

Fisioter Bras 2016;17(3):261-8

## RELATO DE CASO

### Efeitos da participação em programa de atividade física para pessoas com a doença de Alzheimer

#### *Effects of physical activity program for people with Alzheimer's disease*

Ana Maria Santiago\*, Edilma de Souza\*, Aline Maldonado\*, Maraisa Rodrigues\*\*, José Alexandre Curiacos de Almeida Leme\*\*\*

*\*Discente do Curso de Educação Física, Unisalesiano-Lins/SP, \*\*Docente do Curso de Fisioterapia, Unisalesiano-Lins/SP, \*\*\*Docente do Curso de Fisioterapia, Unisalesiano-Lins/SP, Docente do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Motricidade, Universidade Estadual Paulista (UNESP) Campus Rio Claro/SP*

Recebido em 19 de fevereiro de 2015; aceito em 20 de fevereiro de 2016.

**Endereço de correspondência:** José Alexandre Curiacos de Almeida Leme, Centro Universitário Unisalesiano, Rua Dom Bosco, 265, Lins SP, E-mail: zecuriacos@terra.com.br

## Resumo

O envelhecimento populacional tem causado aumento da prevalência de doenças senis como a Doença de Alzheimer (DA). As atividades físicas podem amenizar o processo degenerativo da DA. O presente estudo foi desenhado para investigar os efeitos da atividade física em pessoas com DA no formato de estudo de caso. Para isso, participaram deste estudo dois sujeitos do projeto de extensão Programa de atividade física para pessoas com DA (Unisalesiano-Lins) que consiste em atividades físicas, realizadas durante 1 hora, 3 vezes/semana. No exercício agudo foi investigada a frequência cardíaca e pressão arterial antes, durante e após a sessão. Previamente a entrada destes participantes no projeto e após 4 meses de participação foram realizadas as seguintes avaliações: massa corporal, estatura, minimental, flexibilidade e a escala de equilíbrio funcional (Berg). Com os atendimentos demonstrou-se aumento de 36% na frequência cardíaca e 15,2% na pressão arterial. Foram encontradas alterações que apontam para possível melhoria nas funções cognitivas (6,25%) e equilíbrio (3,1%). Com relação à flexibilidade, os pacientes apresentaram resultados opostos de aumento (37,1%) e diminuição (-3,6%). Pode ser concluído que a participação no programa apresentou resultados satisfatórios de melhora ou manutenção das funções em aspectos cognitivos e físicos.

**Palavras-chave:** doença de Alzheimer, exercício físico, qualidade de vida.

## Abstract

With the population ageing, the prevalence of diseases related to age, like Alzheimer's disease (AD), are increasing. The physical activity can decrease the degenerative process of AD. The present study case was designed to investigate the effects of physical activity on patients with AD. Two subjects participated in a physical activity program for people with AD (Unisalesiano-Lins) consisting of physical activity during 1 hour, 3 times/week. Heart rate and blood pressure were measured before, during and after acute exercises. Prior to the beginning of this program and after 4 months of participation, the following evaluations were performed: weight, height, mini mental test, flexibility and Berg balance scale. During the sessions, we observed heart rate (36%) and blood pressure (15.2%) increase. It was found possible improvements in cognitive functions (6.25%) and balance (3.1%). As regard to flexibility, the patients showed opposite results: increase (37.1%) and decrease (3.6%). It can be concluded that physical activity promoted good results, improving or keeping the functions after the trial period in cognitive and physical aspects.

**Key-words:** Alzheimer disease, physical exercise, quality of life.

## Introdução

O envelhecimento humano promove mudanças no organismo que podem resultar em alterações funcionais. Dentre estas alterações, podem ser observadas modificações morfológicas e moleculares no sistema nervoso central que culminam em prejuízos cognitivos principalmente à memória e aprendizagem [1].

Este quadro de envelhecimento pode afetar genes relacionados a doenças neurológicas em sentido pró-doença, contribuindo para o desenvolvimento das demências senis, um conjunto de transtornos neurológicos caracterizados por perda da função cognitiva [2].

A demência senil com maior prevalência é a Doença de Alzheimer (DA). Esta doença foi apresentada para a comunidade científica pelo médico alemão Alois Alzheimer em 1906, através do caso da Sra. August como uma doença peculiar do córtex cerebral [3]. Desde então, a DA é classificada como uma doença neurodegenerativa progressiva que causa a morte de neurônios, principal e primeiramente na área do hipocampo, nas regiões parietococcipitais e frontais, caracterizada por perda gradual das funções cognitivas e distúrbios do comportamento [4]. Estudos moleculares têm observado que a fisiopatologia da DA tem início em dois fatores: a formação aumentada das proteínas beta amilóides que se unirão para formar as placas senis e a hiperfosforilação das proteínas Tau que após envelhecimento levam a formação dos emaranhados neurofibrilares insolúveis. O acúmulo destas substâncias levará a um quadro que promove o estresse oxidativo e leva à inflamação local gerando degeneração e morte neuronal [5].

A prevalência da DA está aumentando proporcionalmente à expectativa de vida e às mudanças no estilo de vida contemporâneo. Assim, atualmente, cerca de 35,6 milhões de pessoas no mundo sofrem com essa doença [6].

A atividade física é apresentada como uma proposta terapêutica interessante [7,8]. Estudos em modelos animais têm demonstrado diversos benefícios da atividade física para o quadro da DA como melhora na resposta no labirinto aquático de Morris, aumento do fator neurotrófico derivado do encéfalo (BDNF) e de fator de crescimento semelhante à insulina (IGF), melhora no metabolismo da glicose, redução nas placas senis e emaranhados neurofibrilares [9-11].

A transição do conhecimento gerado em modelos animais para os seres humanos deve ser muito cuidadosa e baseada em evidências. Para contribuir nesse processo, o presente estudo foi desenhado para investigar os efeitos de um programa de atividade física para pessoas com DA no formato de estudo de caso.

## Material e métodos

O presente estudo é uma pesquisa experimental no formato de relato de caso de dois participantes do projeto de extensão "Programa de atividade física para pessoas com DA", realizado na Faculdade de Educação Física do Unisalesiano, Lins/SP.

### *Aspectos éticos*

O presente estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Unisalesiano (Protocolo 36296314.8.0000.5379) e os responsáveis pelos participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido de acordo com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. Os participantes apresentaram atestado de aptidão para prática de atividades físicas emitido por cardiologista.

### *Características dos sujeitos*

Participaram do estudo dois indivíduos com doença de Alzheimer grau leve sendo um participante do gênero feminino e outro masculino, ambos moradores da cidade de Lins/SP. O diagnóstico foi realizado por médico neurologista e tiveram recomendação médica para participarem do programa. Desta forma, os sujeitos participaram de 4 meses de atividade no programa de atividade física. As características dos sujeitos estão apresentadas na tabela I.

**Tabela I – Características dos participantes.**

<b>Participante 1</b>	
Gênero	Feminino
Idade	79 anos
Comorbidades	Hipotensão, diabetes, artrose, osteoporose, escoliose, cifose, bursite.
Prática de atividade física	Não (Apenas durante o projeto)
Fumante	Não
Ingestão de bebidas alcoólicas	Não
IMC Avaliação 1	24,7
IMC Avaliação 2	24,7
<b>Participante 2</b>	
Gênero	Masculino
Idade	87 anos
Comorbidades	Arritmia e Hipertensão
Prática de atividade física	Sim, Bocha
Fumante	Não
Ingestão de bebidas alcoólicas	Não
IMC Avaliação 1	20
IMC Avaliação 2	19,1

### *Programa de atividade física*

A coleta foi realizada no projeto de extensão, um programa de atendimento interdisciplinar para pessoas com Alzheimer realizado pelas Faculdades de Educação Física, Fisioterapia e Psicologia do Centro Universitário Unisalesiano. Por ser um projeto piloto, foram aceitos por indicação médica após o diagnóstico, um participante do gênero masculino e um participante do gênero feminino, com o objetivo de investigar se o projeto estava coerente com as necessidades dos participantes.

Este programa de atendimento foi projetado, elaborado e desenvolvido seguindo o modelo do PROCDA (UNESP - Rio Claro) [12,13], com algumas adaptações necessárias frente às limitações encontradas. Consiste de atividades físicas realizadas três vezes por semana, uma hora por dia no período da manhã (8-9 horas). As coletas foram realizadas previa e posteriormente ao período de 4 meses.

As atividades físicas direcionadas aos pacientes com DA foram compostas de atividades aeróbias (leves), resistidas e de flexibilidade como proposto para idosos pelo *American College of Sports Medicine* [12].

Para estimar a intensidade do exercício físico realizado em uma sessão, foram aferidas a pressão arterial e a frequência cardíaca no início, após 25 minutos e ao final de uma sessão. Para isso, os participantes permaneceram em repouso durante 15 minutos para a avaliação inicial. Foram utilizados esfigmomanômetro aneróide (Premium®) e frequencímetro digital (Polar® A1).

Foram realizadas tarefas duplas, solicitando ao indivíduo que realizasse mais de uma tarefa simultaneamente. Tal combinação parece trazer bons resultados para pacientes com demências [15].

### *Avaliações*

As avaliações foram realizadas no início do período experimental e após este período e foram repetidas ao final de 4 meses.

### *Anamnese*

As questões foram respondidas pelos participantes e/ou pelo cuidador (familiar ou profissional que acompanhou o participante). Tal avaliação consistiu das seguintes informações:

1. Identificação do participante: Informações pessoais como nome, idade, gênero, tempo de diagnóstico de DA, fumante, ingestão de bebida e se praticava algum tipo de atividade física.

2. Condições clínicas gerais do participante: Foram anotadas as seguintes condições: se havia realizado procedimento cirúrgico, se tinha outras patologias associadas e nomes dos medicamentos em uso.

### *Determinação do Índice de Massa Corporal (IMC)*

O índice de massa corporal é utilizado para avaliação da massa corporal, podendo ser o indivíduo classificado como abaixo do peso, normal, sobrepeso ou obesidade dos indivíduos [16]. O registro da massa corporal (balança digital Tanita®, modelo TBF-305) e estatura (estadiômetro, Sanny® modelo analógico) foram realizados antes e após o período experimental.

### *Exame do Estado Mental Minimental (MEEM)*

Segundo Folstein *et al.* [17], este instrumento é composto por cinco categoriais: orientação temporal espacial, registro de três palavras, atenção e cálculo, lembrança, linguagem. O Total do MEEM varia de 0 a 30 pontos, quanto menor o total maior o déficit cognitivo, quanto maior o total menor o déficit cognitivo.

### *Teste de sentar e alcançar de Wells*

Para o avaliação da flexibilidade foi utilizado o teste de sentar e alcançar (banco de Wells)

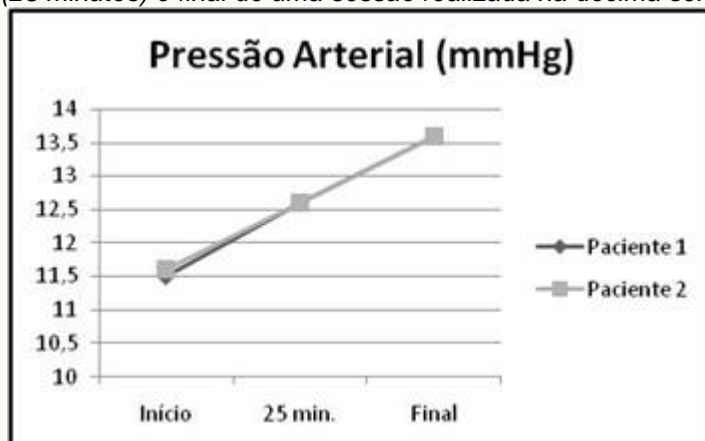
### *Escala de Equilíbrio Funcional de Berg (EEFB)*

Desenvolvido por Berg [18], esta escala é composta por 14 itens envolvendo tarefas funcionais específicas em diferentes situações e bases de apoio. Cada tarefa é subdividida e pontuada de acordo com o grau de dificuldade. O escore total varia entre 0 e 56 pontos, quanto menor a pontuação maior risco de quedas.

## Resultados

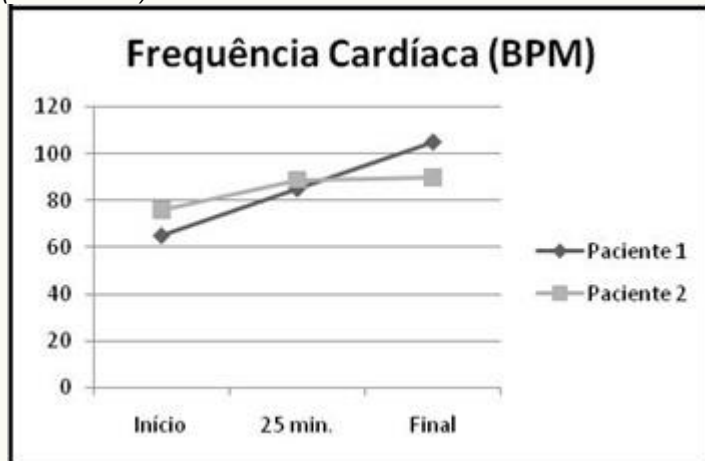
### *Resultados do exercício agudo*

**Figura 1** - Pressão arterial e frequência cardíaca dos pacientes 1 e 2 coletadas no início, meio (25 minutos) e final de uma sessão realizada na décima semana do período experimental.



Uma das dificuldades para prescrever a atividade física às pessoas com a DA foi identificar a intensidade do exercício realizado. No presente estudo, com relação à frequência cardíaca, ao ser realizado o delta entre a coleta inicial (em repouso) e ao final dos 50 minutos de sessão, foi encontrado um aumento na frequência cardíaca do paciente 1 (40 bpm - 60%) e paciente 2 (14 bpm - 12%). A pressão arterial apresentada na figura 2 também teve aumento de 15,2% após a sessão para ambos.

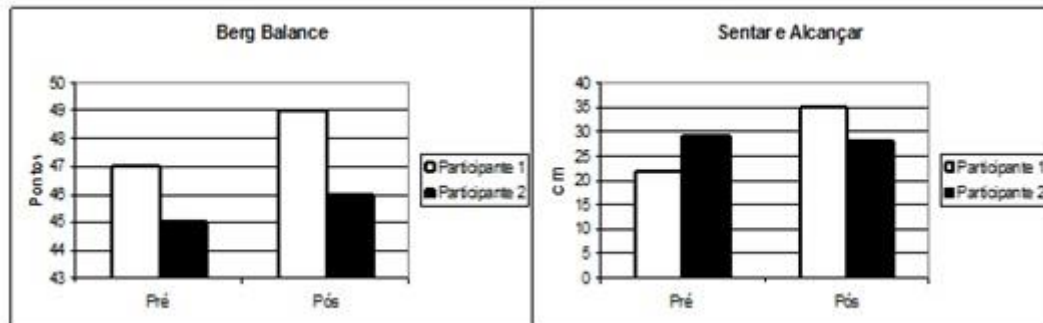
**Figura 2** - Pressão arterial e frequência cardíaca dos pacientes 1 e 2 coletadas no início, meio (25 minutos) e final de uma sessão realizada na décima semana do período experimental.



#### Resultados do exercício crônico

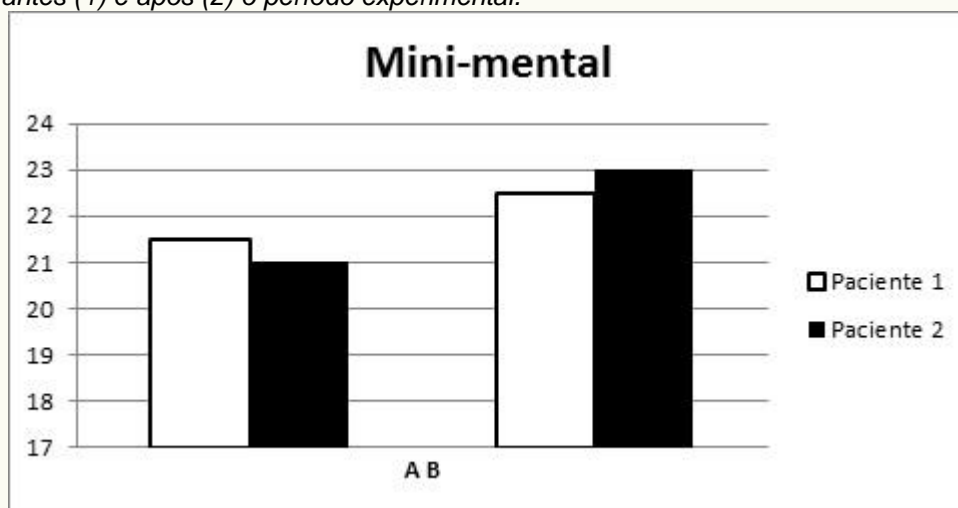
As avaliações Berg Balance e sentar e alcançar estão apresentadas na figura 2 e envolveram coletas realizadas antes e após 4 meses de treinamento. O teste Berg Balance, muito utilizado para avaliação de alguns fatores, particularmente o equilíbrio, conforme pode ser notado na figura, apresentou suave aumento de 4,1% nos resultados do participante 1 e 2,2% no valores da participante 2. Com relação ao teste de sentar e alcançar, utilizado para avaliar a flexibilidade, foi encontrado aumento nos valores de 37,1% no participante 1 e redução de 3,6% no paciente 2.

**Figura 3** - Resultados das avaliações Berg Balance (equilíbrio) e Sentar e alcançar (flexibilidade) dos pacientes 1 e 2 nas coletas antes (Pré) e após (Pós) o período experimental.



O teste cognitivo minimalista revelou um sutil aumento em ambos os pacientes de 0,5 ponto para o sujeito do gênero masculino e 0,5 ponto para a participante 2 (8,5%).

**Figura 4 - Resultados do questionário Mini Mental aplicado aos pacientes 1 e 2 nas coletas antes (1) e após (2) o período experimental.**



No início do programa foram coletadas a massa e estatura corporais para o cálculo do IMC (índice de massa corpórea) dos participantes (tabela I). O resultado do participante 1 foi de 24,1 kg/m<sup>2</sup> peso ideal de acordo com a tabela de IMC, o mesmo foi feito com o participante 2, o IMC foi de 20 kg/m<sup>2</sup>. No final do período experimental o IMC do participante 1 se manteve enquanto os valores do participante 2 reduziram para 19,1 kg/m<sup>2</sup>.

## Discussão

A prática de atividade física orientada é recomendada para promover a saúde da população [8,9]. Todavia, alguns quadros patológicos necessitam de estudos que possam comprovar a eficiência e aprimorar as características para elaboração deste programa. Com esse intuito, o presente estudo foi elaborado visando avaliar os efeitos de um programa de atividade física em dois sujeitos de gêneros diferentes.

Para elaboração de programa de atividades físicas é necessário determinar a intensidade, frequência, duração, tipo e progressão adequados para obter os benefícios desejados. O envelhecimento aumenta o risco para o desenvolvimento da DA, juntamente com o risco aumentado para demais patologias como cardiovasculares, metabólicas, pulmonares ou neoplasias [19]. Portanto, a prescrição de exercícios para esta população deve ser muito cuidadosa, em intensidade que reduza os riscos.

No presente estudo, a intensidade do exercício foi aferida pela frequência cardíaca, sendo considerada predominantemente leve a moderada. Poucos estudos investigaram especificamente a intensidade do exercício físico para pessoas com a DA. Em revisão da literatura, Yu e Kolanowski [20] apresentaram que a intensidade do exercício deve ser moderada, predominantemente em torno de 65% da frequência cardíaca máxima. Além disso, a pressão arterial média teve aumento de 2 mmHg durante a prática. Esse aumento é esperado, porém, em situações de comorbidades, este aumento da pressão arterial pode elevar o risco cardiovascular sendo necessário diminuir a intensidade do exercício [21].

Nos resultados relacionados aos aspectos físicos e motores, houve melhora sutil no teste de flexibilidade de ambos os pacientes, conforme pode ser observado na figura 2. Tal melhora é muito interessante ao idoso, pois o envelhecimento é promotor de aumento da cartilagem e tecidos, tendência à perda da elasticidade e determinadas patologias como a artrite que podem reduzir a amplitude articular [22].

Relacionado ao teste de equilíbrio (Berg Balance) houve sutil aumento no participante 1, demonstrando uma possível melhora no equilíbrio (figura 2). A incidência de queda pode ser correlacionada com a idade de forma que idosos têm um risco grande de queda, evento que pode trazer complicações graves, até mesmo serem fatais [23]. Kato-Narito *et al.* [24] apresentaram que a progressão da DA é associada a um declínio no equilíbrio, porém não está associado ao maior número de quedas. Desta forma, a manutenção da capacidade de equilíbrio é adequada para evitar demais prejuízos.

O minimental, teste cognitivo realizado no presente estudo, é um questionário utilizado para exames de demências e prejuízos cognitivos apresentado por Folstein *et al.* em 1975 [17], utilizado nas práticas clínicas e em pesquisas científicas.

No presente estudo, os participantes do projeto tiveram ligeiro aumento no minimental conforme apresentado na figura 3. Um interessante estudo realizado por Winchester *et al.* [25] demonstrou que, após um ano, a média de um grupo controle de pessoas com DA diminuiu significativamente (diferença de 3,4), enquanto pessoas com DA que realizaram atividade física aeróbia apresentaram estabilização do resultado do minimental. Resultado semelhante foi encontrado também por Hernandez *et al.* [26] que demonstraram que a participação em projeto de atividade física estabilizou a perda cognitiva de idosos com DA.

Estudos em modelos animais vêm apresentando resultados semelhantes em situações que oferecem aos animais estímulos cognitivos e físicos. Animais mantidos em ambiente enriquecido, no qual existem estímulos cognitivos, físicos e sociais apresentaram melhor resposta em testes cognitivos que pode ser explicada por maior neurogênese no giro denteado, aumento de fatores de crescimento como o fator neurotrófico derivado do encéfalo e o fator de crescimento semelhante à insulina, aumento de fluxo sanguíneo, melhora no metabolismo da glicose e ação de neurotransmissores [27-31]. Em modelos animais da DA, a manutenção em ambiente enriquecido retarda alguns processos amenizando os prejuízos cognitivos [32]. Estes resultados em modelos animais contribuem na compreensão dos mecanismos que podem explicar a manutenção ou melhoria da resposta cognitiva em pessoas com a Doença de Alzheimer em programas de atividade física.

## Conclusão

O presente estudo verificou os efeitos de um programa de atividade física em pessoas com Doença de Alzheimer na forma de um relato de caso. Através dos resultados obtidos conclui-se que o programa de intervenção com atividades físicas pode apresentar resultados satisfatórios levando em consideração o fato dos participantes adquirirem melhora ou manutenção das funções após o período experimental nos aspectos cognitivos e físicos.

A limitação de ser um relato de caso não permite extrapolar estes resultados a toda população com a DA leve, mas permite encontrar indícios de benefício a serem comprovados por futuros estudos, realizados com o número maior de participantes que poderão contribuir para reforçar estes achados e esclarecer, ainda mais, como promover um tratamento não farmacológico para pessoas com a DA.

## Referências

1. Papaléo Netto. O Estudo da velhice no século XX: histórico, definição do campo e termos básicos. In: Freitas EV et al., eds. Tratado de geriatria e gerontologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002.
2. Glorioso C, Sibille E. Between destiny and disease: genetics and molecular pathways of human central nervous system aging. *Prog Neurobiol* 2011;93(2):165-81.
3. Small DH, Cappai R. Alois Alzheimer and Alzheimer's disease: a centennial perspective. *J Neurochem* 2006;99(3):708-10.
4. Bare GB, Smeltzer CS. Enfermagem médico-cirúrgica, 10 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005.
5. Šerý O, Povová J, Míšek I, Pešák L, Janout V. Molecular mechanisms of neuropathological changes in Alzheimer's disease: a review. *Folia Neuropathol* 2013;51(1):1-9.
6. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's & Dementia* 2013;9(1):63-75.
7. Kiraly MA, Kiraly SJ. The effect of exercise on hippocampal integrity: Review of recent research. *Int J Psychiatry Méd* 2005;35(1):75-89.
8. Larson EB, Wang L. Exercise, aging, and Alzheimer disease. *Alzheimer Disease & Associated Disorders* 2004;18(2):54-6.
9. Park CR. Cognitive effects of insulin in the CNS. *Neurosci Biobehav Rev* 2001;25:311-23.

10. Zhao WQ, Alkon DC. Roles of the brain insulin receptor in spatial learning. In 22nd EWCBR Meeting, March 2002, ARC 1800, France.
11. Cassilhas RC, Lee KS, Fernandes J, Oliveira MG, Tufik S, Meeusen R, Mello MT. Spatial memory is improved by aerobic and resistance exercise through divergent molecular mechanisms. *Neuroscience* 2012;27(202):309-17.
12. American College of Sports Medicine. Manual do ACSM para avaliação da aptidão física relacionada à saúde. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006.
13. Andrade LP. Funções cognitivas frontais e controle postural na doença de Alzheimer: efeitos do programa de intervenção motora com tarefa dupla [Dissertação]. Rio Claro: UNESP; 2011.
14. Garuffi M, Gobbi S, Hernandez SSS, Vital TM, Stein AM, Pedroso RV, et al. Atividade física para promoção da saúde de idosos com doença de Alzheimer e seus cuidadores. *Revista Brasileira de Atividade Física & Saúde* 2012;16(1):80-3.
15. Machado AF, Abad CCC. Manual de Avaliação Física. 2a.ed. São Paulo: Ícone; 2012.
16. Sheridan PL, Hausdorff JM. The role of higher-level cognitive function in gait: executive dysfunction contributes to fall risk in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007;24(2):125.
17. Folstein MF, Folstein SE, Mchugh PR. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psych Res* 1975;2(3):189-98.
18. Berg K. Measuring balance in the elderly: preliminary development of an instrument. *Physiotherapy Canada* 1989;41(6):304-11.
19. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. DSM-IV-TR. 4th ed. Washington, DC; 2000.
20. Yu F, Kolanowski A. Facilitating aerobic exercise training in older adults with Alzheimer's disease. *Geriatric Nursing* 2009;30(4):250-59.
21. Powers SK, Howley ET. *Fisiologia do exercício: teoria e aplicação ao condicionamento e ao desempenho*. 3. ed. São Paulo: Manole; 2000.
22. Dantas EHM, Pereira SAM, Aragão JC, Ota AH. A preponderância da diminuição da mobilidade articular ou da elasticidade muscular na perda da flexibilidade no envelhecimento. *Fit Perf J* 2002;1(3):12-20.
23. Perracini MR, Ramos LR. Fatores associados a quedas em uma coorte de idosos residentes na comunidade. *Rev Saúde Pública* 2002;36(6):709-16.
24. Kato-Narita EM, Nitrini R, Radanovic M. Assessment of balance in mild and moderate stages of Alzheimer's disease: implications on falls and functional capacity. *Arq Neuro-Psiquiatr* 2011;69:202-07.
25. Winchester J, Dick MB, Gillen D, Reed B, Miller B, Tinklenberg J, et al. Walking stabilizes cognitive functioning in Alzheimer's disease (AD) across one year. *Arch Gerontol Geriatr* 2013;56(1):96-103.
26. Hernandez SSS, Coelho FGM, Gobbi S, Stella F. Efeitos de um programa de atividade física nas funções cognitivas, equilíbrio e risco de quedas em idosos com demência de Alzheimer. *Rev Bras Fisioter* 2010;14(1):68-74.
27. Van Praag H, Kempermann G, Gage FH. Neural consequences of environmental enrichment. *Nature Reviews Neuroscience* 2000;1(3):191-8.
28. Del Arco A, Segovia G, Canales JJ, Garrido P, de Blas M, García-Verdugo JM et al. Environmental enrichment reduces the function of D1 dopamine receptors in the prefrontal cortex of the rat. *J Neural Transm* 2007;114(1):43-8.
29. Kempermann G, Kuhn HG, Gage FH. More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature* 1997;386(6624):493-5.
30. Bruel-Jungerman E, Laroche S, Rampon C. New neurons in the dentate gyrus are involved in the expression of enhanced long-term memory following environmental enrichment. *Eur J Neurosci* 2005;21(2):513-21.
31. Segovia G, Del Arco A, De Blas M, Garrido P, Mora F. Effects of an enriched environment on the release of dopamine in the prefrontal cortex produced by stress and on working memory during aging in the awake rat. *Behav Brain Res* 2008;187:304-11.
32. Arendash GW, Garcia MF, Costa DA, Cracchiolo JR, Wefes IM, Potter H. Environmental enrichment improves cognition in aged Alzheimer's transgenic mice despite stable  $\beta$ -amyloid deposition. *Neuroreport* 2004;15(11):1751-4.