

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.21.010

文章编号: 1005-8982 (2020) 21-0048-05

经颅磁刺激联合 ESDM 对孤独症患儿的 疗效分析 *

季倩倩, 仇爱珍, 李新建, 王敏, 巩甜甜, 武改
(徐州市儿童医院 康复科, 江苏 徐州 221003)

摘要:目的 探讨经颅磁刺激联合早期介入丹佛康复训练模式(ESDM)对孤独症患儿的治疗效果。**方法** 采用巢式病例对照研究法,以确诊孤独症为研究起点,以治疗6个月为研究终点,选取2016年1月—2018年6月徐州市儿童医院确诊并治疗的孤独症患者92例作为研究对象。分为常规康复组(常规康复训练治疗)和颅磁丹佛组(经颅磁刺激联合ESDM治疗),每组46例。对比分析常规康复组和颅磁丹佛组的韦氏儿童认知功能(WISC)评分、儿童孤独症症状(CARS)评分、孤独症行为(ABC)评分及临床疗效的差异。**结果** 治疗后常规康复组和颅磁丹佛组的WISC和ABC评分较治疗前提高($P < 0.05$),颅磁丹佛组升幅更大($P < 0.05$);治疗后常规康复组和颅磁丹佛组的CARS评分较治疗前降低($P < 0.05$),颅磁丹佛组降幅更大($P < 0.05$);颅磁丹佛组治疗有效率(84.78%)优于常规康复组(65.22%)($P < 0.05$)。**结论** 经颅磁刺激联合ESDM能更有效地改善孤独症症状,在小儿孤独症治疗中的临床价值确切。

关键词: 孤独症;经颅磁刺激;早期介入丹佛康复模式;治疗作用

中图分类号: R749.94

文献标识码: A

Therapeutic effect of transcranial magnetic stimulation combined with ESDM on children with autism*

Qian-qian Ji, Ai-zhen Qiu, Xin-jian Li, Min Wang, Tian-tian Gong, Gai Wu
(Department of Rehabilitation, Xuzhou Children's Hospital, Xuzhou, Jiangsu 221003, China)

Abstract: Objective To observe the therapeutic effect of transcranial magnetic stimulation combined with early intervention of Early Start Denver Model (ESDM) on autistic children. **Methods** Autistic children (diagnosed and treated in our hospital from January 2016 to June 2018) were divided into routine rehabilitation group (46 cases were given routine rehabilitation training) and cranial magnetic Denver group (46 cases were given transcranial magnetic stimulation combined with ESDM therapy), with nested case-control study (with diagnosis as the starting point and treatment for 6 months as the end point). The differences of WAIS score, CARS score, ABC score, and clinical efficacy between routine rehabilitation group and cranial magnetic Denver group were compared and analyzed. **Result** After treatment, WAIS score and ABC score showed that the routine rehabilitation group and cranial magnetic Denver group increased significantly ($P < 0.05$), but the cranial magnetic Denver group increased more significantly ($P < 0.05$); the CARS score showed that the conventional rehabilitation group and the cranial magnetic Denver group decreased significantly after treatment ($P < 0.05$), but the cranial magnetic Denver group decreased more significantly ($P < 0.05$); the treatment efficiency comparison showed that the efficacy rate in cranial magnetic Denver group (84.78%) was better than that the conventional rehabilitation group (65.22%) ($P < 0.05$). **Conclusion** Transcranial magnetic stimulation combined with ESDM therapy can effectively relieve the symptoms

收稿日期: 2020-05-02

* 基金项目: 江苏省妇幼健康科研项目 (No: F201355)

[通信作者] 仇爱珍, E-mail: 13775997106@163.com

of autism, and has definite clinical value in the treatment of childhood autism.

Keywords: autistic disorder; transcranial magnetic stimulation; early start Denver model; therapeutic effects

孤独症是一种神经发育性障碍疾病, 社交障碍、交流障碍、兴趣范围狭窄、重复刻板行为等是孤独症患儿常见的临床症状^[1]。据文献资料数据显示, 我国 2 ~ 5 岁儿童孤独症患病率略高于美国 (17.4% VS 16.8%)^[2-3]。小儿孤独症的发病原因尚未明确, 遗传因素与环境因素相互作用被认为是主要病因^[4]。近年研究显示, 早期维生素 D₃ 不足是小儿孤独症发生的危险因素之一, 故维生素 D₃ 补充已经作为孤独症临床治疗的常见手段, 且有文献表明大剂量维生素 D₃ 补充不仅对孤独症患儿核心症状有改善作用, 而且具有神经递质调节作用^[5-6]。同时亦有文献显示, 神经递质异常也是小儿孤独症发生的危险因素之一, 故以神经递质调节为目的的经颅磁刺激方案在小儿孤独症治疗中也得到应用^[7]。早期介入丹佛康复训练模式 (early start Denver model, ESDM) 是融合丹佛模式、关键节点训练及行为分析基础上的康复训练模式, 其基于孤独症临床特征进行针对性康复训练, 在改善社交障碍、交流障碍、兴趣范围狭窄、重复刻板行为等孤独症患儿核心症状上具有显著的效果^[8-9]。本研究基于经颅磁刺激联合 ESDM 在孤独症患儿治疗中效果, 探讨两者联合应用对孤独症患儿的治疗效果, 并分析两者联合在孤独症患儿治疗中的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月—2018 年 6 月徐州市儿童医院确诊并治疗的孤独症患儿 92 例作为研究对象。入选标准: ①符合美国精神障碍诊断手册 (DSM-5) 中孤独症诊断标准^[10]; ②年龄 2 ~ 5 岁, 于本院接受系统性治疗时间 ≥ 6 个月, 且基线资料完整; ③排除颅内活动性病变、既往颅脑损伤史、全身严重炎症性疾病及恶性肿瘤患儿。采用巢式病例对照研究法, 以确诊孤独症为研究起点, 以治疗 6 个月为研究终点。根据家属意愿将愿意接受经颅磁刺激联合 ESDM 疗法并符合入选标准的患儿纳入颅磁丹佛组; 在颅磁丹佛组患儿接受 6 个月治疗后, 选取近段时间与颅磁丹佛组基线资料 (年龄、性别、体重、病情严重程度等) 相匹配的接受常规康复治疗的患儿纳入常规康复组。每组 46 例。颅磁丹佛组: 男童

26 例, 女童 20 例; 平均年龄 (3.4 ± 0.8) 岁, 平均体重 (16.7 ± 2.3) kg; 常规康复组: 男童 25 例, 女童 21 例, 平均年龄 (3.5 ± 0.8) 岁, 平均体重 (16.4 ± 2.4) kg。常规康复组和颅磁丹佛组基线资料具有均衡性 ($P > 0.05$)。研究经本院医学伦理委员会批准, 患儿家长签署知情同意书。

1.2 治疗方法

常规康复组和颅磁丹佛组均给予常规维生素 D₃ (山东威海紫光生物制药) 补充治疗, 口服早晚各 1 次剂量 800 IU/d, 持续 6 个月。常规康复组给予语言、感统、认知、操作方面的个体训练, 每次约 60 min, 每周个体训练 6 d, 持续 6 个月。颅磁丹佛组给予经颅磁刺激联合 ESDM 疗法治疗。采用超低频经颅磁刺激仪 (型号: KF-10, 深圳市康立高科技有限公司), 结合患儿神经递质检测数据, 将数据过高表达神经递质名称 (如 γ -氨基丁酸、谷氨酸等) 输入仪器, 以针对性调整磁刺激强度 (300 ~ 450 GS), 每次作用时间为 5 ~ 15 min, 当日总治疗时间为 30 min; 首先 1 次/d, 连续治疗 10 d; 接着调整为 2 次/周, 连续治疗 2 周; 接着调整为 1 次/周, 连续治疗 3 周; 并结合本组患儿的神经递质复查结果予以停止治疗或坚持 1 次/周治疗。ESDM 疗法由康复治疗师采取一对一模式进行治疗, 并根据每个患儿认知、言语、行为等病情评估结果制定个体干预计划。患儿一般同时学习各个治疗项目, 项目依照患儿的年龄和病情选定。包括模仿项目 (移步模仿、声音模仿、口形模仿等); 理解语言/听指令项目 (肢体指令、认识东西和图片等); 表达语言项目 (如讲出物品的名称、描述图片或复述故事情节、回答有关对此问题的询问); 认知概念 (颜色、形状、形容词、代词、介词、性别、作用、共同和区别、分类、回答“为什么、什么时候、在哪里”等); 社会交往项目 (社交问题、交流社会信息, 学会问问题, 转告语言等); 生活自理项目 (洗脸、洗手、刷牙、做饭等); 休闲游戏项目 (如排列积木、讲故事等) 等。训练采用回合式教学, 即发出指令, 促使患儿作出反应或回答, 结果对患儿的反应强化或提示强化, 稍微停顿, 开始新的指令或要求模式循环强化练习, 治疗约 60 min/次, 接受 ESDM 干预时间为 6 d/周, 干预时间约 2 h/d。

1.3 观察指标

对比分析常规康复组和颅磁丹佛组的韦氏儿童智力量表(WISC)评分、儿童孤独症评定量表(CARS)、孤独症行为评定量表(ABC)及临床疗效的差异。WISC评分:记录语言认知、操作认知、智商体现3个维度的测评得分及WISC总评分。CARS:由人际关系、模仿能力、情感反应等15个孤独症相关症状组成,每项进行4级(正常、轻度、中度、重度)评价计分,记录CARS总评分。ABC:包括感觉功能区、交往功能区、运动功能区、言语功能区、生活自理区5个维度的测评得分及ABC评分总评分。临床疗效(有效率):以CARS评分(30分为诊断孤独症分界线)结果为主,以WISC评分(280分为认知功能诊断分界线)、ABC评分(47分为孤独症行为诊断分界线)为辅助。显效:3项评分均达到正常值水平或CARS评分达到正常值水平,且WISC评分、ABC评分中的1项达到正常值水平;有效:CARS评分向正常值接近(未达正常值),但WISC评分、ABC评分中的1项达到正常值水平;无效:3项评分均无向正

常值水平改善情况,甚至恶化。

1.4 统计学方法

数据分析采用SPSS 22.0统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,比较用 t 检验;计数资料以例(%)表示,比较用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 常规康复组和颅磁丹佛组 WISC 评分的比较

治疗前常规康复组和颅磁丹佛组的WISC评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后常规康复组和颅磁丹佛组的WISC评分比较,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后常规康复组和颅磁丹佛组的WISC评分较治疗前提高($P<0.05$),颅磁丹佛组升幅更大($P<0.05$)。见表1。

2.2 常规康复组和颅磁丹佛组 CARS 评分的比较

治疗前常规康复组和颅磁丹佛组的CARS评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后常规康复组和颅磁丹佛组的CARS评分比较,差异有统计学

表 1 常规康复组和颅磁丹佛组 WISC 评分的比较 ($n=46, \bar{x}\pm s$)

组别	语言认知				操作认知			
	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
常规康复组	65.03 \pm 6.08	82.28 \pm 8.33	11.345	0.000	62.54 \pm 6.28	80.18 \pm 8.13	11.646	0.000
颅磁丹佛组	65.36 \pm 6.04	116.34 \pm 11.54	26.546	0.000	62.73 \pm 6.31	106.64 \pm 10.35	24.568	0.000
t 值	0.261	16.231			0.145	13.636		
P 值	0.795	0.000			0.885	0.000		

组别	智商体现				WISC 总评分			
	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
常规康复组	60.70 \pm 6.23	84.15 \pm 8.23	15.408	0.000	188.21 \pm 17.40	250.54 \pm 16.58	17.589	0.000
颅磁丹佛组	62.58 \pm 6.32	100.42 \pm 11.14	20.038	0.000	188.18 \pm 17.31	318.14 \pm 20.78	32.591	0.000
t 值	1.436	7.967			0.008	17.247		
P 值	0.154	0.000			0.993	0.000		

意义($P<0.05$);治疗后常规康复组和颅磁丹佛组的CARS评分较治疗前降低($P<0.05$),颅磁丹佛组降幅更大($P<0.05$)。见表2。

2.3 常规康复组和颅磁丹佛组 ABC 评分的比较

治疗前常规康复组和颅磁丹佛组的ABC评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后常规康复组和颅磁丹佛组的ABC评分比较,差异有统计学意义

表 2 常规康复组和颅磁丹佛组孤独症 CARS 评分的比较 ($n=46, \bar{x}\pm s$)

组别	治疗前	治疗后	t 值	P 值
常规康复组	34.86 \pm 8.09	29.63 \pm 6.83	3.350	0.001
颅磁丹佛组	34.91 \pm 8.10	20.71 \pm 5.06	10.084	0.000
t 值	0.030	7.117		
P 值	0.795	0.000		

($P < 0.05$); 治疗后常规康复组和颅磁丹佛组的 ABC 评分较治疗前提高 ($P < 0.05$), 颅磁丹佛组升幅更大 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 常规康复组和颅磁丹佛组的疗效比较

颅磁丹佛组治疗有效率 (84.78%) 优于常规康复组 (65.22%) ($\chi^2=4.696, P=0.030$)。见表 4。

表 3 常规康复组和颅磁丹佛组的行为 ABC 评分比较 ($n=46, x \pm s$)

组别	感觉功能区				交往功能区				运动功能区			
	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
常规康复组	6.51 ± 1.28	7.58 ± 1.43	8.128	0.000	6.48 ± 1.32	8.40 ± 1.59	6.302	0.000	5.81 ± 1.27	7.45 ± 1.49	5.681	0.000
颅磁丹佛组	5.20 ± 1.24	9.34 ± 1.68	13.447	0.000	6.53 ± 1.34	10.18 ± 1.95	10.463	0.000	5.78 ± 1.30	9.83 ± 1.83	12.237	0.000
t 值	0.304	5.411			0.180	4.798			0.112	6.840		
P 值	0.762	0.000			0.857	0.000			0.911	0.000		

组别	言语功能区				生活自理区				ABC 总评分			
	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
常规康复组	5.61 ± 1.38	7.81 ± 1.54	7.219	0.000	5.14 ± 1.18	7.08 ± 1.41	7.156	0.000	26.64 ± 4.10	38.71 ± 5.63	11.754	0.000
颅磁丹佛组	5.58 ± 1.39	10.12 ± 1.84	13.352	0.000	5.08 ± 1.14	9.18 ± 1.69	13.641	0.000	26.77 ± 4.03	49.56 ± 6.83	19.491	0.000
t 值	0.104	6.529			0.248	6.471			0.153	8.313		
P 值	0.918	0.000			0.808	0.000			0.879	0.000		

表 4 常规康复组和颅磁丹佛组的疗效比较

[$n=46$, 例 (%)]

组别	显效	有效	无效	治疗有效
常规康复组	20 (43.48)	19 (41.30)	7 (15.22)	39 (84.78)
颅磁丹佛组	14 (30.44)	16 (34.78)	16 (34.78)	30 (65.22)

3 讨论

孤独症谱系障碍患儿的主要临床症状表现为社会交往障碍、重复行为、刻板行为等, 多见 2 ~ 6 岁儿童。孤独症谱系障碍患儿需尽早给予康复治疗, 以改善疾病预后。虽然目前临床治疗孤独症谱系障碍患儿的方法多样, 但尚未有确切治疗方法。且以往常规康复治疗的配合度较差, 导致临床疗效不满意^[2]。ESDM 是一种基于幼儿生长发育科学、幼儿学习方式、小儿孤独症康复训练等基础上发展起来的, 是专为 2 ~ 5 岁孤独症患儿制定的综合性干预方案, 其主要目的在于改善患儿的孤独症症状, 加速发育速度, 尤其在认知发展、社交发展、情感发展、语言发展等领域效果显著^[1]。在对孤独症患儿实施 ESDM 中, 康复治疗师可根据患儿认知、言语、行为等病情评估结果制定个体干预计划, 能及时与患儿进行主动性的社交互动和语言互动, 可逐步培养孤独症患儿的语言能

力、社交能力及象征性游戏能力^[12]。同时以患儿为主导, 通过引导进行模仿训练, 能提升孤独症患儿的认知功能和适应性行为。有研究^[13]显示 ESDM 在孤独症患儿治疗中的有效性, 可改善孤独症患儿的感觉功能、交往功能、运动功能、言语功能、生活自理能力, 减轻孤独症患儿的不良症状。DAWSON 等^[14]研究认为 ESDM 疗法与常规康复训练区别在于, 可为孤独症患儿提供 (或创造) 更多的学习机会和模仿机会, 故孤独症患儿的社会适应性行为改善效果尤为显著。

孤独症患儿的发病机制虽未明确, 但有神经递质学说, 自身免疫学说、遗传学说等众多阐述病因的学说, 其中神经递质学说是近年来才发展起来的^[15]。上世纪 70 年代, MOSTAFA 等^[16]报道小儿孤独症的神经递质表达情况, 即与健康小儿比较, 血小板的中 γ -氨基丁酸、谷氨酸、去甲肾上腺素等下降, 由此后续学者陆续对神经递质于小儿孤独症之间的关系进行研究。去甲肾上腺素作为儿茶酚胺类神经递质, 与孤独症的发生密切相关, 去甲肾上腺素可参与大脑兴奋、觉醒等反馈调节作用^[17]。氨基酸类神经递质在孤独症患儿发病机制中的研究较多。如谷氨酸和氨基丁酸作为相互拮抗的神经递质, 前者具有大脑兴奋调节作用, 而后者则为与之相反的兴奋抑制作用^[18]。王冰等^[19]认为, 谷氨酸和氨基丁酸的失衡是孤独症患儿发病的

主要原因之一, 其对孤独症患儿血清进行检测发现, 孤独症患儿存在谷氨酸的 AMPA 受体亚型异常降低, 且存在氨基丁酸表达提升。ESTES 等^[20]研究发现, 孤独症患儿大脑皮层扣带回前部的谷氨酸和氨基丁酸失衡, 谷氨酸水平显著降低, 而氨基丁酸显著提升, 这导致幼儿大脑兴奋调节功能降低, 同时由于大脑皮层扣带回前部是社交行为发展的重要区域, 因此也可对患儿社交能力产生影响。可见采用神经经颅磁刺激神经递质, 有助于孤独症患儿病情的改善。

本研究旨在探讨经颅磁刺激联合 ESDM 对孤独症患儿的治疗效果, 并分析经颅磁刺激联合 ESDM 在孤独症患儿治疗中的临床价值。WISC、ABC 和 CARS 均是日前普遍采用的评估孤独症患儿症状的量表, 前者属于认知功能筛查量表, 后者属于诊断量表, 这 3 个量表种量表均有较高的信度和效度。治疗后常规康复组和颅磁丹佛组的 WISC 评分和 ABC 评分较治疗前提高, 颅磁丹佛组升幅更大; 治疗后常规康复组和颅磁丹佛组的 CARS 评分较治疗前降低, 颅磁丹佛组降幅更大; 颅磁丹佛组治疗有效率 (84.78%) 优于常规康复组 (65.22%)。提示经颅磁刺激联合 ESDM 在孤独症患儿治疗中的临床疗效确切, 为孤独症患儿的临床治疗方案寻找指引方向。

综上所述, 经颅磁刺激联合 ESDM 能更有效地改善孤独症症状, 在治疗孤独症患儿中的临床价值确切。但本研究尚有局限之处, 如幼儿除接受医院治疗之外, 还接受家庭成员康复训练, 其家庭训练方法及水平可能对研究结果产生影响。

参 考 文 献:

- [1] 张颖, 唐心蕊, 鲁萍, 等. 低功能孤独症谱系障碍患儿适应性行为的研究 [J]. 中国儿童保健杂志, 2019, 6(27): 1-4.
- [2] BAIO J, WIGGINS L, CHRISTENSEN D L, et al. Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years—Autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States[J]. MMWR Surveill Summ, 2018, 67(6): 1-23.
- [3] 李圆圆, 杨亭, 刘娟, 等. 重庆市某特教机构 3 ~ 7 岁孤独症谱系障碍儿童营养情况调查 [J]. 西安交通大学学报 (医学版), 2018, 16(7): 1-6.
- [4] 李胜, 江鸿, 费安兴, 等. 孤独症谱系障碍的遗传学研究进展 [J]. 中国儿童保健杂志, 2018, 14(6): 1-4.
- [5] 马燕, 汪学静, 韩洁, 等. 孤独症谱系障碍患儿血清 25 羟维生素 D 和叶酸水平变化及意义 [J]. 山东医药, 2019, 59(10): 75-77.
- [6] 方乐, 蒋雪明, 黄彦科, 等. 维生素 D 联合 ω -3 脂肪酸治疗儿童孤独症的疗效 [J]. 药学服务与研究, 2018, 18(5): 347-350.
- [7] 窦云龙, 张莹莹, 雍曾花, 等. 超低频经颅磁刺激联合康复训练对孤独症谱系障碍儿童的疗效 [J]. 中国康复, 2018, 33(5): 399-401.
- [8] 李洪华, 李春丽, 高迪, 等. 早期介入丹佛模式治疗儿童孤独症谱系障碍的初步应用 [J]. 中国当代儿科杂志, 2018, 20(10): 793-798.
- [9] KOCOVSKA E, FERNELL E, BILLSTEDT E, et al. Vitamin D and autism: clinical review[J]. Res Dev Disabil, 2016, 33(5): 1541-1550.
- [10] 张道龙, 刘春宇, 童慧琦, 等译. 美国精神医学学会. 精神障碍诊断与统计手册 [M]. 第 5 版. 北京: 北京大学出版社, 2015: 46-55.
- [11] 吴彦. 孤独症婴幼儿干预中早期介入丹佛模式的应用 [J]. 江苏教育, 2018(24): 16-19.
- [12] 徐云, 姚晶, 杨健, 等. 早期介入丹佛模式在孤独症儿童早期干预中的应用 [J]. 中国临床心理学杂志, 2017, 25(1): 188-191.
- [13] 肖舟, 卢建平, 柯晓殷, 等. 孤独症谱系障碍行为与发展干预训练的研究进展 [J]. 国际精神病学杂志, 2018, 45(2): 220-222.
- [14] DAWSON G, ROGERS S, MUNSON J, et al. Randomized, controlled trial of an intervention for toddlers with autism: the early start denver model[J]. Pediatrics, 2009, 125(1): 17-23.
- [15] 赵琴, 邵智. 孤独症谱系障碍儿童睡眠障碍发生机制和治疗的研究进展 [J]. 中国儿童保健杂志, 2018, 16(7): 101-105.
- [16] MOSTAFA G A, AYADHI L Y. The possible relationship between allergic manifestations and elevated serum levels of brain specific auto-antibodies in autistic children[J]. J Neuroimmunol, 2016, 261(1/2): 77-81.
- [17] VIVANTI G, DISSANAYAKE C, DUNCAN E, et al. Outcomes of children receiving group-early start denver model in an inclusive versus autism-specific setting: a pilot randomized controlled trial[J]. Autism, 2018, 22(40): 1362-1374.
- [18] 杨淑涵. 孤独症谱系障碍患儿的催产素、催产素受体与 γ -氨基丁酸 A 型受体基因多态性及其康复效果的研究 [D]. 天津: 天津医科大学, 2017.
- [19] 王冰, 李洪华, 岳小静, 等. γ -氨基丁酸信号通路在孤独症谱系障碍中的作用研究进展 [J]. 中国当代儿科杂志, 2018, 20(11): 974-979.
- [20] ESTES A, MUNSON J, ROGERS S J, et al. Long-term outcomes of early intervention in 6-year-old children with autism spectrum disorder[J]. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2015, 54(7): 580-587.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 季倩倩, 仇爱珍, 李新建, 等. 经颅磁刺激联合 ESDM 对孤独症患儿的治疗分析 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(21): 48-52.