATION/REGIONAL OFFICE FOR EUROPE (WHO/ROE). *Indoor air quality: a risk based approach to health criteria for radon indoors*. Report on a WHO working group, 1996 (EUR/CP/CEH 108(A)).
10. DARBY, S.C., WHITLEY, E., HOWE, G., HUTCHINGS, S.J., KUSIAK, R.A., LUBIN, J.H., MORRISON, H.I., TIRMARCHE, M., TOMASEK, L., RADFORD, E.P., ROSCOE, R.J., SAMET, J.M. AND XIANG, Y.S. Radon and cancers other than lung cancer in underground miners: a collaborative analysis of 11 studies. *J. Natl. Cancer Inst.* 1987 (5): 378-384, 1995.
11. SAMET, J.M., YOUNG, J.M., MORGAN, R.A., HUNBLE, C.G., EPLER, G.R., MCLLOUD, T.C. Prevalence survey of respiratory abnormalities in New Mexico uranium miners. *Health Phys.* 1984, 46:361-370.
12. HENSHAW, D.L., EATOUGH, J.P., RICHARDSON, R.B. Radon a causative factor in induction of myeloid leukemia and other cancers in adults and children? *The Lancet* 1990, 335:1008-1012.
13. MUIRHEAD, C.H., BUTLAND, B.H., GREEN, B.M.R., DRAPER, G.J. Childhood leukaemia and natural radiation. *The Lancet* 1991, 337: 503-504.
14. UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION (UNSCEAR). *Sources and effects of ionizing radiation*. New York: United Nations ed., 1993 (E.94.IX.2).
15. EUROPEAN COLLABORATIVE ACTION "Indoor air quality & its impact on man". *Radon in indoor air*. Report no.15. By F. Bochicchio, J.P. MacLaughlin, S. Piermattei. Luxembourg: Office for official publication of European Communities, 1995 (EUR 16123 EN).

16. INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION (ICRP). Protection against radon-222 at home and at work. ICRP Publication 65. *Annals of the ICRP* 1993, 23 (2): 1-38.
17. NATIONAL RESEARCH COUNCIL (NRC). *Comparative Radon Dosimetry in Mines and Homes. Panel on dosimetric assumptions affecting the application of radon risk estimates*. Washington, D.C.: National Academy Press, 1991.
18. LUBIN, J.H., BOICE JR, J.D., EDLING, C., HORNUNG, R.W., HOWE, G., KUNZ, E., KUSIAK, R.A., MORRISON, H.I., RADFORD, E.P., SAMET, J.M., TIRMARCHE, M., WOODWARD, A., SHU XIANG, Y., PIERCE, D.A. Radon and lung cancer risk: a joint analysis of 11 underground miners studies. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institute of Health, National Cancer Institute; NIH Publication No.94-3644, January 1994.
19. STIDLEY, C.A., SAMET, J.M. A review of ecologic studies of lung cancer and indoor radon. *Health Phys.* 1993; 65:234-251.
20. LUBIN, J.H. Invited commentary: Lung cancer and exposure to residential radon. *Am. J. Epidemiol.* 1994, 140 (4): 323-332.
21. SAMET, J.M. Pooling of data from radon investigations. *Radon Res. Notes* 1995, 16. 1-2.
22. BOCHICCHIO, F., CAMPOS VENUTI, G., NUC CETELLI, C., PIERMATTEI, S., RISICA, S., TOMMASINO, L., TORRI, G. Results of the representative Italian national survey on radon indoors. *Health Phys.* 1996, 71 (5): 741-748.
23. NATIONAL RESEARCH COUNCIL (NRC). *Health effects of exposure to radon: time for reassessment?* Committee on health effects of exposure to radon (BEIR VI). Washington, D.C.: National Academy Press, 1994.
24. NATIONAL RESEARCH COUNCIL (NRC). *Health risks of radon and other internally deposited alpha-emitters*. Report of the Committee on Biological Effects of Ionizing Radiations (BEIR IV). Washington, D.C.: National Academy Press, 1988.
25. US ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (US EPA). *Technical Support Document for the 1992 Citizen Guide to Radon*. Office of Radiation Programs, 1992 (EPA 400-R-92-011).
26. LUBIN, J.H., BOICE JR, J.D., EDLING, C., HORNUNG, R.W., HOWE, G., KUNZ, E., KUSIAK, R.A., MORRISON, H.I., RADFORD, E.P., SAMET, J.M., TIRMARCHE, M., WOODWARD, A., SHU XIANG, Y., PIERCE, D.A. Lung cancer in radon-exposed miners and estimation of risk from indoor exposure. *J. Natl. Cancer Inst.* 1995, 87: 817-827.