

# 초미숙아의 신경발달에 대한 예후

## Neurodevelopmental Outcomes of Extremely Preterm Infants

이연경

관동대학교 의과대학 제일병원 소아청소년과

Yeon Kyung Lee, M.D.

Department of Pediatrics, Cheil General Hospital,  
School of Medicine, Kwandong University, Seoul, Korea

책임저자 주소: 100-380, 서울시 중구 목정동 1-19

관동의대 제일병원 소아청소년과

Tel: 02-2000-7107, 7562, Fax: 02-2000-7789

E-mail: ykleeped@hanmail.net

투고일자: 2009년 8월 25일, 심사일자: 2009년 9월 18일, 게재확정일자: 2009년 10월 2일

### Abstract

Recently, advances in perinatal and neonatal intensive care during the last decades have led to a dramatic increased survival of extremely preterm and extremely low birth weight infants (ELBWI, <1,000 g). These have influenced the rates of neonatal morbidity and neurodevelopmental impairment. Neurodevelopmental outcome is being used as the most important measure of successful neonatal care and has to be assessed, not only in the short term, but also in the long term. Long-term follow-up of ELBWI is necessary to identify neurodevelopmental outcomes with a wide array from major neurosensory disability to high prevalence/low severity dysfunction in early childhood, school age and young adulthood.

**Key Words:** Neurodevelopmental outcome, Extremely preterm, Extremely low birth weight infants

서론

일반적으로 출생체중 1,000 g 미만의 신생아를 초극소 저출생체중아(extremely low birth weight infant, ELBWI)라고 하며, 재태기간 28주 미만의 신생아를 초미숙아(extremely preterm infant), 그 중에서도 출생체중 750~800 g 미만, 재태기간 25주 미만을 micropremie라고 한다.

최근 주산의학 및 신생아 집중치료의 급속한 발전으로 초미숙아의 생존율이 증가하고 있다. NICHD (National Institute of Child Health and Human Development)에 따르면, 1990년대 중반 이후로는 85% 이상의 극소 저출생체중아의 생존율을 보고하고 있고, 750~1,000 g 사이는 88%, 750 g 미만의 micropremie에서는 50% 이상의 생존율을 보고하고 있다.<sup>1</sup> 국내의 경우에는 아직 여기까지는 이르지 못하지만, 1990년 후반의 초극소 저출생체중아 생존율이 45%에서 2000년 초반에는 62%정도로 급격히 향상되고 있는 추세이다.<sup>2</sup> 그러나 생존하는 초미숙아의 증가로 인해 이들 신생아에서의 신경학적 후유증의 발생 빈도 증가에 대한 우려와 함께 장기적인 신경발달에 대한 예후에 관심이 높아지고 있다. 지금까지 미숙아에 대한 신경학적 평가는 주로 뇌성마비, 지능 저하, 시각 및 청력 손실 등의 주요 신경장애에 중점을 두어 이루어졌으나, 생존하는 초미숙아의 연령이 증가되면서 주요 신경장애가 없는 경우에서도 정상 출생체중아에 비해 지능 및 학습 능력의 저하, 운동 및 행동 장애 등의 빈도가 높아 학령기를 거쳐 성인에 이르는 장기간에 걸친 평가가 이루어지고 있다. 이에 본 장에서는 생존하는 초극소 저출생체중아의 유아기, 학령기, 성인기에 따른 신경발달학적 예후에 대하여 알아보려고 한다.

## 본 론

### 1. 유아기의 신경발달에 대한 예후

초극소 저출생체중아에서 유아기에 나타나는 신경학적 후유증으로는 뇌성마비, 경련, 시각 및 청력 장애 등의 주요장애를 들 수 있으며, 이들의 20~25%에서 볼 수 있다. 최근 30여년 동안의 신생아 집중치료의 발달로 초미숙아의 생존율 뿐만 아니라 주요 신경학적 장애의 발생율에도 변화가 있었다. 1990년대에는 폐표면활성제, 산전 스테로이드 투여, 미숙아의 만성폐질환에 대한 스테로이드 투여 등에 힘입어 1980년대에 비해 생존율이 현저하게 향상되었으나, 그와 더불어 주요 신경학적 장애율도 증가하였다. 하지만 2000년대에 들어와서는 1990년대 중반 이후와 생존율에 있어서는 큰 차이를 보이지 않았으나, 주요 신경학적 장애율은 오히려 감소하는 경향을 보이는데, 이는 산전 스테로이드의 확대, 미숙아 만성폐질환에 대한 스테로이드 제한, 뇌출혈 및 패혈증의 감소 등에 기인하는 것으로 생각된다.<sup>3</sup> 국내에서도 전 등에 의한 보고에서, 2000년 이후에 출생한 1,000 g 미만의 초극소 저출생체중아의 생존율은 1990년대에 비해 증가하였으며, 평균 출생체중 및 재태주수가 상대적으로 더 작았음에도 불구하고, 오히려 뇌성마

비의 발생율은 감소하였다.<sup>4</sup> 1990년대에 태어난 초극소 저출생체중아를 대상으로 한 NICHD의 첫 다기관 연구에 따르면, 교정연령 18~22개월에 추적 관찰 가능한 1,151명에서의 신경학적 장애 발생 빈도는 뇌성마비 17%, shunt를 필요로 하는 뇌수종 4%, 만성 경련은 5%였고, Bayley II Mental Developmental Index (MDI)가 70미만이 37%, Bayley II Psychomotor Developmental Index (PDI)가 70미만이 29%, 편측 또는 양측 실명 3%, 보청기를 필요로 하는 청각 장애가 3%였다.<sup>5</sup> 초미숙아에서 유아기의 주요 신경학적 장애는 보고자에 따라 차이가 있어 뇌성마비는 5~22%, 시력 및 청력 소실은 각각 0~10%, 1~6%, MDI<70인 인지장애는 15~37%였다(Table 1).<sup>3-9</sup> 이는 연구기관마다의 생존율, 연구시기, 신생아기 합병증, 사회 경제적인 요인, 검사 연령, 신경발달 평가방법, 장애 진단기준 등이 영향을 주었을 것으로 생각된다. 또한 재태주수 25주 미만의 micropremie의 Epicure연구에서는 교정연령 30개월에 반수에서 신경학적 장애를 보였으며, 이중 반수에서는 심각한 장애를 보였고,<sup>10</sup> Kilbride 등은 출생체중 800 g 미만의 micropremie에 있어 환경적 요인이 신경학적 예후에 미치는 영향을 알아보기 위하여 그들의 만삭아 형제, 자매와의 비교연구에서 micropremie들은 그들의 형제, 자매보다 학령전기(5세)에 지능지수, 운동, 수용언어 능력이 떨어졌으며, 지능과 언어는 미숙아로 인한 요인 뿐 아니라 사회 경제적 요인의 영향을 받았으나, 운동 능력은 사회경제적

**Table 1.** Early Childhood Outcomes of ELBW

Authors	Population	Birth years	BW/GA	Age at F/U (months)	Outcomes (%)			
					CP	Blind	Deaf	MDI<70
Robertson et al. (1994) <sup>6</sup>	Regional Canada	1990	<750 g	24~36	5	10	5	15
Hack et al. (1996) <sup>7</sup>	Single center USA	1990~1992	<750 g	20	10	2	6	20
Jacobs et al. (2000) <sup>8</sup>	Two center Canada	1990~1994	23~26 wks	18~24	15	4	4	26
Vohr et al. (2000) <sup>5</sup>	Multicenter USA	1993~1994	<1,000 g	18	17	3	3	37
Wilson-Costello et al. (2007) <sup>3</sup>	Single center USA	1982~1989	<1,000 g	20	8	5	3	20
		1990~1999			13	1	6	24
		2000~2002			5	1	1	21
Jeon et al. (2007) <sup>4</sup>	Single center Korea	1994~1999	<1,000 g	18	22	0	3	20
		2000~2004			8	0	3	
Park et al. (2008) <sup>9</sup>	Single center Korea	2003~2006	<1,000 g	4~40				

Abbreviations : BW, birth weight; GA, gestational age; F/U, follow up; CP, cerebral palsy; MDI, mental developmental index

**Table 2.** Trends in Cerebral Palsy of ELBWI

Authors	Population	Birth Years	BW/GA	Trend/CP rate
Emsley et al. (1998) <sup>12</sup>	Regional England	1984~1994	23~25 wks	No change over time CP rate 21% in 1984~1989 18% in 1990~1994
Jacobs et al. (2000) <sup>8</sup>	Two centers Canada	1982~1994	23~26 wks	No change in CP rate CP rate 12% in 1982~1987 15% in 1990~1994
Salokorpi et al. (2001) <sup>13</sup> Mikkola et al. (2005) <sup>14</sup>	Regional Finland	1991~1994 1996~1997	<1,000 g	No change over time CP rate 21% in 1984~1989 18% in 1990~1994
Hintz et al. (2005) <sup>15</sup>	Regional USA	1993~1999	<1,000 g	No change over time CP rate 23% in 1993~1996 21% in 1997~1999
Wilson-Costello et al. (2007) <sup>16</sup>	Single center USA	1982~2002	<1,000 g	Significant increase followed by decrease ( $P=0.01$ ) CP rate 8% in 1982~1989 13% in 1990~1999 5% in 2000~2002
Jeon et al. (2007) <sup>4</sup>	Single center Korea	1994~2004	<1,000 g	Significant decrease over time CP rate 22% in 1994~1999 8% in 2000~2004

Abbreviations : BW, birth weight; GA, gestational age; CP, cerebral palsy

요인이 아닌 미숙아 자체와 관계가 있는 것으로 보고하였다.<sup>11</sup>

뇌성마비는 유아기의 대표적인 신경학적 장애로, 초극소 저출생체중아의 10~20%에서 진단되어지며, 1980년에서 2000년대에 이르면서 시기별로 뇌성마비의 빈도 추이에 대한 다양한 보고가 있다(Table 2).<sup>4, 8, 12~16</sup> 출생체중이 더 작을수록 뇌성마비의 발생율은 높지만, 앞서 언급한 NICHD 보고에서 초극소 저출생체중아의 100 g단위의 체중별로 세분화한 뇌성마비 발생율은 401~500 g군에서 29 %로 가장 높았으나, 다른 체중군들에서는 15~21%로 100 g단위로 나눈 체중군에 대한 뇌성마비 발생율의 일정한 경향은 없었다.<sup>5</sup> Athetoid 또는 ataxic형보다 spastic형이 많고, 출생체중 1,000 g이하로 출생한 신생아의 뇌성마비 위험인자로는 뇌실내 출혈 III, IV, 뇌실주변 백질연화증, 뇌실 확장증, 남아, 만성폐질환, 결찰을 필요로 하는 동맥관 개존증, 후기 패혈증, 따라잡기 성장의 실패 등이 있다.<sup>4, 15, 17</sup>

유아기의 인지장애는 Bayley II MDI로 교정연령 6개월에서 3세사이의 인지능력을 측정하여 70미만인 경우에 심한 장애가 있는 것으로 평가하는데, 초극소 저출생체중아의 NICHD연구에서 교정연령 18~22개월의 평균 MDI는

76이었으나,<sup>5</sup> 기관마다 차이가 있어 Park 등, Wilson-Costello 등은 83~84로 보고하였다.<sup>3, 9</sup> 인지장애율은 25주 미만이거나 초극소 저출생체중아의 경우 15~37%였으나,<sup>3, 5~9</sup> 이 시기의 인지능력 평가는 운동, 언어, 사회감정적 발달에 대한 의존도가 높아 학동기 이후의 인지발달의 예견 인자가 되지 못하며 정확도가 떨어진다.

또한 시력 및 청력 등의 감각 기능의 장애는 초미숙아에 있어 인지 및 운동 장애보다 드물지만, 매우 중요한 후유장애로 시력소실이 0~10%, 보청기를 필요로 하는 청력소실이 1~6%정도 보고되고,<sup>3~8</sup> 근시 및 사시 등의 가벼운 시력장애는 9~25%, 약간의 청력장애는 11~13%까지 보고되며,<sup>5, 10</sup> 일시적인 전도장애로 인한 청력장애까지 포함하면 28%까지 보고한 경우도 있다.<sup>18</sup>

## 2. 학령기의 신경발달에 대한 예후

학령기 예후는 초미숙아의 지속적인 추적 관찰에서 중요한 표식자이며, 대부분이 정상 체중으로 출생한 경우와의 비교연구이다. 최근에는 분명한 신경학적 장애를 갖지 않았던 아이라도 학교에 입학한 후에 학습장애, 행동장애 등의 문제가 생기고 있어 이에 대한 관심이 높아지고 있으며, 초

**Table 3.** School Age Outcomes of ELBWI

Authors	Population	Birth years	BW/GA	Age at F/U	Outcomes
Whitfield et al. (1997) <sup>19</sup>	Regional Canada	1974~1985	≤800 g vs NBW	9 years	Lower mean IQ: 99 vs 112 More attention problem: 33 vs 4% More learning disability: 47 vs 18% 14% with ELBW had multiple disabilities
Horwood et al. (1998) <sup>20</sup>	Regional New Zealand	1986	<1,000 g vs NBW	8 years	Higher rates of behavioral problems Poorer school performance More special education: 31 vs 9% More school problems: 71 vs 42% More subnormal IQ: 36 vs 11%
Buck et al. (2000) <sup>21</sup>	Single center USA	1983~1986	<28 wks vs term	10 years	More grade repetition: 33 vs 18% More special education: 20 vs 5% More rehabilitation: 47 vs 18%
Anderson et al. (2003) <sup>22</sup>	Regional Australia	1991~1992	<1,000 g vs NBW	8 years	Significantly lower IQ and achievement
Saigal et al. (2003) <sup>23</sup>	International USA, Canada, Holland	1977~1987	<1,000 g	8, 11 years	High rates of cognitive deficit IQ < 70: 15-27% Special education: 39-62%
Hack et al. (2005) <sup>24</sup>	Single center, USA	1992~1995	<1,000 g vs NBW	8 years	Significantly lower IQ IQ < 70: 18 vs 4% More limitations
Mikkola et al. (2005) <sup>14</sup>	Regional, Finland	1996~1997	<1,000 g	5 years	Cognitive impairment: 9% Mean IQ: 96 Functional abnormality: 39%

BW, birth weight; GA, gestational age; F/U, follow up; NBW, normal birth weight

미숙아의 학령기 예후에 대한 연구들이 보고되고 있다. 이들 연구에서 초극소 저출생체중아는 주요 신경장애가 없는 경우에도 정상아에 비해 인지장애, 학습장애, 주의력 결핍, 행동장애의 빈도가 높았다(Table 3).<sup>14, 19-24</sup> 1992년에서 1995년 사이에 출생한 초극소 저출생체중아를 대상으로 Hack 등에 의한 학령기 예후 연구에서 심각한 신경학적 장애가 16%에서 보였으며, 신체적, 정신적 지연, 의사소통 문제 등의 기능성 장애 64% (정상체중군 20%), 일상생활에서의 도움을 필요로 하는 의존성 48% (정상체중군 23%), 물리치료, 작업치료, 특수학교 등의 보통 이상의 서비스를 필요로 하는 경우가 65% (정상체중군 27%)였으며, 이러한 차이는 주요 신경학적 장애가 없는 초극소 저출생체중아에서도 뚜렷하였다.<sup>24</sup> Marlow 등은 25주 미만의 micropremie를 대상으로 교정연령 30개월과 6세에서의 신경학적 장애의 관련성을 분석하여, 30개월에 심한 장애를 보였던 경우에 6세에서 중등도 이상의 장애를 나타낸 경우는 86%로 높은 예견성을 보였으나, 30개월에 정상이었던 경우의 24%에

서도 6세 경에 중등도 이상의 장애를 나타내어 학령기 추적 관찰의 중요성을 강조하였다.<sup>25</sup>

학령기의 인지기능은 Stanford-Binet Intelligence Scale, Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-III), Kaufman Assessment Battery of Childhood 등의 검사를 통해, Intelligence Quotient (IQ)로 평가되어진다. 평균 IQ는 82~105 정도로 정상체중아에 비해 IQ가 낮은 인지장애의 비율이 높다.<sup>19, 20, 22-24</sup> 그러나 정상 IQ에서도 학습 및 행동장애를 보이는 경우가 많아 IQ가 특별한 학습장애나 행동장애를 대변하지는 못한다. 또한 주의력결핍-과잉운동장애, 전반적인 분노, 우울증, 정신사회적으로 적응을 못하며, 친구가 적고, 자기주장이 적으며, 부끄러워하고, 자폐적인 성향을 갖거나 Asperger 장애 등의 빈도가 높기에 이러한 행동장애의 조기발견과 치료에 관심을 가져야 한다.<sup>26-28</sup>

**Table 4.** Young Adult Age Outcomes of ELBWI

Authors	Population	Birth years	BW	Age at F/U	Outcomes
Hack et al. (2004) <sup>28</sup>	Single center USA	1977~1979	<1,000 g vs NBW	20 years	Neurosensory impairment: 12 vs 1% Lower mean IQ: 81 vs 92 Graduation from high school 72 vs 83% 4 year college enrollment 10 vs 40% Unemployment 14 vs 13%
Grunau et al. (2004) <sup>29</sup>	Regional Canada	1981~1986	<800 g vs NBW	17 years	Lower cognitive scores and academic skills More internalizing, externalizing problems Lower scholastic, athletic, job, and romantic competence
Lefebvre et al. (2005) <sup>30</sup>	Single center Canada	1976~1981	<1,000 g vs NBW	18 years	Lower mean IQ: 94 vs 108 IQ <85: 19 vs 2% Requirement for special classes 33 vs 9%
Saigal et al. (2006, 2007) <sup>31, 32</sup>	Regional Canada	1977~1982	<1,000 g vs NBW	23 years	Neurosensory impairment: 27 vs 2% Graduation from high school 82 vs 87% Permanent employment 48 vs 57% Higher functional limitations No difference of self-reported quality of life

BW, birth weight; F/U, follow up; NBW, normal birth weight

### 3. 성인기의 신경발달에 대한 예후

초극소 저출생체중아의 생존율이 높아지고, 그들이 성장함에 따라 학령기 이후의 추적 관찰을 통해 성인기에 이르는 장기간에 걸친 평가가 이루어지고 있다(Table 4).<sup>28-32</sup> 이러한 연구들은 지역, 연구방법, 생존율, 재태주수 및 사회경제적 환경에 따라 차이가 있으나, 궁극적으로 초극소 저출생체중아의 신경학적 장애는 성인기까지 지속되었으며, 전반적으로 정상 체중으로 출생한 군에 비하여 지능 및 교육 성취도가 낮았으나 취업률의 차이는 보이지 않았다.<sup>28,31</sup> 정신행동학적 측면에서 불안증이나 우울증의 빈도가 높았으나 주요 정신과적 장애의 차이는 없었고,<sup>33</sup> 알코올 및 약물남용 등의 위험성은 낮았으며, 범죄율의 차이는 없었다.<sup>34</sup> 또한 초극소 저출생체중아가 성인이 되어 느끼는 삶의 질은 정상 체중아군에 비해 차이가 없었고, 스스로 만족할 수 있는 생활을 하고 있다고 느끼는 것으로 보고되고 있다.<sup>32, 35</sup>

## 결 론

초미숙아 치료의 궁극적인 목표는 생존율 향상과 장기적

으로 신경학적 발달장애가 없도록 하는 것이며, 그러기 위해서는 조기 출산을 줄이고 미숙아로 인한 합병증, 특히 뇌 손상을 줄일 수 있는 치료의 개발과 장기적인 추적 관찰을 통한 치료에 대한 평가가 필요하다. 또한 장기적인 신경학적 발달장애를 결정하는 요인으로 미숙아 자체의 생물학적 요인 뿐 아니라, 사회경제적인 환경적 요소가 중요한 역할을 하기에, 조기교육 프로그램을 통해 이에 대한 접근이 필요하며, 장기적으로 추적 관찰하여 초미숙아에 대한 지속적인 지지와 신경학적 장애를 줄일 수 있는 방법에 대한 연구가 지속되어야 할 것으로 생각된다.

## References

1. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stark AR, Bauer CR, Donovan EF, Korones SB, Laptook AR, Lemons JA, Oh W, Papile LA, Shankaran S, Stevenson DK, Tyson JE, Poole WK; NICHD Neonatal Research Network. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:147.e1-8.
2. Kim KS, Bae CW. Trends in survival rate for very low

- birth weight infants and extremely low birth weight infants in Korea, 1967–2007. *Korean J Pediatr* 2008;51:237–42.
3. Wilson–Costello D, Friedman H, Minich N, Siner B, Taylor G, Schluchter M, Hack M. Improved neuro–developmental outcomes for extremely low birth weight infants in 2000–2002. *Pediatrics* 2007;119: 37–45.
  4. Jeon GW, Kim MJ, Kim SS, Shim JW, Chang YS, Park WS, Lee MH. Improved survival rate with decreased neurodevelopmental disability in extreme immaturity. *Korean J Pediatr* 2007;50:1067–71.
  5. Vohr BR, Wright LL, Dusick AM, Mele L, Verter J, Steichen JJ, Simon NP, Wilson DC, Broyles S, Bauer CR, Delaney–Black V, Yolton KA, Fleisher BE, Papile LA, Kaplan MD. Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the national institute of child health and human development neonatal research network, 1993–1994. *Pediatrics* 2000;105:1216–26.
  6. Robertson C, Sauve RS, Christianson HE. Province–based study of neurologic disability among survivors weighing 500 through 1,249 grams at birth. *Pediatrics* 1994;93:636–40.
  7. Hack M, Friedman H, Fanaroff AA. Outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 1996;98:931–7.
  8. Jacobs SE, O'Brien K, Inwood S, Kelly EN, Whyte HE. Outcome of infants 23–26 weeks' gestation pre and post surfactant. *Acta Paediatr* 2000;89:959–65.
  9. Park MR, Lee BS, Kim EA, Kim KS, Pi SY. Outcomes of Extremely Low Birth Weight Infants at the Asan Medical Center between 2003 and 2006. *J Korean Soc Neonatol* 2008;15:123–33.
  10. Wood NS, Marlow N, Costeloe K, Gibson AT, Wilkinson AR. Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. *N Engl J Med* 2000;343:378–84.
  11. Kilbride HW, Thorstad K, Daily DK. Preschool outcome of less than 801–gram preterm infants compared with full–term siblings. *Pediatrics* 2004;113:742–7.
  12. Emsley HC, Wardle SP, Sims DG, Chiswick ML, D'Souza SW. Increased survival and deteriorating developmental outcome in 23 to 25 week old gestation infants, 1990–4 compared with 1984–9. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998;78:F99–104.
  13. Salokorpi T, Rautio T, Sajaniemi N, Serenius–Sirve S, Tuomi H, von Wendt L. Neurological development up to the age of four years of extremely low birthweight infants born in Southern Finland in 1991–94. *Acta Paediatr* 2001;90:218–21.
  14. Mikkola K, Ritari N, Tomniska V, Salokorpi T, Lehtonen L, Tammela O, Paakkonen L, Olsen P, Korkman M, Fellman V. Neurodevelopmental outcome at 5 years of age of a national cohort of extremely low birth weight infants who were born in 1996–1997. *Pediatrics* 2005;116:1391–400.
  15. Hintz SR, Kendrick DE, Vohr BR, Poole WK, Higgins RD; NICHD Neonatal Research Network. Changes in Neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months' corrected age among infants of less than 25 weeks' gestational age born in 1993–1999. *Pediatrics* 2005;115:1645–51.
  16. Wilson–Costello D. Is there evidence that long–term outcomes have improved with intensive care? *Semin Fetal Neonatal Med* 2007;12:344–54.
  17. Tran U, Gray PH, O'Callaghan MJ. Neonatal antecedents for cerebral palsy in extremely preterm babies and interaction with maternal factors. *Early Hum Dev.* 2005;81:555–61.
  18. Vohr BR, Wright LL, Dusick AM, Perritt R, Poole WK, Tyson JE, Steichen JJ, Bauer CR, Wilson–Costello DE, Mayes LC; Neonatal Research Network. Center differences and outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2004;113:781–9.
  19. Whitfield MF, Grunau RV, Holsti L. Extremely premature ( $\leq 800$  g) schoolchildren: multiple areas of hidden disability. *Arch Dis Child* 1997;77:F85–90.
  20. Horwood LJ, Mogridge N, Darlow BA. Cognitive, educational, and behavioural outcomes at 7 to 8 years in a national very low birthweight cohort. *Arch Dis*

- Child 1998;79:F12–20.
21. Buck GM, Msall ME, Schisterman EF, Lyon NR, Rogers BT. Extreme prematurity and school outcomes. *Pediatr Perinat Epidemiol* 2000;14:324–31.
22. Anderson P, Doyle LW. Neurobehavioral outcomes of school-age children born extremely low birth weight of very preterm in the 1990s. *JAMA* 2003;289:3264–72.
23. Saigal S, den Ouden L, Wolke D, Hoult L, Paneth N, Streiner DL, Whitaker A, Pinto–Martin J. School-age outcomes in children who were extremely low birth weight from four international population-based cohorts. *Pediatrics* 2003;112:943–50.
24. Hack M, Taylor HG, Drotar D, Schluchter M, Cartar L, Andreias L, Wilson–Costello D, Klein N. Chronic conditions, functional limitations, and special health care needs of school-aged children born with extremely low–birth–weight in the 1990s. *JAMA* 2005;294:318–25.
25. Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, Samara M; EPICure Study Group. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *N Engl J Med* 2005;352:9–19.
26. Hille ET, den Ouden AL, Saigal S, Wolke D, Lambert M, Whitaker A, Pinto–Martin JA, Hoult L, Meyer R, Feldman JF, Verloove–Vanhorick SP, Paneth N. Behavioral problems in children who weigh 1000g or less at birth in four countries. *Lancet* 2001;357:1641–3.
27. Hack M, Taylor HG, Schluchter M, Andreias L, Drotar D, Klein N. Behavioral outcomes of extremely low birth weight children at age 8 years. *J Dev Behav Pediatr* 2009;30:122–30.
28. Hack M, Cartar L, Schluchter M, Flannery D, Klein N. Poorer outcomes of extremely low birth weight (ELBW, <1kg) young adults. *Pediatr Res* 2004;55:504a.
29. Grunau RE, Whitfield MF, Fay TB. Psychosocial and academic characteristics of extremely low birth weight ( $\leq 800$  g) adolescents who are free of major impairment compared with term–born control subjects. *Pediatrics* 2004;114:e725–32.
30. Lefebvre F, Mazurier E, Tessier R. Cognitive and educational outcomes in early adulthood for infants weighing 1000grams or less at birth. *Acta Pediatr* 2005;94:733–40.
31. Saigal S, Stoskopf B, Streiner D, Boyle M, Pinelli J, Paneth N, Goddeeris J. Transition of extremely low–birth–weight infants from adolescence to young adulthood: comparison with normal birth–weight controls. *JAMA* 2006;295:667–75.
32. Saigal S, Stoskopf B, Boyle M, Paneth N, Pinelli J, Streiner D, Goddeeris J. Comparison of current health, functional limitations, and health care use of young adults who were born with extremely low birth weight and normal birth weight. *Pediatrics* 2007;119:e562–73.
33. Hack M, Youngstrom EA, Cartar L, Schluchter M, Taylor HG, Flannery D, Klein N, Borawski E. Behavioral outcomes and evidence of psychopathology among very low birth weight infants at age 20 years. *Pediatrics* 2004;114:932–40.
34. Hack M, Flannery DJ, Schluchter M, Cartar L, Borawski E, Klein N. Outcomes in young adulthood for very–low–birth–weight infants. *N Engl J Med* 2002;346:149–57.
35. Hack M. Young adult outcomes of very–low–birth–weight children. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006;11:127–37.