



早产儿脑白质损伤发病率及高危因素分析

杨春晖, 杨冰岩, 彭嘉恒, 冯明华, 赖春华, 吕峻峰

引用本文:

杨春晖, 杨冰岩, 彭嘉恒, 等. 早产儿脑白质损伤发病率及高危因素分析[J]. 蚌埠医学院学报, 2020, 45(6): 753-756.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.06.014>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

不同输血策略对早产儿的影响

Effect of different transfusion strategies on premature infants

蚌埠医学院学报. 2019, 44(7): 885-889 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2019.07.011>

早产儿支气管肺发育不良的影响因素分析

Analysis of the influencing factor of bronchopulmonary dysplasia in premature infants

蚌埠医学院学报. 2017, 42(10): 1321-1323 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2017.10.008>

早产儿糖代谢紊乱的监测及分析

Monitoring and analysis of dysglycemia in preterm infants

蚌埠医学院学报. 2018, 43(5): 599-602 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2018.05.010>

早产儿贫血影响因素分析

Analysis of the influence factor of anemia in premature infants

蚌埠医学院学报. 2016, 41(9): 1155-1157 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2016.09.012>

不同胎龄早产儿振幅整合脑电图的特点分析

Analysis of the characteristics of amplitude-integrated electroencephalogram in preterm infants with different gestational ages

蚌埠医学院学报. 2018, 43(11): 1428-1430 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2018.11.009>

早产儿脑白质损伤发病率及高危因素分析

杨春晖, 杨冰岩, 彭嘉恒, 冯明华, 赖春华, 吕峻峰

[摘要] **目的:**探讨早产儿脑白质损伤发病率及高危因素。**方法:**选取早产儿 568 例, 对其胎龄、出生体质量等相关因素进行分析, 探究早产儿脑白质损伤发病情况以及其高危影响因素。**结果:**早产儿脑白质损伤发病率 22.2%, 在胎龄方面, 胎龄 <28 周早产儿脑白质损伤发生率最高; 在体质量方面, 出生体质量 <1.0 kg 早产儿脑白质损伤发生率最高; 单因素分析显示败血症、低氧血症、机械通气、先兆早产、宫内感染、宫内窘迫、酸中毒、窒息史、妊娠期高血压、产前激素、胎龄以及出生时体质量均对脑白质损伤存在明显影响 ($P < 0.05$); 多因素回归分析显示, 孕期感染、窒息史、剖宫产以及酸中毒属于脑白质损伤发生的独立危险因素 ($P < 0.05$)。**结论:**早产儿胎龄越低, 出生体质量越低, 发生脑白质损伤的概率越高, 且孕期感染、窒息史、剖宫产以及酸中毒属于脑白质损伤发生的独立危险因素。

[关键词] 早产儿; 脑白质损伤; 胎龄; 出生体质量; 生产方式; 危险因素

[中图分类号] R 722.6

[文献标志码] A

DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.06.014

Analysis of the incidence rate and risk factors of premature white matter injury

YANG Chun-hui, YANG Bing-yan, PENG Jia-heng, FENG Ming-hua, LAI Chun-hua, LÜ Jun-feng

(Department of Neonatology, Zhongshan Boai Hospital, Zhongshan Guangdong 528403, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the incidence rate and risk factors of premature white matter injury. **Methods:** The gestational age and birth weight of 568 premature infants were analyzed, and the incidence rate of premature white matter injury and its high-risk factors were investigated. **Results:** The incidence rate of white matter injury in premature infants was 22.2%. In terms of gestational age, the incidence rate of white matter injury in premature infants with gestational age <28 weeks was the highest. In terms of body mass, the incidence rate of white matter injury in preterm infants with birth weight less than 1.0 kg was the highest. The results of univariate analysis showed that the sepsis, hypoxemia, mechanical ventilation, threatened preterm delivery, intrauterine infection, intrauterine distress, acidosis, history of asphyxia, high blood pressure during pregnancy, prenatal hormones, gestational age and body weight at birth significantly affected the brain white matter injury ($P < 0.05$). The results of multivariate regression analysis showed that infection during pregnancy, history of asphyxia, cesarean section, and acidosis were the independent risk factors of the occurrence of white matter injury ($P < 0.05$). **Conclusions:** The lower the gestational age is, the lower the birth weight of premature infants is, and the higher the probability of white matter injury is. The infection during pregnancy, asphyxia history, cesarean section and acidosis are the independent risk factors of white matter injury.

[Key words] premature infant; white matter injury; gestational age; birth weight; mode of delivery; risk factor

随着产科技术以及新生儿技术等方面的飞速发展, 早产儿存活率明显升高, 但是相应而来的便是多种并发症, 其中神经系统发育问题属于常见并发症^[1]。在早产儿中脑损伤具有较高的发病率, 其中主要损伤类型为脑白质损伤, 进而导致早产儿出现脑瘫症状, 影响患儿生长发育^[2]。早产儿脑白质损伤的病理以及生理学非常复杂, 曾有学者^[3]在研究中指出, 导致早产儿出现脑白质损伤的主要病因为宫内感染和缺氧、缺血。在脑白质损伤早期, 患儿并

不会出现明显神经系统症状, 因此对此类患儿进行疾病诊断时需要依靠影像学诊断技术进行进一步确定, 从而对患儿疾病发展以及预后情况进行评估^[4]。磁共振成像技术在早产儿头颅检查中得到广泛应用, 具有非常高的诊断和识别能力^[5]。本次研究通过对早产儿进行磁共振成像分析, 探究早产儿脑白质损伤的相关危险因素。现作报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月至 2019 年 1 月我院收治的早产儿 568 例, 其中脑白质损伤患儿 126 例, 无脑白质损伤患儿 442 例。脑白质损伤患儿中男 70 例, 女 56 例; 胎龄 27~36 周; 出生时体质量 979.5~2 832.3 g。无脑白质损伤患儿中男 226 例, 女 216 例; 28~36 周; 出生时体质量 973.5~

[收稿日期] 2019-08-07 [修回日期] 2020-05-25

[基金项目] 广东省中山市社会公益科技研究专项资金项目 (2017B1085)

[作者单位] 广东省中山市博爱医院 新生儿科, 528403

[作者简介] 杨春晖 (1976-), 男, 硕士, 副主任医师。

2 835.7 g。2 组一般资料具有可比性。纳入标准:(1)入组患儿均经磁共振成像检查确诊分组;(2)患儿在本院出生后 24 h 内入院;(3)患儿出生时胎龄 <37 周;(4)患儿临床资料完整;(5)患儿存在神经系统或其他系统发育畸形或不完善情况;(6)患儿存在遗传代谢性疾病;(7)患儿家属对于本次研究内容知情并同意。排除标准:(1)患儿死亡;(2)患儿先天性染色体异常;(3)患儿家属存在精神障碍或沟通障碍。本次研究已获得伦理委员会批准。

脑白质损伤均采用磁共振成像技术进行诊断,标准^[6]如下:(1)经 DWI 序列检查侧脑室旁脑白质呈现大片状高信号,经常规磁共振序列检查显示 T1WI 以及 T2WI 序列信号无异常改变情况时为弥漫性脑白质损伤;(2)经 DWI 序列显示半卵圆中心、现状以及侧脑旁点状高信号,经常规磁共振序列检查 T1WI 显示为高信号,而经 T2WI 检查为低信号时为局灶性脑白质损伤;(3)临床发现在胎儿出生 2 周内同样可以发现脑室周围白质软化情况,T2WI 序列显示脑室旁体积减少,脑室旁白质的融合灶呈高信号时为脑室周围白质软化。本次研究将脑室周围白质软化同样作为早产儿脑白质损伤进行研究。

1.2 方法 对相关影像因素进行收集,根据其影响因素来源不同将其分为与母亲相关因素、与患儿相关因素以及分娩方式三个方面,其中与母亲相关因素包含妊娠期高血压、妊娠期急性脂肪肝、宫内感染、妊娠期糖尿病、产前激素应用、先兆早产以及胎膜早破;与患儿相关因素包含双胎或多胎、机械通气、窒息、低氧血症、低血糖、新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)、胎儿宫内窘迫、出生体质量、胎龄以及早发败血症;分娩方式分为阴道分娩、剖宫产。本次研究中还对婴儿性别、母亲流产次数以及母亲妊娠次数进行分析。

在患儿入组后对患儿进行磁共振检查,检查时间在患儿出生后 2 周内完成,本次研究是采用 1.5T 超导型磁共振扫描仪(GE Signa HD)进行检查,对患儿进行横轴为 T2WI、T1WI 序列检查,以及矢状位 T1WI、DWI 序列检查,检查前对患儿进行苯巴比妥钠(国药准字 H20057384,福建省闽东力捷迅药业有限公司)肌内注射,注射剂量为 5 mg/kg,进而保证其诊断结果的准确性。

1.3 统计学方法 采用 t 检验、 χ^2 检验和多因素 logistic 回归分析。

2 结果

2.1 脑白质损伤类型分析 本次研究共纳入患儿

568 例,其中存在脑白质损伤患儿 126 例,发病率 22.2%,其中弥漫性脑白质损伤患儿 5 例(3.4%),局灶性脑白质损伤患儿 102 例(81.0%),脑室周围白质软化患儿 19 例(15.1%)。

2.2 不同胎龄脑白质损伤发生情况 不同胎龄早产儿脑损伤发生率由高到低分别为:胎龄 <28 周、28 ~ <31 周、31 ~ <33 周、33 ~ <37 周($P < 0.05 \sim P < 0.01$)(见表 1)。

表 1 不同胎龄脑白质损伤发生情况对比[n ;百分率(%)]

胎龄/周	n	早产儿脑损伤	发生率/%	χ^2	P
<28	4	2	50.0	40.64	<0.01
28 ~ <31	110	43	39.1		
31 ~ <33	175	48 [#]	27.4		
33 ~ <37	281	33 ^{*##△△}	11.7		

与胎龄 <28 周比较 * $P < 0.05$;与胎龄 28 ~ <31 周比较 # $P < 0.05$,## $P < 0.01$;与胎龄 33 ~ <37 周比较 △ $P < 0.01$

2.2 不同出生体质量脑白质损伤发生情况 不同出生体质量脑白质损伤发生率由低到高分别为:出生体质量 ≥ 2.5 kg、2.0 ~ <2.5 kg、1.5 ~ <2.0 kg、1.0 ~ <1.5 kg、<1.0 kg($P < 0.05 \sim P < 0.01$)(见表 2)。

表 2 不同出生体质量脑白质损伤发生情况对比[n ;百分率(%)]

出生体质量/kg	n	早产儿脑损伤	发生率/%	χ^2	P
<1.0	13	8	61.5	29.33	<0.01
1.0 ~ <1.5	92	32	34.8		
1.5 ~ <2.0	202	48 ^{*##}	23.8		
2.0 ~ <2.5	186	26 ^{*##△}	14.0		
≥ 2.5	75	12 ^{*##}	16.1		

与体质量 <1.0 kg 比较 * $P < 0.01$;与体质量 1.0 ~ <1.5 kg 比较 # $P < 0.05$,## $P < 0.01$;与体质量 1.5 ~ <2.0 kg 比较 △ $P < 0.05$

2.3 脑白质损伤单因素分析 单因素分析显示,败血症、低氧血症、机械通气、先兆早产、宫内感染、宫内窘迫、酸中毒、窒息史、妊娠期高血压、产前激素、胎龄以及出生时体质量均对脑白质损伤存在明显影响($P < 0.05$)(见表 3)。

2.4 多因素分析 以早产儿脑白质损伤作为因变量,以败血症(是 vs 否)、低氧血症(是 vs 否)、机械通气(是 vs 否)、先兆早产(是 vs 否)、宫内感染(是 vs 否)、宫内窘迫(是 vs 否)、酸中毒(是 vs 否)、窒息史(是 vs 否)、妊娠期高血压(是 vs 否)、产前激素(是 vs 否)、胎龄(<31 周 vs ≥ 31 周)以及出生时体质量(<1.5 kg vs ≥ 1.5 kg)作为自变量,经多因

素回归分析得出, 孕期感染、窒息史、剖宫产以及酸中毒属于脑白质损伤发生的独立危险因素 ($P < 0.05$) (见表 4)。

表 3 脑白质损伤单因素分析 [n ; 百分率 (%)]

项目	脑白质损伤组 ($n = 126$)	无脑白质损伤组 ($n = 442$)	χ^2	P
男性	70(55.6)	226(51.1)	0.77	>0.05
多胎	33(26.2)	122(27.6)	0.09	>0.05
多孕	40(31.7)	149(33.7)	0.17	>0.05
败血症	19(15.1)	23(5.2)	13.97	<0.01
低血糖	13(10.3)	33(7.5)	1.07	>0.05
酸中毒	74(58.7)	113(25.6)	48.83	<0.01
窒息史	48(38.1)	113(25.6)	7.58	<0.01
PDA	8(6.3)	22(5.0)	0.37	>0.05
产前激素	77(61.1)	216(48.9)	5.88	<0.05
剖宫产	75(59.5)	359(81.2)	25.61	<0.01
妊娠期糖尿病	19(15.1)	100(22.6)	3.37	>0.05
妊娠期高血压	30(23.8)	217(49.1)	25.51	<0.01
先兆早产	45(35.7)	94(21.3)	11.07	<0.01
胎膜早破	48(38.1)	156(35.3)	0.33	>0.05
宫内感染	24(19.0)	35(7.9)	13.05	<0.01
低氧血症	66(52.4)	119(26.9)	28.93	<0.01
机械通气	48(38.1)	100(22.6)	12.18	<0.01
宫内窘迫	51(40.5)	114(25.8)	10.26	<0.01
NRDS	35(27.8)	96(21.7)	2.03	>0.05
胎龄($\bar{x} \pm s$)/周	32.2 \pm 2.1	33.6 \pm 2.1	6.60 $^{\Delta}$	<0.01
体质量($\bar{x} \pm s$)/g	1 845.7 \pm 36.4	2 008.4 \pm 34.7	45.92 $^{\Delta}$	<0.01
流产次数($\bar{x} \pm s$)	0.8 \pm 0.2	0.8 \pm 0.3	0.00 *	>0.05
孕次($\bar{x} \pm s$)	2.1 \pm 0.1	2.2 \pm 0.3	5.94 *	>0.05

Δ 示 t 值; * 示 t' 值

表 4 多因素分析

变量	B	$Wald\chi^2$	P	OR	95% CI
孕期感染	0.679	8.971	<0.05	2.674	1.247 ~ 5.459
窒息史	1.265	23.784	<0.05	3.485	2.124 ~ 5.157
剖宫产	-1.237	26.154	<0.05	0.127	0.187 ~ 0.461
酸中毒	1.541	29.015	<0.05	4.454	2.345 ~ 7.154

3 讨论

脑白质损伤是早产儿最为常见的脑损伤类型, 一般囊腔形成在脑白质损伤后 3~4 周才开始出现, 但是在实际临床工作中发现, 部分早产儿在脑白质损伤 2 周内即会出现, 因此本次研究在对脑白质损伤进行分析时将脑室周围白质软化患儿作为脑白质损伤的一种损伤形式^[8]。本次研究中显示, 早产儿中脑白质损伤发病率为 22.2%, 其中主要有局灶性

脑白质损伤, 且脑室周围白质软化也具有较高的发生率。本次研究对不同胎龄以及不同出生体质量早产儿脑白质损伤发生率进行分析, 结果显示, 随胎龄以及出生体质量增加, 脑白质损伤发生率逐渐降低^[9]。早产儿胎龄 >32 周后, 其少突胶质细胞前体活跃程度降低, 对于应激反应、缺氧、炎症、谷氨酰胺增多等引起的损伤敏感程度降低^[10], 同时低体质量早产儿体内白细胞介素含量高, 氧化应激水平增加, 促进了对少突胶质细胞的损伤^[11]。早产儿大脑血管发育不完善, 胎龄越低患儿短穿支越少, 并且长穿支发育不完全, 因此脑室周围具有较低的脑血流分布, 而该区代谢相对旺盛, 当出现缺血、缺氧时较容易发生损伤^[10]。早产儿具有较差的脑血管调节机制, 容易导致脑室旁白质损伤, 因此在早产儿产若出现窒息、低氧以低血压等情况时, 患儿脑血流自主调节能力受到影响, 进而加重脑损伤^[11]。

本次研究对影响早产儿发生脑白质损伤的相关因素进行分析, 结果显示, 单因素 logistic 回归显示, 多种变量可对早产儿脑白质损伤发生起到促进作用, 如败血症、低氧血症、机械通气、先兆早产、宫内感染、宫内窘迫、酸中毒、窒息史、妊娠期高血压、产前激素、胎龄 (<31 周) 以及出生时体质量 (≤ 1.5 kg), 上述原因均可能潜在造成早产儿体内氧化应激增加或缺氧加重, 且经多因素分析结果可以看出, 孕期感染、窒息史、剖宫产以及酸中毒均为脑白质损伤发生的独立危险因素。当脑组织出现缺血以及再灌注时, 会有大量自由基以及谷氨酸产生, 而缺血、缺氧状态会导致机体细胞凋亡以及线粒体功能障碍^[12]。对于氧自由基的处理能力少突胶质细胞的处理能力较弱, 而且在缺血、缺氧损伤后会释放大量炎症因子, 进而对脑组织造成进一步伤害^[13]。本次研究中显示酸中毒同样是导致脑白质损伤的高危因素, 可能与缺氧导致糖代谢率降低有关, 进而导致星形胶质细胞出现坏死情况。本次研究显示剖宫产是脑白质损伤发生的独立影响因素, 且与脑白质损伤发生呈负相关, 分析其原因可能是因为剖宫产胎儿在生产时不会受到阴道挤压, 而且当出现宫内缺氧时胎儿对于阴道挤压的耐受能力会明显降低, 而剖宫产可以快速结束产程, 使生产中脑血流波动避免或降低, 从而对于脑白质损伤发生可以起到一定的预防作用^[14]。通过对本次研究结果进行分析可以看出, 导致早产儿发生脑白质损伤的主要原因与脑组织缺氧、缺血有关, 因此对于含有以上危险因素的早产儿, 应当做好积极预防工作, 避免胎儿出现脑

白质损伤情况^[15]。

综上所述,早产儿胎龄越低、出生体质量越低发生脑白质损伤的概率越高,且孕期感染、窒息史、剖宫产以及酸中毒属于脑白质损伤发生的独立危险因素。

[参 考 文 献]

- [1] 吴成君,汪兆艳,杨印祥,等. 少突胶质前体细胞移植治疗早产儿脑白质损伤大鼠模型[J]. 中国当代儿科杂志,2017,19(9):1003.
- [2] JADAVJI NM. The integrated stress response is not a target for diffuse white matter injury in premature infants[J]. J Neurosci, 2017,37(49):11772.
- [3] 叶平,李艳,赵莹莹,等. 早产儿局灶性脑白质损伤的多因素分析[J]. 临床放射学杂志,2019,38(1):158.
- [4] BACK SA. White matter injury in the preterm infant: pathology and mechanisms[J]. Acta Neuropathol,2017,134(3):1.
- [5] 董丽娟,张可,林洁,等. 超早产儿脑病危险因素的病例对照研究[J]. 中国循证儿科杂志,2017,12(1):64.
- [6] 朱燕,张可,胡兰,等. 高危晚期早产儿脑病临床特点及磁共振影像学评估[J]. 中国当代儿科杂志,2017,19(5):567.
- [7] MUKHERJEE S, CHENG I, MILLER S, *et al.* A fast segmentation-free fully automated approach to white matter injury detection in preterm infants[J]. Med Biol Eng Comput,2019,57(1):71.
- [8] 曹一翀,刘卫鹏,王凤,等. 脂肪干细胞生物活性分泌物防治早产儿脑白质损伤的安全性及早期疗效[J]. 中华实用儿科临床杂志,2018,33(19):1503.
- [9] 郭佃强,韩梅,单若冰,等. 多胎与单胎早产儿视网膜病变的发病率及危险因素的比较[J]. 眼科新进展,2017,37(4):348.
- [10] 张洪涛,李扬,寇晓娜,等. 早产儿脑白质损伤影像学特征及危险因素研究[J]. 陕西医学杂志,2018,47(2):215.
- [11] 李文斌,常立文,石晶晶,等. 血清白细胞介素-6水平与极低出生体重儿脑白质损伤的关系[J]. 中华围产医学杂志,2014,17(5):323.
- [10] JUJARVI S, SAARELA T, HALLMAN M, *et al.* Intravenous paracetamol was associated with closure of the ductus arteriosus in extremely premature infants[J]. Acta Paediatr,2018,107(4):605.
- [11] 裘艳梅,侯洪涛,王炜,等. 血清髓鞘碱性蛋白、S100B及血气分析在早产儿脑损伤早期诊断中的价值[J]. 实用医学杂志,2017,33(8):120.
- [12] 吴秀双,史源. 基于多模态数据的早产儿脑功能发育监测及脑损伤诊断的应用前景[J]. 中华实用儿科临床杂志,2017,32(14):1055.
- [13] 陈孜孜. 重组人类基因促红细胞生成素在治疗早产儿脑损伤中的应用[J]. 基因组学与应用生物学,2017,12(3):1150.
- [14] BORREGAS SP, MAESTRO ML, VALDIVIESOSOT, *et al.* Improving nutritional practices in premature infants can increase their growth velocity and the breastfeeding rates[J]. Acta Paediatr,2017,106(5):768.
- [15] 廖剑艺,杨慧慧,梁晓雯,等. 床旁颅脑超声评估子痫前期对早产儿脑损伤影响的研究[J]. 中国超声医学杂志,2018,34(4):293.
- (本 文 编 辑 刘 璐)
-
- (上接第752页)
- [10] GONZALEZ-LOPEZ A, GARCIA-PRIETO E, BATALLA-SOLIS E, *et al.* Lung strain and biological response in mechanically ventilated patients[J]. Intensive Care Med,2012,38(2):240.
- [11] OLEGARD C, SONDERGAARD S, HOULTZ E, *et al.* Estimation of functional residual capacity at the bedside using standard monitoring equipment: a modified nitrogen washout/washin technique requiring a small change of the inspired oxygen fraction[J]. Anesth Analg,2005,101(1):206.
- [12] CHIUMELLO D, CRESSONI M, CHERICETTI M, *et al.* Nitrogen washout/washin, helium dilution and computed tomography in the assessment of end expiratory lung volume[J]. Crit Care,2008,12(6):R150.
- [13] ANDRIDGE RR, LITTLE RJ. A review of hot deck imputation for survey non-response[J]. Int Stat Rev,2010,78(1):40.
- [14] GATTINONI L, CAIRONI P, CRESSONI M, *et al.* Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome[J]. N Engl J Med,2006,354(17):1775.
- [15] HAGER DN, KRISHNAN JA, HAYDEN DL, *et al.* Tidal volume reduction in patients with acute lung injury when plateau pressures are not high[J]. Am J Respir Crit Care Med,2005,172(10):1241.
- [16] RYLANDER C, TYLÉN U, ROSSI-NORRLUND R, *et al.* Uneven distribution of ventilation in acute respiratory distress syndrome[J]. Crit Care,2005,9(2):R165.
- [17] MACNAUGHTON PD, EVANS TW. Measurement of lung volume and DLCO in acute respiratory failure[J]. Am J Respir Crit Care Med,1994,150(3):770.
- [18] PUYBASSET L, CLUZEL P, GUSMAN P, *et al.* Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome[J]. Intensive Care Med,2000,26(7):857.
- [19] MEAD J, TAKISHIMA T, LEITH D. Stress distribution in lungs, a model of pulmonary elasticity[J]. J Appl Physiol,1970,28(5):596.
- [20] SUNDARESAN A, GEOFFREY CHASE J, HANN CE, *et al.* Dynamic functional residual capacity can be estimated using a stress-strain approach[J]. Comput Methods Programs Biomed,2011,101(2):135.
- [21] GATTINONI L, PROTTI A, CAIRONI P, *et al.* Ventilator-induced lung injury: the anatomical and physiological framework[J]. Crit Care Med,2010,38(10 Suppl):S539.
- (本 文 编 辑 刘 梦 楠)