

## ВИСОКОРИЗИЧНИ НОВОРОДЕНИ И ПЕРВАЗИВНИ РАЗВОЈНИ НАРУШУВАЊА

Валентина Дуковска<sup>1</sup>, Филип Дума<sup>1</sup>, Наталија Ангелкова<sup>1</sup>, Весна Аврамовска<sup>1</sup>, Татјана Зорчец<sup>2</sup>, Аспазиа Софијанова<sup>3</sup>, Соња Бојаџиева<sup>4</sup>, Ана Попоска<sup>5</sup>, Анастасија Спасовска<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Универзитетска клиника за децки болести, Оддел за неврологија, Скопје, Република Македонија

<sup>2</sup> Универзитетска клиника за децки болести, Оддел за психологија, Скопје, Република Македонија

<sup>3</sup> Универзитетска клиника за децки болести, Оддел за интензивна нега и шераија, Скопје, Република Македонија

<sup>4</sup> Универзитетска клиника за децки болести, Оддел за гастроентерохијатологија, Скопје, Република Македонија

<sup>5</sup> Завод за слух, говор и глас, Скопје, Република Македонија

<sup>6</sup> Универзитетска клиника за урологија, Скопје, Република Македонија

### Изводок

**Цитирање:** Дуковска В, Дума Ф, Ангелкова Н и сор. Високоризични новородени и первазивни развојни нарушувања. *Arch J Здравје* 2017; 9 (1):11-17

**Клучни зборови:** високоризични деца; аутистичен спектар; рана дијагностика; развојни тестови; рана интервенција;

**\*Кореспонденција:** др Валентина Дуковска. Универзитетска клиника за детски болести, Скопје, Република Македонија. E-mail: drvalentinadukovska@yahoo.com

**Примено:** 3-фев-2017; **Ревидирано:** 31-мар-2017; **Прифатено:** 25-апр-2017; **Објавено:** 30-мај-2017

**Печатарски права:** © 2016 Валентина Дуковска. Оваа статија е со отворен пристап дистрибуирана под условите на Нелокализирана лиценца, која овозможува неограничена употреба, дистрибуција и репродукција на било кој медиум, доколку се цитираат оригиналните автор(и) и изворот.

**Конкурентски интереси:** Авторот изјавува дека нема конкурентски интереси.

Цел на трудот: Анализа на развојните способности кај високоризичните новородени со акцент на ризикот, раниот скрининг и раната дијагностика на нарушувањата од аутистичниот спектар (ASD). Материјал и методи: Во периодот од јануари 2013 година до декември 2015 година, 612 високоризични деца поминале низ Невролошко-развојната амбуланта при Универзитетската клиника за детски болести во Скопје. Извршена е проценка на развојните способности на секое дете со примена на развојниот тест, Griffiths developmental scales како и примена на M-CHAT (Modified Checklist for Autism in Toddlers) во скринирањето на деца на возраст од 16 до 30 месеци при сомение за аутистичен спектар на нарушувања. Резултати: Кај 4,4% од децата констатирани се отстапувања во социјалниот развој и говорот, отстапувања во полето на социјализација и симптоми за ASD. Децата се на средна возраст од 23 месеци. Сите деца се со уреден невролошки статус. На развојните тестови, Griffiths developmental scales, покажуваат уреден развој на крупна моторика и уреден развој на фина моторика. Развојниот коефициент во областа на социјалниот развој изнесува 64%, а во областа на говорот 44%. Четири деца покажуваат јасни знаци за дисфункција на сензорната интеграција. 3,3% од децата со елементи на ASD се од вештачко оплодување -IVF, близначка бременост и предвремено породување. Заклучок: Целта на развојното следење и развојната дијагностика треба да биде утврдување на ризикот, како и навремено откривање на симптомите за ASD кај високо ризичните деца, особено кај недоносените и близнаците.

### CLINICAL SCIENCE

## HIGH-RISK NEWBORNS AND PERVASIVE DEVELOPMENTAL DISORDERS

Valentina Dukovska<sup>1</sup>, Filip Duma<sup>1</sup>, Natalija Angelkova<sup>1</sup>, Vesna Avramovska<sup>1</sup>, Tatjana Zorcec<sup>2</sup>, Aspazija Sofijanovska<sup>3</sup>, Sonja Bojadzieva<sup>4</sup>, Ana Poposka<sup>5</sup>, Anastazija Spasovska<sup>6</sup>

<sup>1</sup> University Clinic for children's diseases, Department for neurology, Skopje, Republic of Macedonia

<sup>2</sup> University Clinic for children's diseases, Department for psychophysiology, Skopje, Republic of Macedonia

<sup>3</sup> University Clinic for children's diseases, Intensive care unit, Skopje, Republic of Macedonia

<sup>4</sup> University Clinic for children's diseases, Department for gastroenterohepatology, Skopje, Republic of Macedonia

<sup>5</sup> Institute for Hearing, Speech and Voice, Skopje, Republic of Macedonia

<sup>6</sup> University Clinic for urology, Skopje, Republic of Macedonia

### Abstract

**Citation:** Dukovska V, Duma F, Angelkova N. et al. High-risk newborns and pervasive developmental disorders. *Arch Pub Health* 2017; 9(1): 11-17 [Macedonian]

**Key words:** high-risk infants; autistic spectrum; early diagnostics; developmental tests; early intervention;

**\*Correspondence:** Dr Valentina Dukovska, University Clinic for children's diseases, Skopje, Republic of Macedonia. e-mail: drvalentinadukovska@yahoo.com

**Received:** 3-Feb-2017; **Revised:** 31-Mar-2017; **Accepted:** 25-Apr-2017; **Published:** 30-May-2017

**Copyright:** © 2017 Valentina Dukovska This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited.

**Competing Interests:** The author have declared that no competing interests

Aim of the paper: Analysis of developmental abilities in high-risk infants, with an emphasis on risk, early screening and early diagnosis of disorders of the autistic spectrum (ASD). Materials and methods: Between January 2013 and December 2015, a total number of 612 high - risk infants, were followed as outpatients at the Clinic for neurology and development. We used Griffiths developmental scales for assessment of developmental abilities and M-CHAT (Modified Checklist for Autism in Toddlers) when there was a suspicion for ASD. Results: In 4,4% of the children disorder in the field of socialization, social development and speech, as well as symptoms of ASD were found. The median age of the infants during examination was 23 months. Each child had a normal neurological status. Using the developmental tests, Griffiths developmental scales, the examined children, showed normal development of gross motor skill and normal development of fine motor skills. The developmental coefficient in the area of social development was 64%, and 44% in the area of speech. Four children showed clear signs of sensory integration dysfunction. 3,3% of children with symptoms of ASD were conceived with IVF, were twins and were preemies. Conclusion: The goal of developmental follow-up and developmental diagnostics should be establishing the risk and symptoms of ASD in high - risk children, especially in premature infants and twins.

## Вовед

Во последните години се забележува зголемување на бројот на преживевани високоризични новородени, особено на предвремено родени, што се должи на техничко-технолошкиот напредок, напредокот на медицината и подобриот квалитет во работењето на единиците за неонатална интензивна терапија. Но, ова секогаш не е придружено со намалување на процентот на краткотрајните и долготрајните невротрофични нарушувања. Сè уште постои значаен ризик од појава на невросензорни нарушувања - церебрална парализа, ретинопатија, глувост, како и развојни когнитивни нарушувања<sup>1,2,3</sup>. Според одредени студии, 50% од недоносените имаат проблеми со вниманието и однесувањето и имаат потреба од стручна помош<sup>4,5</sup>.

Ниската родилна тежина и гестациската возраст се идентификувани во неколку студии, како важни фактори на ризик за нарушувања во социјалната интеракција, комуникација и однесување, како и за психолошки нарушувања<sup>6,7</sup>. За време на детството и адолесценцијата, ниската родилна тежина на децата ги изложува на поголеми проблеми во однесувањето отколку нивните врсници, како и на тешкотии во вниманието и хиперактивност, и тешкотии со социјалната интеграција, вклучувајќи прекумерна срамежливост, повлечено однесување и сиромашни социјални вештини кои се, исто така, опишани. Искуството од клиничкото следење на недоносените посочува дека подгрупа од овие деца покажуваат јасно атипични карактеристики во однесувањето, од кои многу се слични на оние кои обично се јавуваат кај децата со аутистичен спектар на нарушувања<sup>8</sup>. И покрај овие извештаи на атипичен психосоцијален развој кај децата со ниска родилна тежина и предвремено раѓање, преваленцијата на аутистичниот спектар на нарушувања кај оваа популација, сè уште не е систематски истражена.

Метаанализа на седум ретроспективни епидемиолошки студии, спроведени на пет различни географски локации, ги наведуваат следниве фактори како ризик за нарушувањата од аутистичниот спектар на нарушувања: ниската родилна тежина, гестациската возраст на раѓање, родилната асфиксија и возраста на мајката (> 35 години)<sup>9</sup>. Во врска со гестациската возраст постојат податоци дека квалитативните и квантитативните карактеристики на ASD може да зависат од гестациската возраст. Во студијата на Movsas and Paneth, 2012, се вели дека кај децата родени под 34. гестациска недела најголемите отстапувања се во областа на социјалната интеракција и присуство на аутистични елементи на однесување, за децата родени помеѓу 34. и 36. гестациска недела, постои подеднаков ризик за отстапување во сите развојни области<sup>10</sup>. Две проспективни студии<sup>11,12</sup>, испитуваат возрасни, родени како предвремени новородени, за ASD, и ги споредуваат со термински новородени. 8% од предвремено родените се со ASD наспроти ниту еден кај терминските родени.

Во ретроспективна студија спроведена во болницата Кајсер во Северна Калифорнија се истакнува дека децата кои се изложени на компликации непосредно после или во текот на раѓањето, вклучувајќи ја перинаталната асфиксија и прееклампсијата, се со поголем ризик за појава на ASD, - ризикот за појава на ASD бил за 10% поголем отколку кај децата без компликации<sup>13</sup>.

Аутистичниот спектар на нарушувања сè повеќе се смета за јавно здравствен проблем од голема важност<sup>14,15</sup>. Голем напредок е направен во областа на раното откривање на знаци на ASD и потврдени скрининг алатки, за да се изврши ран и точен скрининг кај високоризичните бебиња, за да се продолжи со специфично тестирање за аутизам и да се започне со решавање на проблемот.

Овие ретроспективни и проспективни студии кои даваат податоци за поврзаноста на високоризичните новородени, предвременото породување, односно гестациската возраст и родилната тежина со ASD, ја даваат основата за поголеми студии за истражување, како и за нашата пилот студија.

Целта на трудот е да се изврши анализа на развојните способности на децата со фактор на ризик од можна појава на пречки во психомоторниот развој, со цел да се дојде до заклучок за можниот ризик од појава на нарушувањата од аутистичниот спектар кај оваа популација и потребата од понатамошно развојно следење и доаѓање до заклучок за дијагнозата и можниот третман.

## Материјал и методи

Популацијата која е опфатена во истражувањето го задоволува вклучувачкиот фактор, а тоа е - високоризично дете. Примерокот е пригоден примерок и се состои од 612 високоризични деца кои од јануари 2013 година до декември 2015 година се обратиле до Невролошко-развојната амбуланта при Универзитетската клиника за детски болести.

Во истражувањето се користени техниките на тестирање и анализа на документација. За проценка на развојните способности е користен развојниот тест, Griffiths developmental scales како и примена на M-CHAT (Modified Checklist for Autism in Toddlers) во скринирањето на деца на возраст од 16 до 30 месеци при сомнение за аутистичен спектар на нарушувања.

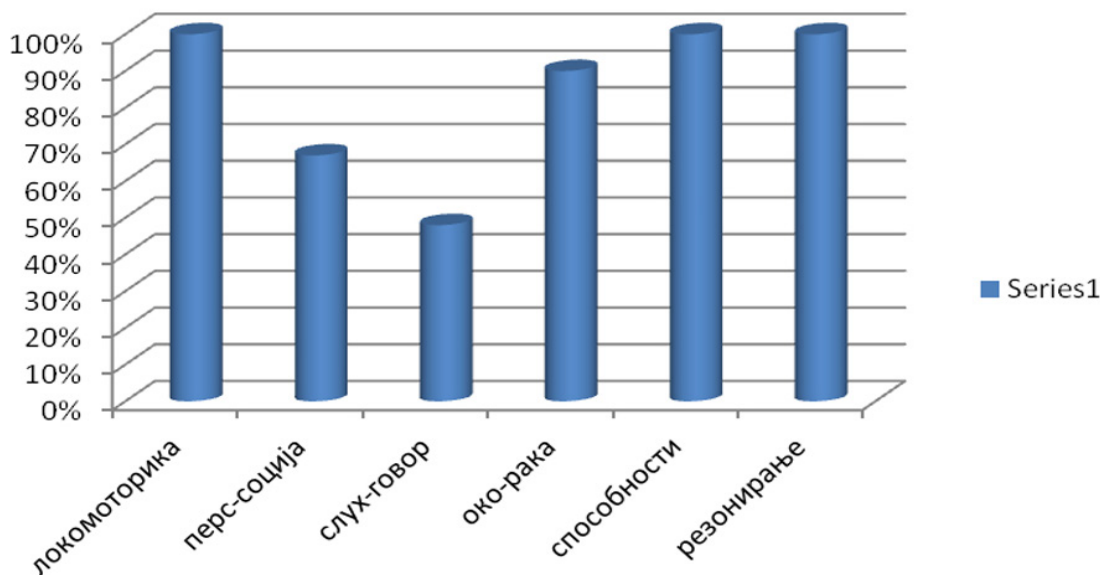
На секое дете му е даден мултидисциплинарен пристап на Клиниката: добро земена невроразвојна анамнеза за пренаталниот, перинаталниот и раниот постнатален период, физикален педијатриски преглед, невролошки преглед и проверка на состојбата

на слухот што е од огромно диференцијално дијагностичко значење. Спроведувањето на генетска проценка - кариотип и генетика за X-фрагилен хромозом исто така е дел од испитувањата кои имаат диференцијално дијагностичко значење. Понатаму кај децата се прави ЕЕГ и магнетна резонанца на мозок.

Од особено значење е развојната проценка кај секое дете. Со развојната проценка според Griffiths developmental scales се добива објективен увид во одделните развојни области - локомоторика, персонално-социјални односи, слух-говор, око-рака координација, способности и практично резонирање. Честопати можеме да дојдеме до заклучок дека всушност станува збор за отстапување во менталните способности. Наредниот чекор е употреба на M-CHAT (Modified Checklist for Autism in Toddlers) во скринирањето на деца на возраст од 16 до 30 месеци при сомение за аутистичен спектар на нарушувања.

## Резултати

Од анализираните високо ризични деца 4,4% покажуваат отстапувања во полето на социјализација, однесување и говор и симптоми за ASD. Децата на првиот преглед биле со средна возраст од 23 месеци. Невролошкиот статус кај сите деца е со уреден наод. Резултатите од развојните тестови, Griffiths developmental scales, прикажани на графикон 1. покажуваат уреден развој на крупна моторика и уреден развој на фина моторика. Развојниот супкоефициент во областа на социјалниот развој изнесува 64%, што е на ниво на лесно отстапување, а во областа на говорот 44%, што е исто така на ниво на лесно отстапување, според критериумите за категоризација на развојните коефициенти според Griffiths<sup>16</sup>.



Графикон 1. Графички приказ на развојните способности според Griffiths developmental scales

Од децата со симптоми за ASD, 3,3% се од IVF, близначка бременост и предвремено породување.

Со примена на SPD, - symptom checklist for infants and toddlers, кај четири деца дојдовме до заклучок за јасни знаци за дисфункција на сензорната интеграција, што не насочува кон друг пристап во однос на третманот.

### Дискусија

Истражувањата кои како предиспонирачки фактори за појава на ASD ги наведуваат, ниската родилна тежина, екстремната недоносеност, интраутерините инфекции, за механизмот на делување велат дека оштетувањата во пределот на церебелумот се силно асоцирани со појавата на ASD<sup>17</sup>. Истражувањата покажуваат дека недоносените кои имаат оштетување на белата мозочна маса имаат трипати зголемен ризик од појава на аутистичен спектар на нарушувања во споредба со недоносените кои немаат мозочно оштетување<sup>18</sup>.

Две студии, една во САД<sup>19</sup>, и една во Британија<sup>20</sup>, наоѓаат висока поврзаност помеѓу аутистичниот спектар на

нарушувања и близнаците. Ризикот за аутизам кај идентичните близнаци бил за 12-14 пати поголем, отколку во општата популација, а кај неидентичните близнаци процентот бил поголем за 4 пати. Но сè уште нема доволен број на студии, со што со сигурност би се потврдил овој податок. Појавата на ASD кај едниот близнак, незначе дека ќе се појави и кај другиот<sup>20</sup>.

Истражувачите пронајдоа силна врска помеѓу предвременото раѓање и ризикот од ASD и недостаток на внимание и хиперактивност - АДХД, но исто така од друга страна истакнуваат дека ризикот за појава на ASD и АДХД, како и ризикот од појава на други проблеми кои се тесно поврзани со оваа група на високоризични новородени, како што се, (тешка ментална ретардација, проблеми со учењето), може да биде поврзан и со други фактори кои членовите на семејството ги споделуваат. Една голема студија за предвремено раѓање, сугерира дека само еден дел од претходно наведените ризици се резултат на самото предвремено раѓање. Студијата го потврдува големиот ризик и грижа на општество-



то за предвременото раѓање и потребата за воведување услуги за намалување на инциденцијата на предвремено раѓање. Водечкиот автор Brain D'Onofrio, вонреден професор на Одделот за психолошка и експертска наука на Универзитетот во Индијана Блумингтон, истакнува дека е голема потребата услугите на раната интервенција, како во дијагностички така и во рехабилитациони аспекти треба да се прошират на браќата и сестрите, односно на целото семејство каде има случај на предвремено раѓање<sup>21</sup>. Студијата „Предвременно раѓање, морталитет и морбидитет“, вклучува истражувачи од Каролинскиот институт во Стокхолм, Шведска. Ова е најголемата студија базирана на 3.3 милиони предвременно родени деца во Шведска, помеѓу 1973 и 2008 година. Користејќи го пристапот на браќа – сестри споредба, и опфаќајќи широк дијапазон на предвремни гестациски возрасти, ја испитува поврзаноста меѓу предвременото раѓање и морталитетот, менталното функционирање, образовните резултати и социјалното функционирање<sup>22</sup>. Студијата го потврдува ризикот кај предвременото раѓање како и претходните студии, но користејќи нов пристап: наместо споредба недоносени и доносени врши споредба на недоносени и нивните доносени браќа и сестри, што фрла едно ново светло врз проблемот. Големiot број опфатени деца создава услови да се донесуваат сериозни заклучоци за ретки состојби, како што се 25.-30. гестациска недела, ASD и шизофренија. Користејќи го новиот пристап студијата настојува да разграничи, што е многу тешко, што се должи на влијанието на условите во семејството а што е резултат на самото предвременно породување. Браќата и сестрите со предвременно роденото дете имаат исти мајка и татко, ист социо-економски статус, исти генетски фактори.

Студијата објавена во Journal of Pediatrics во 2014, покажува силна поврзаност меѓу аутистичниот спек-

тар на нарушувања и екстремно предвременото раѓање, под 27 гестациски недели. Студијата заклучува дека намалувањето на гестациските недели го зголемува ризикот од појава на аутистичниот спектар на нарушувања<sup>23</sup>.

Во нашето истражување 4,4% од анализираниите високоризични деца покажуваат отстапувања во полето на социјализацијата, однесувањето и говорот и симптоми за ASD. 3,3% се од IVF, близначка бременост и предвременно породување.

Во студијата на Kuzniewicz MW, Wi S и Qian Y, преваленцијата за ASD кај предвременно родените пред 37. гестациска недела е 1.78%, кај децата над 37. гестациска недела е 1.22%<sup>23</sup>.

Ризикот за појава на ASD и АДХД кај предвременно родените деца, останува ист и кај двете користени методи, споредба на недоносени и доносени и споредба на недоносени и нивните доносени браќа и сестри. Во другите области, како што се тешки ментални нарушувања, како тешка ментална ретардација и биполарно растројство, поврзаноста значително се намалува во студиите каде е користен методот на споредба на предвременно родени деца и нивните браќа и сестри. Ова значи дека ризикот не е во предвременото раѓање туку во други фактори кои ги делат браќата и сестрите<sup>22</sup>.

Кога ќе се погледнат раните ризик фактори, може да се прогнозира не само еден проблем туку можното настанување на повеќе проблеми кои имаат далекусежни импликации. Ваквите студии се сè повеќе значајни, бидејќи секојдневно се зголемува бројот на предвременно родените деца.

Врз основа на изнесените резултати се истакнува дека дел од раната интервенција е спроведувањето на ран скрининг за знаци на ASD кај високоризичните новородени и тестирање за аутизам кај оние кај кои е позитивен скринингот<sup>24,25</sup>.

## Заклучок

Резултатите кои ги добивме и покажуваат отстапувања во социјално-емоционалниот развој и говорот, како и постоење на знаци на ASD, ја истакнуваат важноста на развојното следење и развојната дијагностика, како и раниот скрининг за ASD кај високоризичните деца, како надополнување на досегашното насочување кон невромоторните и когнитивните проблеми. Раната дијагностика ќе овозможи рано и правилно менаџирање на раната интервенција и раниот третман, кои се значајни за подобрување на психомоторниот развој кај децата со ASD и нивнат социјализација.

Како во светски рамки така и кај нас се истакна потребата од понатамошни анализи со цел утврдување на ризикот од појава на ASD кај високоризичните деца, особено кај недоносените и близнаците.

## Референци:

1. Msall ME. The limits of viability and the uncertainty of neuroprotection: challenges in optimizing outcomes in extreme prematurity. *Pediatrics* 2007;119 (1):158– 160.
2. Tommiska V, Heinonen K, Lehtonen L, et al. No improvement in outcome of nationwide extremely low birth weight infant populations between 1996–1997 and 1999–2000. *Pediatrics* 2007;119 (1):29– 36.
3. DeMauro SB, D'Agostino JA, Bann C, et al. Developmental outcomes of very preterm infants with tracheostomies. *J Pediatr* 2014; 164(6):1303-10.
4. Anderson PJ, Doyle LW. Executive functioning in school-aged children who were born very preterm or with extremely low birth weight in the 1990s. *Pediatrics* 2004;114 (1):50– 57.
5. Msall ME. Supporting vulnerable preschool children: connecting the dots before kindergarten. *Pediatrics* 2004;114 (4):1086.
6. Wahlbeck K, Osmond C, Forsen T, et al. Associations between childhood living circumstances and schizophrenia: a population-based cohort study. *Acta Psychiatr Scand* 200;104 (5):356– 360.
7. Saigal S, Pinelli J, Hoult L, et al. Psychopathology and social competencies of adolescents who were extremely low birth weight. *Pediatrics* 2003;111:969– 975.
8. Catherine L, Haim B, Nancy RS, et al. Positive screening for autism in ex-preterm infants: prevalence and risk factors. *Pediatrics*. 2008; April, 121(4):758-765.
9. Kolevzon A, Gross R, Reichenberg A. Prenatal and perinatal risk factors for autism: a review and integration of findings. *Arch Pediat Adolesc Med* 2007; 161, 326–333 Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17404128> (пристапено на 11.02.2017).
10. Movsas TZ, Paneth N. The effect of gestational age on symptom severity in children with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord* 2012; 42, 2431–2439 Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22422339> (пристапено на 04.02.2017).
11. Romero R, Espinoza J, Goncalves LF, et al. Inflammation in preterm and term labour and delivery. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006;11: 317–326. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16839830> (пристапено на 04.02.2017).
12. Meyer U, Yee BK., Feldon J. The neurodevelopmental impact of prenatal infections at different times of pregnancy: the earlier the worse. *Neuroscientist* 2007;13, 241–256.
13. Getahun D, Fassett M, Peltier M, et al. Association of perinatal risk factors with autism spectrum disorder. *American Journal of Perinatology* 2017; Available from: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0036-1597624> (пристапено 11.02.2017)

14. Kuehn BM. CDC: autism spectrum disorders common. *JAMA* 2007;297(9):940.
15. Leslie DL, Martin A. Health care expenditures associated with autism spectrum disorders. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161 (4):350– 355.
16. Ivens J, Martin N. A common metric for the Griffiths scales. Available from: <http://adc.bmj.com/content/archdischild/87/2/109.full.pdf> (пристапено 03.04.2017).
17. Autism speaks. Prematurity & Autism. Available from: <https://www.autismspeaks.org/blog/2012/08/10/prematurity-autism> (пристапено 10.08.2012).
18. Geggel L. Brain damage in premature newborns may raise risk for autism. *SPECTRUM* 2013. Available from: <https://spectrumnews.org/news/brain-damage-in-premature-newborns-may-raise-risk-for-autism/> (пристапено на 05.02.2017).
19. Greenberg D, Hodge ES, Sowinski j and Nicoll D. Excess of twins among affected sibling pairs with autism: implications for the etiology of autism . *The american journal of human genetics* 2001;69(5):1062-1067.
20. Betancur C, Leboyer M and Gillberg Ch. Increased rate of twins among affected sibling pairs with autism. *The american journal of human genetics* 2002; 70(5):1381-1383.
21. D’Onofrio B. Preterm Birth and Mortality and Morbidity. *JAMA Psychiatry* 2013; Available from: <http://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/1743009> (пристапено 11.02.2017).
22. Indiana University. Study shines new light on consequences of preterm births. *Science Daily* 2013. Available from: <https://www.sciencedaily.com/releases/2013/09/130925185425.htm> (пристапено 11.02.2017).
23. Kuzniewicz MW, Wi S, Qian Y, et al. Prevalence and neonatal factors associated with autism spectrum disorders in preterm infants. *J Pediatr* 2014;164(1):20-5.
24. Prior M, Roberts J. Early Intervention for Children with Autism Spectrum Disorders: Guidelines for Good Practice. *Brain Res.* 2011;1380:229-39.
25. Dawson G, Jones EJ, Merkle K, et al. Early behavioral intervention is associated with normalized brain activity in young children with autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012;51(11):1150-9.