

## PRAĆENJE SAZRIJEVANJA DIJELA VIDNOG PUTA VIDNIM EVOCIRANIM POTENCIJALIMA

DOBRILA KARLICA UTROBIČIĆ, IRENA MARKOVIĆ, SINIŠA SKELIN,  
MARTINA PARADŽIK ŠIMUNOVIĆ\*

*Elektrofiziološke pretrage procjenjuju funkciju vidnog puta na određenom nivou. Vidni evocirani potencijali (VEP) predstavljaju kortikalni odgovor na vidni stimulus. Parametri VEP-a koji se analiziraju i opisuju su latencija, vremenski interval između stimulacije i pojave odgovora, te amplituda P 100 vala. Djeca rođena prije 37. tjedna života, vezana su uz čimbenike koji dovode do poremećaja središnjeg živčanog sustava. U ovom istraživanju ispitivali smo VEP testiranjem (prateći vrijednosti parametara amplituda i latencija P100 vala) sazrijevanje dijela vidnog puta (od makule do primarnog vidnog centra u okcipitalnom dijelu mozga) djece rođene na termin i prijevremeno rođene djece (32-34 tjedna gestacije). VEP testiranje je urađeno u 54 djece podijeljenih u dvije skupine (po 27 djece). Iz ispitivanja isključena su djeca koja su imala porođajne traume, metaboličke poremećaje, intrauterine infekcije, strabizam, ROP i druge bolesti oka. Testiranje vidno evociranim potencijalima se radilo kod svih ispitanika u dobi od 12, 18, 24 i 30 mjeseci starosti. U razdoblju od 12 do 30 mjeseci, amplituda VEP značajno su rasle unutar svake ispitane skupine (GLM,  $F=580,85$ ,  $P<0,001$ ). Latencije VEP značajno su se smanjivale od 12. do 30. mjeseca (GLM,  $F=4900,70$ ,  $P<0,001$ ). Postoji znatna razlika u vrijednostima latencija između skupina (GLM,  $F=428,37$ ,  $P<0,001$ ). Latencija prijevremeno rođene djece su mnogo duže. Vrijednosti latencija P100 vala dobivene testiranjem prijevremeno rođene djece se smanjivalo njihovim starenjem. U dobi oko 30 mjeseca života ta se razlika u vrijednosti latencija P00 vala smanjila kod prijevremeno rođene djece u odnosu na one rođene na termin.*

Deskriptori: VIDNI PUT, VIDNI EVOCIRANI POTENCIJALI, NEDONOŠČAD

### Uvod

Vidni put pripada u domenu dvije specijalnosti. Do kijazme vidnog živca oftalmologije, a od kijazme neurologije.

---

\*Klinika za očne bolesti  
Klinički bolnički centar Split

Adresa za dopisivanje:  
Doc. dr. sc. Dobrila Karlica Utrobičić, dr. med.  
Klinika za očne bolesti, Klinički bolnički centar Split  
21000 Split, Spinčićeva 1  
E-mail: [dobrila.karlica@st.t-com.hr](mailto:dobrila.karlica@st.t-com.hr)

S obzirom da svaka specijalnost akcent stavlja na utjecaj bolesti svog dijela vidnog puta na vidnu funkciju, za pravilnu je i cjelovitu obradu pacijenta od presudne važnosti uska suradnja oftalmologa i neurologa, jer krajnji cilj uvijek mora biti boljitak pacijenta. Svaka od elektrofizioloških pretraga procjenjuje funkciju vidnog puta na određenom njegovom nivou; drugim riječima, cjelovita procjena funkcije tog puta moguća je najčešće tek primjenom pažljivo indicirane vrste pretrage (1). Vidni

evocirani potencijali predstavljaju kortikalni odgovor na vidni stimulus. Stimulus može biti nestrukturirani (bljeskalica) ili strukturirani pattern (video monitor s alternirajućim crno-bijelim kockama). Svaki VEP, bez obzira na oblik stimulacije, snima električni kortikalni odgovor na danu stimulaciju.

VEP s nestrukturiranim podražajem je kortikalni odgovor na difuznu retinalnu stimulaciju bljeskalicom Flash VEP (FVEP). Kako se bljeskalicom difuzno stimulira cijela retina, dakle i periferni i centralni dio (makula) jednako, u načelu može korelirati samo s osjetom svjetla. Preciznija se diferencijacija vidne funkcije (procjena vidne oštine) ne može učiniti jer npr. zdrava periferija može dati očuvani odgovor, a centar (makula) potpuno je uništen. Valovi koji se analiziraju se označavaju kao P1, P2 i P3. Treba naglasiti veliku varijabilnost vrijednosti, pa se kvantitativna analiza nalaza može vrlo teško meritorno učiniti. Zapravo, klinički je važan rezultat dobiva li se uopće neki odgovor na vidni stimulus, te usporedba odgovora između očiju.

VEP sa strukturiranim podražajem Pattern VEP (PVEP) klinički je daleko korisniji i daleko više primjenjivan u kliničkoj praksi. Ovdje je podražaj vidnog sustava u obliku TV ekrana s alternirajućim crno-bijelim kockama. Kako taj oblik stimulacije pretežno korelira s funkcijom makule (macular-weighted), omogućava korištenjem odgovarajućih protokola pregleda procjenu vidne oštine, te diferencijaciju između oštećenja funkcije vidnog puta na razini makule ili vidnog živca. Vidne evocirane potencijale prikazuje krivulja koja ima karakterističan oblik u vremenu od 300 ms i čine ga tri dominantna vala N80, P100 i N135.

Parametri VEP-a koji se analiziraju i opisuju su latencija i amplituda. Latencija je vremenski interval između stimulacije i pojave odgovora. Izražava se u milisekun-

dama i naziva se apsolutnom latencijom. Pri analizi dobivenih odgovora vrh vala se koristi kao mjerna točka P100, nazvan je tako jer se u prosjeku javlja 100 milisekundi od stimulacije. Vrijeme između dva vrha vala zove se intervalna latencija. Predstavlja najznačajniji i najpouzdaniji parametar. Amplituda (prije svega vala P100) varijabilniji je parametar. Amplituda vala P100 ne može sa sigurnošću interpretirati kao apsolutna vrijednost (kao latencija). Klinički je meritornije amplitudu vala P100 interpretirati kao relativnu kategoriju, razlika između očiju istog pacijenta ili između više pregleda istog pacijenta (interokularna i intertestna razlika). Kako bi se postigla sveopća dosljednost snimanja i tumačenja nalaza, međunarodni standardi i preporuke objavili su Međunarodno društvo za kliničku elektrofiziologiju vida (ISCEV) (2-4).

Testiranje vidnim evociranim potencijalima (VEP) su od velike važnosti u raznim pedijatrijskim dijagnozama, uključujući i one s poremećajima senzornog vidnog puta, kao i onim koje imaju rizik za oštećenje vidnih putova. VEP testiranja su jednostavna, neinvazivna, a posebno su prikladni za dojenčad i manju djecu koja ne mogu komunicirati ili ne surađuju za standardnu procjenu vida. VEP daje prognozu za oporavak za specifične pedijatrijske bolesti, uključujući perinatalne asfiksije u novorođenčadi, akutnog nastupa kortikalne sljepoće i u komatozne djece. VEP testiranje je postalo nezamjenjivo u pedijatrijskoj oftalmologiji i neurologiji, prije svega zbog teškoća u procjeni funkcije vidnog sustava u mlađe ili bolesne djece (5, 6).

Pojam neurorizično novorođenče obuhvaća svu novorođenčad čiji je mozak bio izložen djelovanju štetnih čimbenika tijekom intrauterinog razvoja ili neposredno nakon rođenja. Sva djeca koja se rode ranije od 37. tjedna trudnoće smatraju se prerano rođenima odnosno nedonošenim. Nedonošenost sama po sebi nije razlog

poremećaja središnjeg živčanog sustava. Međutim, kako nedonošenost uzročno-posljedično može biti vezana uz čimbenike koji dovode do poremećaja navedenog koncepta to možemo sresti difuznu ili fokalnu ozljedu bijele tvari, ili pak intaktnu bijelu tvar (živčana vlakna), ali ozljedu oligodendroglije koja je odgovorna za mijelinizaciju (7). Povećani rizik od razvoja problema vida imaju i neurorizična djeca, ona s dijagnostificiranim krvarenjem u mozgu i hidrocefalusom, te djeca s kongenitalnim anomalijama koja su u stalnom tretmanu praćenja pedijataru.

Čimbenici rizika koji mogu dovesti do oštećenja mozga djeteta dijelimo s obzirom na vrijeme u kojem djeluju na prenatalne, perinatalne i postnatalne (7). U prenatalne čimbenike rizika ubrajamo sve nepovoljne morfološke, mehaničke, cirkulacijske, kemijske, infektivne agense koji potječu od fetalnog, maternalnog, uteroplacentarnog miljea. U perinatalne čimbenike rizika ubrajamo prijevremeni porod, prekratak porod, produžen porod, zastoj u porođajnom kanalu, Apgar manji od 7, višeploidne trudnoće, perinatalnu asfiksiju, porođajnu traumu (u obliku subduralnog i subarahnoidalnog krvarenja), zdravstveno stanje novorođenčeta (anemija), dovršenje poroda carskim rezom, nekompatibilnost krvnih grupa, prezentaciju zatkom, aspiraciju mekonija, malpoziciju umbilikalne vrpce itd. (7).

U postnatalne čimbenike rizika ubrajamo ozljede mozga, krvarenje u mozgu, tumore, infekcije CNS-a, afebrilne konvulzije, hiperbilirubinemije (usporava mijelinizaciju aksona), Rh ili ABO inkompatibilnost, teška septička stanja, metaboličke bolesti, endokrinološke bolesti, teža infektivna stanja, izloženost toksičnim supstancama, malnutriciju, hipotrofično/hipertrofično novorođenče, prijevremeno rođenu djecu, nisku porođajnu masu. Neurorizično dijete ne mora imati nikakve trajne posljedice, ali i može.

Općenito, u djece s neurorazvojnim odstupanjima možemo naći brojne oftalmološke poremećaje. Iako se teža neurorazvojnja odstupanja obično rano dijagnosticiraju, potrebno je naglasiti da je oftalmološki pregled od iznimne važnosti.

#### Cilj rada

Cilj rada je bio istražiti VEP testiranjem (prateći vrijednosti parametara amplituda i latencija P100 vala) sazrijevanje dijela vidnog puta (od makule do primarnog vidnog centra u okcipitalnom dijelu mozga) djece rođene na termin i prijevremeno rođene.

#### Ispitanici i metode

VEP testiranje je urađeno u 54 djece podijeljenih u dvije skupine. U prvoj skupini je 27 djece rođene na termin i 27 djece rođene prije termina. Prijevremeno rođena djeca rođena su u dobi od 32-34 tjedna gestacije. Iz ispitivanja isključena su djeca koja su imala porođajne traume, metaboličke poremećaje, intrauterine infekcije, strabizam, ROP i druge bolesti oka. Testiranje vidno evociranim potencijalima se radilo kod svih ispitanika u dobi od 12, 18, 24 i 30 mjeseci starosti. Vidno evocirani potencijali (VEP) na monokularnu i binokularnu stimulaciju uzoraka zabilježeni su u skladu s Međunarodnim društvom za kliničku elektrofiziologiju vida (smjernice ISCEV-a).

Snimanje prijelaznih uzoraka VEP-a učinjeno je na Tomey EP-1000 uređaju (TOMEY GmbH Am Weichselgarten Erlangen, Njemačka). VEP-ovi su izazvani primjenom podražaja uzoraka kockica veličine 1° provjera i stopom prezentacije od 2 izmjene/s. Također smo koristili standardne uvjete snimanja, kako preporučuje ISCEV. VEP je detektiran stavljanjem srebrnih kožnih elektroda na kortikalnu projekciju vidne sfere. Postavljanje elektrode

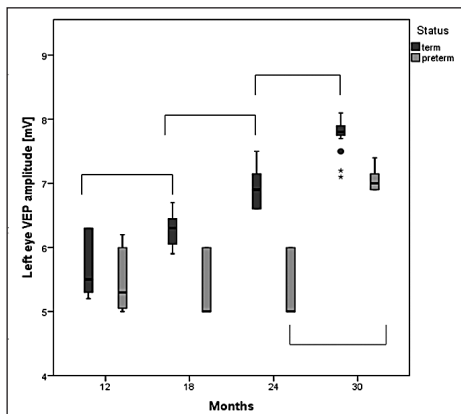
bila je u skladu s međunarodnim sustavom 10-20, s aktivnom elektrodom postavljeno u Oz položaju i zajedničkom referentnom elektrodom na Fz položaju. Uzemljenje se postiglo postavljanjem elektrode na ušnu resicu. Elektrode su stavljene na kožu prethodno očišćenu abrazivnom pastom (Nuprep). Učvršćenje elektroda na čistu kožu učinjeno je punjenjem elektrodnog diska s vodljivom pastom (Ten 20 conduction). Broj prosječnih prolaza po prosjeku iznosio je 64 i izvršena su najmanje dvije serije. Krivulje s najkraćom latencijom P100 i s najvećom P100 amplitudom uzeti su za analizu. Uspješno smo snimili VEP odgovore na svih 54 ispitanika (108 očiju). Bilježile su se vrijednosti amplituda i latencija P100 vala.

#### Statistička analiza

Da bi utvrdili postojanje značajnih razlika u procesu sazrijevanja VEP-a između skupina prijevremeno, i u terminu rođene djece; proveden je opći linearni model (General Linear Model-GLM) s ponavljajućim mjerenjima. Ovisna varijabla u jednom od GLM modela bila je amplituda VEP-a, dok je to u drugom modelu bila latencija VEP-a. U oba modela ponavljajući čimbenici bili su strana oka (lijevo/desno) i starost djeteta (12-30 mjeseci), dok je fiksni čimbenik bila došćenost djeteta (u terminu/prijevremeno).

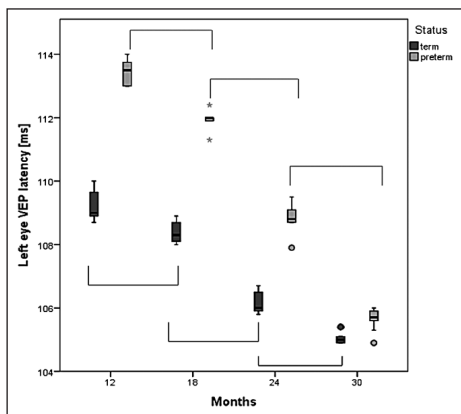
#### Rezultati

Amplituda VEP-a je u razdoblju od 12. do 30. mjeseca života značajno rasla unutar svake pojedine skupine (GLM,  $F=580,85$ ,  $P<0,001$ ) no te promjene amplitude značajno su se razlikovale između skupina prijevremeno i u terminu rođene djece (GLM,  $F=18,56$ ,  $P<0,001$ ), Slika 1. S druge strane, nisu uočene značajne razlike u amplitude između lijevog i desnog oka niti unutar pojedine skupine, niti između skupina (GLM,  $F=0,68$ ,  $P=0,413$ ), niti je utvrđeno da s vremenom dolazi do takvih



Slika 1.

Promjene amplitude VEP-a na lijevom oku u razdoblju od 12. do 30. mjeseca života u donešene (tamno) i prijevremeno rođene (svijetlo) djece. Značajne promjene amplitude između susjednih vremenskih točaka označene su uglatim zagradama.

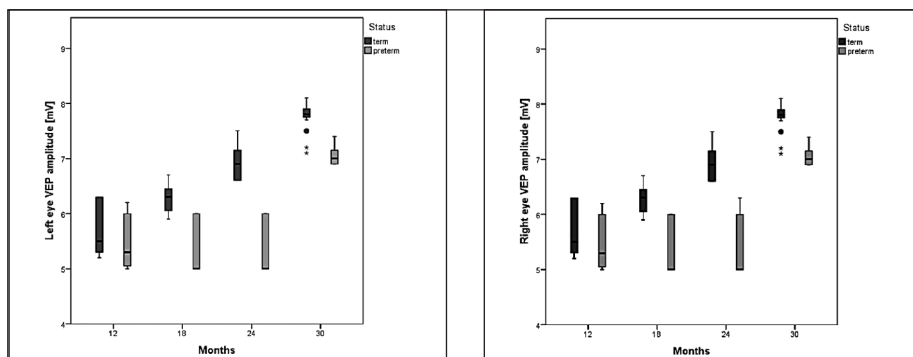


Slika 2.

Promjene latencije VEP-a na lijevom oku u razdoblju od 12. do 30. mjeseca života u donešene (tamno) i prijevremeno rođene (svijetlo) djece. Značajne promjene latencija između susjednih vremenskih točaka označene su uglatim zagradama.

razlika između lijevog i desnog oka (GLM,  $F=0,77$ ,  $P=0,468$ ).

U djece rođene u terminu sve su promjene amplitude između susjednih vremenskih točaka bile značajne (usporedbe 12-18, 18-24, 24-30,  $P<0,001$  za sve) dok se



Slika 3.

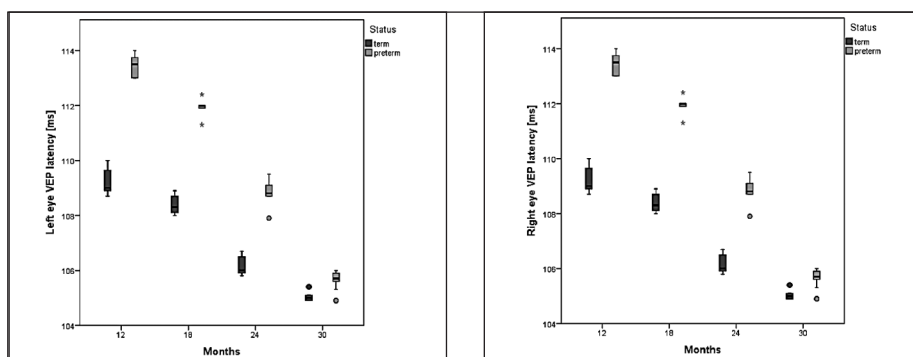
Promjene amplitude VEP-a na A) lijevoj i B) desnom oku; u razdoblju od 12. do 30. mjeseca života u donešene (tamno) i prijevremeno rođene (svijetlo) djece.

u prijevremeno rođene djece samo amplituda u 30. mjesecu života značajno razlikovala od ostalih vremenskih točaka ( $P < 0,001$  za usporedbe 12-30, 18-30, 24-30). Slično je utvrđeno i za latenciju. Latencija VEP-a značajno je padala u razdoblju od 12. do 30. mjeseca života unutar svake pojedine skupine (GLM,  $F=4900,70$ ,  $P < 0,001$ ) no te promjene amplitude značajno su se razlikovale između skupina prijevremeno i u terminu rođene djece (GLM,  $F=428,37$ ,  $P < 0,001$ ), Slika 2. S druge strane, nisu uočene značajne razlike u latenciji između lijevog i desnog oka niti unutar pojedine skupine (GLM,  $F=0,013$ ,  $P=0,908$ ), niti između skupina (GLM,  $F=0,003$ ,  $P=0,954$ ), niti je utvrđeno da s vremenom dolazi do

takvih razlika između lijevog i desnog oka (GLM,  $F=0,013$ ,  $P=0,987$ ). U sve djece, i one rođene u terminu i onih prijevremeno rođenih sve su promjene latencije između susjednih vremenskih točaka bile statistički značajne (usporedbe 12-18, 18-24, 24-30,  $P < 0,001$ ).

### Rasprava

Rađene su mnoge studije o utjecaju porođajne dobi, porođajne težine na vidno evocirane potencijale. Ispitivane su skupine djece koje su prijevremeno rođene u školskoj dobi. Autori se slažu da je razlika u vrijednostima latencija i amplituda kod prijevremeno rođene djece u odnosu na djecu rođenu u terminu. P100 amplitu-



Slika 4.

Promjene latencije VEP-a na A) lijevoj i B) desnom oku; u razdoblju od 12. do 30. mjeseca života u donešene (tamno) i prijevremeno rođene (svijetlo) djece.

de i latencije značajno se razlikuju između prijevremene djece školske dobi i onih rođenih u terminima. Postojala je bitna pozitivna linearna korelacija P100 valnih amplituda s težinom rođenja, gestacijskom dobi i Apgar score. Postojale su negativne linearne korelacije P100 latencija s Apgar score i s gestacijskom dobi.

Birch EE i autori navode da refrakcijske pogreške, promjene u okulomotornoj ravnoteži, oštećenja u vidnoj oštrini, prevladavaju među djecom s anamnezom prijevremenog poroda. Ovi problemi mogu biti posljedica izloženosti nezrelog vidnog sustava do početka vidne stimulacije, od prehranbenih deficita koji se javljaju nakon naglog gubitka posteljice a time i gubitka esencijalnih hranjivih tvari fetusu, a kao sekundarne posljedice sistemske bolesti ili komplikacije povezane s prijevremenim porodom (8).

Feng JJ i autori također navode povećanu prevalenciju oštećenja vida u nedonoščadi. Međutim, ostaje nejasno o dugoročnim ishodima vidno evociranih potencijala i njihove povezanosti s vidnim kognitivnim funkcijama u nedonoščadi. Autori su istraživali VEP rezultate u dvogodišnje djece fleš vidno evociranim potencijalima (FVEPs) kako bi se istražiti povezanost vidno kognitivnih funkcija i FVEPs i procijenili primjenu FVEPs u procjeni vidne funkcije djece. Dobili su da je latencija od P2 glavnog vala na FVEPs je značajno usporena u nedonoščadi nego u djece rođene na termin. Vidni funkcionalan razvoj je usporen u nedonoščadi, osobito u novorođenčadi (gestacijska dob <32 tjedana) (9).

Jacobson LK i autori su istraživali periventrikularnu leukomalaciju kao važan uzrok oštećenja vida i pokretljivosti očiju u prijevremeno rođene djece. Djeca rođena prijevremeno i bez većih neurorazvojnih posljedica imaju povećanu učestalost oftalmoloških oštećenja u osnovno-školskoj

dobi koje su povezane s vidnim opažanjima, motorno i kognitivnim oštećenjima. Uzrok može biti generalizirana abnormalnost kortikalnog razvoja nego perinatalno stečene fokalne lezije mozga (10).

### Zaključak

U razdoblju od 12 do 30 mjeseci, amplituda VEP značajno su rasle unutar svake ispitane skupine (GLM,  $F=580,85$ ,  $P<0,001$ ). Latencije VEP značajno su se smanjivale od 12. do 30. mjeseca (GLM,  $F=4900,70$ ,  $P<0,001$ ). Postoji znatna razlika u vrijednostima latencija između skupina (GLM,  $F=428,37$ ,  $P<0,001$ ), s latencija prijevremeno rođene djece mnogo duže. Vrijednosti latencija P100 vala dobivene testiranjem prijevremeno rođene djece se smanjivalo njihovim starenjem. U dobi oko 30 mjeseca života ta se razlika u vrijednosti latencija P00 vala smanjila kod prijevremeno rođene djece u odnosu na one rođene na termin.

### NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None

### SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na [www.icmje.org/coi\\_disclosure.pdf](http://www.icmje.org/coi_disclosure.pdf) (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad. *All authors have completed the Unified Competing Interest form at [www.icmje.org/coi\\_disclosure.pdf](http://www.icmje.org/coi_disclosure.pdf) (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.*

### LITERATURA

1. Constable PA, Bach M, Frishman LJ, Jeffrey BG, Robson AG for the International Society for Clinical Electrophysiology of Vision. ISCEV Standard for clinical electro-oculography (2017 update). *Doc Ophthalmol* 2017; 134: 1-9.

2. McCulloch DL, Marmor MF, Brigell MG, Hamilton R, Holder GE, Tzekov R, Bach M. ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2015 update). *Doc Ophthalmol* 2015; 130: 1-12.
3. Odom JV, Bach M, Brigell M, Holder GE, McCulloch DLL, Mizota A, Tormene AP. ISCEV standard for clinical visual evoked potentials (2016 update). *Doc Ophthalmol* 2016; 133 (1): 1-9.
4. Thompson DA, Liasis A. Visual electrophysiology: how it can help you and your patient. In: Taylor&Hoyt's Pediatric ophthalmology and strabismus. Lambert S, Lyons C, eds. Elsevier 5th edition, 2016; 68-75.
5. Bach M, Brigell MG, Hawlina M, Holder GE, Johnson MA, McCulloch DL, Meigen T, Viswanathan S. ISCEV standard for clinical pattern electroretinography (PERG)-2012 update. *Doc Ophthalmol* 2012; 126: 1-7.
6. Hood DC, Bach M, Brigell M, Keating D, Kondo M, Lyons JS, Marmor MF, McCulloch DL, Palomowski-Wolfe AM for the International Society For Clinical Electrophysiology of Vision. ISCEV standard for clinical multifocal electroretinography (mfERG) (2011 edition). *Doc Ophthalmol* 2012; 124: 1-13.
7. Matijević V, Marunica Karšaj J. Neurorizično dijete. *Fiz Rehabil med.* 2015; 27 (1-2): 133-42.
8. Birch EE, O'Connor AR. Preterm birth and visual development. *Semin Neonatol.* 2001; 6 (6): 487-97.
9. Feng JJ, Wang WP, Guo SJ, Liu ZW, Xu X. Flash visual evoked potentials in preterm infants. *Ophthalmology.* 2013; 120 (3): 489-94. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.08.025. Epub 2012 Nov 20.
10. Jacobson LK, Dutton GN. Periventricular leukomalacia: an important cause of visual and ocular motility dysfunction in children. *Surv Ophthalmol.* 2000; 45 (1): 1-13.

### Summary

#### MONITORING THE MATURATION OF THE VISUAL PATHWAY TESTING VISUAL EVOKED POTENTIALS

*Dobrića Karlica Utrobičić, Irena Marković, Siniša Skelin, Martina Paradžik Šimunović*

*Electrophysiological tests evaluate the visual pathway function at a certain level. Visual evoked potentials represent a cortical response to visual stimulus. The VEP parameters that are analyzed and described are latency, time interval between stimulation and response, and P 100 wave amplitude. Children born before the 37th week of life, premature, are linked to factors that lead to central nervous system disorders. In this study, we examined VEP testing (following the parameters of amplitude and latency P100 wave) of maternal and premature babies (32-34 weeks of gestation) of the part of the visual pathway (from the macula to the primary visual center in the occipital part of the brain). VEP testing was performed in 54 children divided into two groups (27 children). Children who had birth trauma, metabolic disorders, intrauterine infections, strabismus, ROP and other eye diseases were excluded from the study. Testing of the evoked potentials was done in all subjects at the age of 12, 18, 24 and 30 months of age. In a period of 12 to 30 months, VEP amplitude increased significantly within each of the examined groups (GLM,  $F=580.85$ ,  $P<0.001$ ). Latency VEP significantly decreased from 12 to 30 months (GLM,  $F=4900.70$ ,  $P<0.001$ ). There is a significant difference in latency values between groups (GLM,  $F=428.37$ ,  $P<0.001$ ), with latency for premature babies much longer. The latency values of P100 waves obtained by testing premature babies decreased by their aging. At about 30 months of age this difference in the value of latency P100 wave decreased in premature babies compared to those born in the term.*

Descriptors: VISUAL PATHWAYS, VISUAL EVOKED POTENTIALS, PREMATURE BIRTH