

Dose Brain MRI before Discharge at NICU Predict Neurodevelopmental Outcomes in Very Low Birth Weight Infants?

Young Mi Yoon, MD^{1,2},
Young Hwa Jung, MD²,
Ji Young Kim, MD³,
Hun Min Kim, MD²,
Chang Won Choi, MD²,
Beyong Il Kim, MD²

¹Department of Pediatrics, Seoul National University Hospital, Seoul,

²Department of Pediatrics, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam,

³Department of Radiology, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Korea

Received: 10 July 2016

Revised: 18 September 2016

Accepted: 20 September 2016

Correspondence to

Chang Won Choi, MD
Department of Pediatrics, Seoul National University Bundang Hospital, 82 Gumi-ro 173 Beon-gil, Bundang-gu, Seongnam-si, Gyeonggi-do 13620, Korea

Tel: +82-31-787-7286

Fax: +82-31-787-4054

E-mail: choicw1029@gmail.com

Copyright© 2016 by The Korean Society of Perinatology

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided that the original work is properly cited.

Purpose: To test whether brain MRI can predict neurodevelopmental outcomes of very low birth weight (VLBW) infants in a single academic center.

Methods: This was a retrospective study of VLBW infants admitted to neonatal intensive care unit from January 2010 to December 2014. Infants who were taken brain MRI before discharge and followed-up at 12 or 24 months' corrected age (CA) were enrolled. The neurodevelopment outcomes included cerebral palsy (CP) and cognitive or motor delay on Bayley Scale of Infant Development-II.

Results: Of the 255 survivors at discharge, 182 (71.4%) had a brain MRI. Any abnormalities on brain MRI were predictive of CP (odds ratio [OR] 15.8, 95% confidence interval [CI] 1.9-128.1) and motor delay (OR 4.4, 95% CI 1.0-19.3) at 12 months' CA. Moderate to severe white matter abnormalities on brain MRI were significantly correlated with CP (OR 49.0, 95% CI 10.1-238.2) and moderate to severe motor delay (OR 8.3, 95% CI 1.2-56.7) at 12 months' CA, and CP (OR 43.8, 95% CI 6.4-299.8) at 24 months' CA. Moderate to severe white matter abnormalities on brain MRI were consistently associated with CP at 12 and 24 months' CA after adjustment for demographic and clinical variables and cranial ultrasonography findings (OR 800.5, 95% CI 6.9-92,665.7 at 12 months' CA, OR 52.0, 95% CI 1.3-2,168.2 at 24 months' CA).

Conclusion: Moderate to severe white matter abnormalities on brain MRI strongly predicted cerebral palsy at 12 months and 24 months' CA in VLBW infants.

Key words: Infant, Premature, Magnetic resonance imaging, Neurodevelopmental outcomes

서론

최근 주산기 의학 및 신생아 집중 치료술의 발달로 미숙아 생존율은 눈에 띄게 향상되었다.^{1,2} 생존한 극소 저체중 출생아는 신경발달장애의 고위험군으로,³⁻¹⁰ 이들의 생존율이 향상됨에 따라 신경발달장애에 대한 위험인자 확인 및 추적관리의 필요성이 강조되고 있다.⁶⁻⁹

신경학적 예후를 예측하는 인자로 짧은 재태기간, 부당 경량아, 기관지폐이형성증, 동맥관 개존증, 다태아, 출생 후 스테로이드 사용, 뇌 초음파상 이상 등이 알려져 있으며,^{9,11-17} 특히 출생 전후의 감염과 저혈압 혹은 혈압상승제의 사용이 뇌 백질 이상의 주된 위험 인자로 인식되고 있다.^{12,13} 극소 저체중 출생아에서 신경발달장애를 예측하기 위한 도구로 뇌 영상이 사용되고 있으며, 이를 통해 정밀한 추적 관찰이 필요한 환자를 선별하고 아기의 신경발달에 대한 전망을 보호자에게 제공하며, 필요시 조기 중재를 통해 최종적인 신경발달 결과를 향상시키고자 하는 노력이 시도되고 있다.^{12,18,19}

전통적으로 뇌 초음파가 주된 뇌 영상 도구로 임상에서 사용되었으나 최근 뇌 자기공명영상 (magnetic resonance imaging, MRI)의 사용이 점차 늘어나고 있다. 뇌의 이상 소견을 찾아내고 신경발달장애를 예측하기 위해 뇌 초음파와 뇌 MRI 중 어느 방법이 더 유리한가를 비교한 여러 연구들이 있었고,^{18,20-24} 대다수의 연구에서 뇌 MRI가 뇌 초음파보다 더 높은 해상도로

뇌 구조를 보여주며, 미숙아의 퇴원 후 신경발달에 대한 예후를 더 정확하게 예측할 수 있다고 보고하였다.^{11,12,20-22,25-27}

이에 본 연구는 신생아집중치료실에서 치료받고 퇴원한 극소 저체중 출생아를 대상으로 퇴원 전에 시행된 뇌 MRI가 교정연령 12개월과 24개월에서의 신경발달 결과를 예측할 수 있는지 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

2010년 1월부터 2014년 12월까지 분당서울대학교병원 신생아집중치료실에 입원하여 치료를 받은 출생체중 1,500 g 미만의 극소 저체중 출생아 중 퇴원 전에 뇌 MRI를 시행한 환아를 확인하고 이들 중 교정연령 12개월과 24개월에 추적 관찰을 위해 외래를 방문한 환아를 대상으로 하였다. 교정연령 12개월에는 교정연령 10-14개월에 추적 관찰된 환아들을, 교정연령 24개월은 교정연령 20-28개월에 추적 관찰된 환아들을 포함하였다. 입원기간 및 외래 추적 관찰 동안의 의무기록을 후향적으로 분석하였다.

본 연구는 분당서울대학교병원 임상연구윤리위원회의 승인 하에 진행되었다(과제번호: B-1607-355-105).

1. 임상자료 조사

대상아의 신생아 호흡곤란 증후군, 기관지폐이형성증, 동맥관 개존증, 미숙아 망막증, 패혈증, 신생아 괴사성 장염, 뇌실 내 출혈, 뇌실 주위 백질 연화증 등의 이환 여부를 조사하였다.

신생아 호흡곤란 증후군은 호흡곤란이 존재하고, 산소의존도의 증가를 보이면서 다른 호흡곤란의 원인이 없이 가슴 x-ray에서 양측 폐의 과팽창 침윤, 폐 용적 감소와 공기 기관지 음영을 보이는 경우로 정의하였다.⁴ 기관지폐이형성증은 2001년에 National Institute of Child Health and Development Workshop에서 합의된 내용을 바탕으로²⁸ 월경 후 연령(postmenstrual age) 36주 이전에 최소 28일 이상 산소 의존성을 보이는 경우로 정의하였으며, 월경 후 연령 36주의 산소 의존성에 따라 경증(fraction of inspired oxygen, $FiO_2=0.21$), 중등증($0.21<FiO_2<0.3$), 중증($FiO_2\geq 0.3$ 또는 인공호흡기를 필요로 하는 경우)으로 분류하였다. 동맥관 개존증은 임상증상 및 심초음파를 통해 진단하였으며, 미숙아 망막증은 안과 전문의가 망막검사를 통해 진단하였다. 패혈증은 전신증상 및 혈액검사에서 이상 소견을 보이면서 혈액배양 검사에서 균이 배양되는 경우로 정의하였다. 신생아 괴사성 장염은 Bell 등²⁹의 분류를 기준으로 하였으며 복부 X-ray에서 괴사성 장염에 합당한 소견을 보였을 경우로 정의하였다. 뇌실 내 출혈, 뇌실 주위 백질 연화증은 출생 후 3일 이내, 생후 7일과 이후 환자 상태에 따

라 1-2주 간격에 따라 시행된 뇌 초음파를 통해 진단하였고, 이중 뇌실 내 출혈은 고도 뇌실 내 출혈인 grade III와 IV를 따로 분류하였다.

2. 뇌 MRI

월경 후 연령 35주가 넘으면 보호자의 동의 하에 퇴원 전에 뇌 MRI를 시행하였다. 뇌 MRI는 1.5 Tesla Intera Achieva (Philips Medical system, Best, the Netherlands)로 시행하였고, 본 연구를 위해 횡단면(axial), 관상면(coronal) 또는 시상면(sagittal)의 T1-강조 영상(T1-weighted conventional spin echo image: 4 mm thickness, repetition time 500 ms, echo time 11 ms)과 T2-강조 영상(T2-weighted fast spin echo image: 4 mm thickness, repetition time 3,000 ms, echo time 80 ms)을 관찰하였다.

뇌 MRI는 영상의학과 전문의의 판독을 바탕으로 백질과 회백질 이상 유무를 확인하였으며, 뇌 MRI에서 이상이 있는 경우를 이상 소견(any abnormality)이라고 정의하였다. 그리고 Woodward 등¹¹이 제안한 뇌 MRI에 대한 점수 체계를 바탕으로 백질의 이상은 백질 신호이상의 정도(the nature and extent of white matter signal abnormality), 뇌실 주위 백질의 용량 감소(the loss in the volume of periventricular white matter), 낭성 이상의 정도(the extent of any cystic abnormalities), 뇌실 확장(ventricular dilatation), 뇌량 두께 감소(the thinning of the corpus callosum) 등의 5가지 척도에 의해 등급화하였으며, 각각의 중증도를 이상 없음(none), 경증(mild), 중등증(moderate), 중증(severe)으로 분류하여 분석하였다(Fig. 1). 회백질의 이상은 회백질 신호이상의 정도(the extent of gray matter signal abnormality), 회백질 성숙의 정도(the quality of gyral maturation), 거미막밑 공간의 크기(the size of the subarachnoid space) 등의 3가지 척도에 의해 등급화되어 정상(normal), 비정상(abnormal)으로 분류하여 분석하였다. 뇌 MRI에서 경증 이상의 백질 이상이 있는 경우를 백질의 이상 소견(any white matter abnormalities)으로 정의하였다.

3. 신경학적 결과

신경학적 결과로는 교정연령 12개월과 24개월에서의 뇌성마비 여부를 확인하고 인지발달과 운동발달 정도를 평가하기 위해 베일리 발달검사(Bayley Scale of Infant Development-II, BSID-II) 결과를 확인하였다. 뇌성마비는 비진행성 중추신경계 장애로 최소 1개 이상의 사지에서 비정상적인 근육 긴장도와 행동 및 자세의 장애를 가지는 경우로 정의하였으며,⁴ 신생아분과 전문의, 소아 신경분과 전문의 또는 소아재활의학과 전문의의 신경학적, 이학적 검사를 통해 진단하였다. BSID-II는 작업치료사에 의해 이루어졌으며 인지발달지수(mental developmental index), 운동발달지

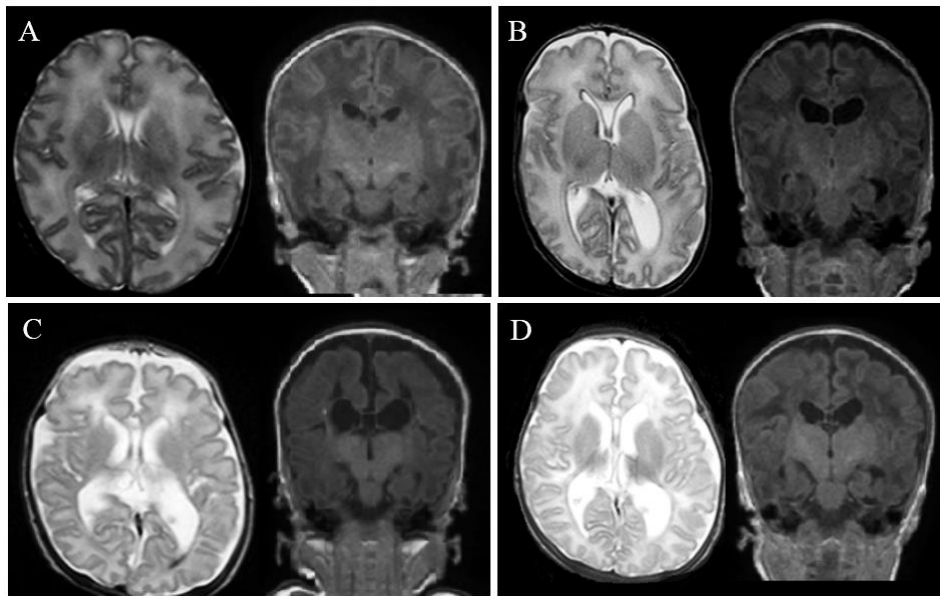


Fig. 1. Representative images of white matter abnormalities on brain MRI (axial T2-weighted and coronal T1-weighted images): A, normal white matter; B, mild abnormalities with ventricular dilation; C, moderate abnormalities with cystic periventricular leukomalacia, hydrocephalus; D, severe abnormalities with diffuse signal abnormalities, decreased WM volume and multiple parenchymal cystic changes

수(psychomotor development index)를 분석에 이용하였다. 각 발달 지수는 85점 이상이면 정상, 70점에서 84점 사이이면 경한 발달 지연(mild developmental delay), 69점 이하면 심한 발달 지연(moderate to severe developmental delay)으로 정의하였으며,³⁰ 발달 지수 84점 이하를 발달 지연(any developmental delay)으로 정의하였다.

4. 통계 분석

수집된 자료에 대한 통계적 분석은 SPSS for Windows version 21.0 (IBM Corp., Armonk, N, USA)을 이용하였다. 범주형 변수의 분석은 Chi-square test 또는 Fisher's exact test를 사용하여 분석하였으며, 연속형 변수는 모수 집단의 경우 *t*-test 또는 mann-whitney test를, 비모수 집단의 경우에는 ANOVA test 또는 Kruskal-Wallis test를 사용하여 분석하였다. 뇌 MRI 소견과 신경발달 학적 결과의 독립적인 연관성을 보기 위해 로지스틱 회귀분석을 사용하여 교란변수의 영향을 보정하였다. *P* value 값이 0.05 미만인 경우에 통계적 유의성을 인정하였다.

결과

1. 외래 추적 관찰

2010년 1월부터 2014년 12월까지 신생아집중치료실에서 치료를 받은 극소 저체중 출생아는 총 285명이었으며, 이중 입원기간 동안 사망한 환아는 24명(8.4%), 타병원으로 전원을 간 환아는 6명(2.1%), 퇴원한 생존아는 총 255명(89.5%)이었다. 생존 환아 중 퇴원 전 뇌 MRI를 시행한 환아는 182명(71.4%)으로 뇌 MRI 시행 시 중위 월경 후 연령(median postmenstrual age)은 37⁺⁵주(35⁺⁰-47⁺⁵주)였다. 이중 교정연령 12개월에 외래 추적 관찰이 되었던 환아는 142명(78%), BSID-II까지 시행한 환아는 37명(20.3%)으로 BSID-II 시행 시 중위 교정연령은 11.0개월(10.0-13.4개월)이었다. 그리고 교정연령 24개월에 외래 추적 관찰이 되었던 환아는 81명(44.5%), BSID-II까지 시행한 환아는 18명(9.9%)으로 BSID-II 시행 시 중위 교정연령은 21.4개월(20.4-26.0개월)이었다(Fig. 2).

2. 퇴원 전 시행한 뇌 MRI

극소 저체중 출생아에서 퇴원 전 뇌 MRI를 총 182명이 시행하였으며, 이중 뇌 MRI에서 이상 소견을 보였던 환자는 79명(43.4%)이었다. 그리고 백질의 이상 소견을 보였던 환자는 총 45명(24.7%)이었으며, 회백질의 이상소견을 보였던 환아는 총 2명(1.1%)이었다.

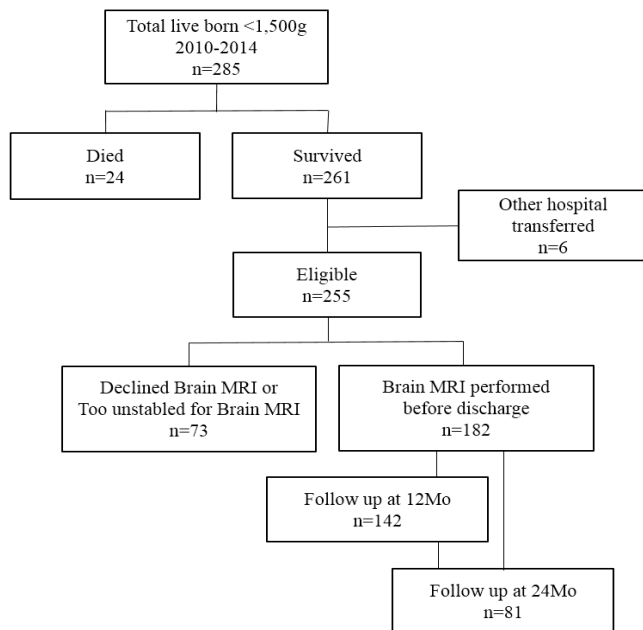


Fig. 2. The study population, Brain MRI was performed in 71.4% of eligible infants before discharge at NICU, and 78%, 44.5% of infants attended follow-up clinics at 12months, 24months corrected age.

이를 백질 이상의 중증도에 따라 분류시 이상 없음이 137명(75.3%), 경증이 29명(15.9%), 중등증이 8명(4.4%), 중증이 8명(4.4%)이었으며 회백질 이상의 중증도에 따라 분류시 정상이 181명(99.4%), 비정상이 1명(0.6%)이었다.

뇌 MRI상 이상이 있으나 백질이나 회백질 이상에서 제외된 환자 들은 주로 점 같은 뇌실질 출혈, 뇌실막하 배기질에 국한된 출혈 (germinal matrix hemorrhage), 적은 양의 뇌실 내 출혈, 단독 등의 모양 이상(brachycephalic configuration) 등의 소견을 보였다.

3. 뇌 MRI 이상 소견과 신경발달학적 결과

교정연령 12개월까지 추적 관찰이 되었던 환자 142명 중 뇌성마 비로 진단되었던 환아는 총 10명(7.0%)이었으며 이중 2명이 이후 추적 관찰이 되지 않았으나 새로 1명이 뇌성마비로 진단되어 교정 연령 24개월까지 추적 관찰이 되었던 환자 81명 중 뇌성마비로 진 단된 환아는 총 9명(11.1%)이었다. 뇌성마비는 대부분 재활의학과 전문의를 통해 근긴장도 증가 및 저하, 경직 소견 등의 소견에 따 라 진단되었으며, 총 11명의 뇌성마비 환아를 뇌성마비의 종류에 따라 분류한 결과 하지마비가 6명, 편마비가 3명, 사지마비가 2명 이었다.

뇌 MRI에서 이상 소견을 보였던 환자는 교정연령 12개월에 58명 (58/142, 40.8%), 교정연령 24개월에 37명(37/81, 45.7%)으로, 교정 연령 12개월과 24개월 모두에서 뇌성마비의 발생빈도가 유의하게

Table 1. Abnormalities on Brain MRI and Neurodevelopmental Out come at 12 and 24 Months' Corrected Age

	Normal MRI	Any abnormal MRI	P value
At 12 months' corrected age			
Cerebral palsy (%)	0/84 (0.0)	10/58 (17.2)	<0.001
Any cognitive delay (%)*	3/12 (25.0)	9/25 (36.0)	0.503
Moderate to severe cognitive delay (%)*	0/12 (0.0)	3/25 (12.0)	0.217
Any motor delay (%)*	5/12 (41.7)	19/25 (76.0)	0.043
Moderate to severe motor delay (%)*	2/12 (16.7)	8/25 (32.0)	0.332
At 24 months' corrected age			
Cerebral palsy (%)	0/44 (0.0)	9/37 (24.3)	0.001
Any cognitive delay (%) [†]	1/6 (16.7)	8/12 (66.7)	0.052
Moderate to severe cognitive delay (%) [†]	1/6 (16.7)	7/12 (58.3)	0.103
Any motor delay (%) [†]	1/6 (16.7)	9/12 (75.0)	0.023
Moderate to severe motor delay (%) [†]	1/6 (16.7)	8/12 (66.7)	0.052

*37 infants were assessed with the Bayley Scales of Infant Development-II at 12 months' corrected age.

[†]18 infants were assessed with the Bayley Scales of Infant Development-II at 24 months' corrected age.

높았다($P<0.001$, $P=0.001$). 뇌 MRI에서 이상 소견을 보였던 환자 군에서 인지발달지연은 교정연령 12개월과 24개월에서 많이 발생 하는 경향을 보였고($P=0.053$, $P=0.052$), 운동발달지연은 교정연령 12개월과 24개월에서 모두 유의하게 많이 발생하였다($P=0.043$, $P=0.023$) (Table 1).

4. 뇌 MRI 백질 이상 소견과 신경발달학적 결과

뇌 MRI에서 백질의 이상 소견을 보였던 환자는 교정연령 12개월 에 37명(37/142, 26.1%), 교정연령 24개월에 23명(23/81, 28.4%)으 로, 뇌 MRI에서 백질의 이상 소견을 보인 환자군에서 교정연령 12 개월과 24개월에 모두 뇌성마비의 발생빈도가 유의하게 높았다 ($P<0.001$, $P<0.001$). 백질의 이상 소견을 보인 환자군에서 교정연령 12개월에 운동발달지연이 유의하게 많이 발생하였으며($P=0.040$) 심한 인지발달지연이 많이 발생하는 경향을 보였다($P=0.053$) (Table 2). 그러나 뇌 MRI에서 회백질의 이상을 보였던 환자는 2명 으로 그 수가 너무 적어 분석에서 제외하였다.

뇌 MRI에서의 백질 이상의 중증도에 따라 분류시 교정연령 12 개월에서는 이상 없음이 105명(105/142, 73.9%), 경증이 24명(24/ 142, 16.9%), 중등증과 중증이 13명(13/142, 9.2%)이었으며, 교정 연령 24개월에서는 이상 없음이 58명(58/81, 71.6%), 경증이 16명 (16/ 81, 19.8%), 중등증과 중증이 7명(7/81, 8.6%)이었다. 백질 이 상의 중증도에 따른 신경발달학적 결과를 분석하였을 때, 교정연 령 12개월과 24개월에서 모두 백질 이상의 중증도에 따른 뇌성마비

의 발생에 유의한 차이가 있었다($P<0.001$). 중등증 이상의 백질 이상을 보이는 환자군에서 백질 이상이 없거나 경증인 환자군에 비해 교정연령 12개월에 심한 인지발달지연을 보였으나($P<0.001$), 교정연령 24개월에서는 인지발달지연 발생의 차이가 없었다. 또한 운동발달지연은 교정연령 12개월과 24개월에서 모두 백질 이상의 중증도에 따른 차이가 없었다(Table 3).

Table 2. White Matter Abnormalities on Brain MRI and Neurodevelopmental Outcome at 12 and 24 Months' Corrected Age

	No white matter abnormalities	Any white matter abnormalities	P value
At 12 months' corrected age			
Cerebral palsy (%)	0/105 (0.0)	10/37 (27.0)	<0.001
Any cognitive delay (%)*	6/20 (30.0)	6/17 (35.3)	0.732
Moderate to severe cognitive delay (%)*	0/20 (0.0)	3/17 (17.6)	0.053
Any motor delay (%)*	10/20 (50.0)	14/17 (82.4)	0.040
Moderate to severe motor delay (%)*	4/20 (20.0)	6/17 (35.3)	0.297
At 24 months' corrected age			
Cerebral palsy (%)	0/58 (0.0)	9/23 (39.1)	<0.001
Any cognitive delay (%) [†]	4/9 (44.4)	5/9 (55.6)	0.647
Moderate to severe cognitive delay (%) [†]	3/9 (33.3)	5/9 (55.6)	0.357
Any motor delay (%) [†]	3/9 (33.3)	7/9 (77.8)	0.065
Moderate to severe motor delay (%) [†]	3/9 (33.3)	6/9 (66.7)	0.169

*37 infants were assessed with the Bayley Scales of Infant Development-II at 12 months' corrected age.

[†]18 infants were assessed with the Bayley Scales of Infant Development-II at 24 months' corrected age.

5. 뇌 MRI 이상 소견과 신경발달학적 결과와의 독립적 연관성

뇌 MRI 이상 소견과 교정연령 12개월과 24개월의 신경발달학적 결과와의 독립적인 연관성을 분석하기 위해 극소 저체중 출생아의 신경발달학적 결과에 영향을 미칠 수 있는 교란변수로 출생체중, 재태연령, 성별, 다태아 여부, 기관지폐이형성증, 동맥관 개존증, 출생후 스테로이드 사용, 패혈증, 신생아 괴사성 장염과 초음파 검사로 확인된 뇌실 내 출혈, 뇌실 주위 백질 연화증을 선정하였다. 이들 교란변수의 영향을 보정한 후 뇌 MRI의 이상 소견은 교정연령 12개월에서의 운동발달지연과 유의한 연관성을 보였다(odds ratio (OR) 12.9, 95% confidence interval (CI) 1.1-151.3). 뇌 MRI에서의 백질의 이상 소견은 교정연령 12개월에서의 뇌성마비와 유의한 연관성을 보였으며(OR 32.9, 95% CI 2.0-547.8), 중등증 이상의 백질 이상의 경우 교정연령 12개월과 24개월 모두에서 뇌성마비와 유의한 연관성이 있었다(OR 800.5, 95% CI 6.9-92,665.7; OR 52.0, 95% CI 1.3-2,168.2). 그러나 뇌 MRI에서의 백질의 이상 소견은 교정연령 12개월과 24개월 모두에서 인지발달지연 또는 운동발달지연과 독립적으로 유의한 연관성이 없었다(Tables 4, 5).

고찰

극소 저체중 출생아에서 퇴원 전에 시행된 뇌 MRI가 교정연령 12개월 및 24개월에서의 신경발달학적 결과를 예측할 수 있는지를 알아본 본 연구에서 뇌 MRI에서 발견된 중등증 이상의 백질 이상은 교정연령 12개월과 24개월의 뇌성마비를 유의하게 예측하였다.

Table 3. Severity of White Matter Abnormality on Brain MRI and Neurodevelopmental Outcome at 12 and 24 Months' Corrected Age

	White matter abnormality			P value
	None	Mild	Moderate to severe	
At 12 months' corrected age				
Cerebral palsy (%)	0/105 (0.0)	3/24 (12.5)	7/13 (53.8)	<0.001
Any cognitive delay (%)*	6/20 (30.0)	2/11 (18.2)	4/6 (66.7)	0.118
Moderate to severe cognitive delay (%)*	0/20 (0.0)	0/11 (0.0)	3/6 (50.0)	<0.001
Any motor delay (%)*	10/20 (50.0)	9/11 (81.8)	5/6 (83.3)	0.121
Moderate to severe motor delay (%)*	4/20 (20.0)	2/11 (18.2)	4/6 (66.7)	0.057
At 24 months' corrected age				
Cerebral palsy (%)	0/58 (0.0)	4/16 (25.0)	5/7 (71.4)	<0.001
Any cognitive delay (%) [†]	4/9 (44.4)	2/6 (33.3)	3/3 (100.0)	0.151
Moderate to severe cognitive delay (%) [†]	3/9 (33.3)	2/6 (33.3)	3/3 (100.0)	0.105
Any motor delay (%) [†]	3/9 (33.3)	4/6 (66.7)	3/3 (100.0)	0.105
Moderate to severe motor delay (%) [†]	3/9 (33.3)	3/6 (50.0)	3/3 (100.0)	0.135

*37 infants were assessed with the Bayley Scales of Infant Development-II at 12 months' corrected age.

[†]18 infants were assessed with the Bayley Scales of Infant Development-II at 24 months' corrected age.

Table 4. Associations between Perinatal Clinical Characteristics and Radiologic Findings and Neurodevelopmental Outcome at 12 Months Corrected Age

Measure	No. of infants (%)	Odds ratio (95% confidence interval)				
		Cerebral palsy	Any cognitive delay	Moderate to severe cognitive delay	Any motor delay	Moderate to severe motor delay
Clinical characteristics						
Gestational age (per week)		0.8 (0.7-1.1)	1.0 (0.8-1.3)	-	1.0 (0.8-1.2)	0.9 (0.7-1.1)
Birth weight (per 100 g)		1.0 (1.0-1.0)	1.0 (1.0-1.0)	-	1.0 (1.0-1.0)	1.0 (1.0-1.0)
Male sex	60 (42.3)	0.6 (0.1-2.3)	0.3 (0.1-1.4)	-	0.8 (0.2-3.3)	0.7 (0.2-3.5)
Multiple birth	35 (24.6)	1.3 (0.3-5.5)	2.3 (0.5-9.8)	-	1.7 (0.4-7.8)	3.5 (0.8-16.2)
Moderate-severe BPD	45 (31.7)	2.3 (0.6-8.4)	1.1 (0.3-4.3)	-	1.1 (0.3-4.6)	1.7 (0.4-7.4)
Hemodynamically significant PDA	54 (38.0)	1.1 (0.3-4.1)	2.5 (0.6-10.2)	-	3.9 (0.9-18.0)	1.5 (0.3-6.3)
PDA ligation	17 (12.0)	3.6 (0.8-15.6)	1.5 (0.2-10.2)	-	3.2 (0.3-30.4)	17.3 (1.6-184.4)
Postnatal corticosteroid	38 (26.8)	1.9 (0.5-7.2)	1.3 (0.3-5.7)	-	1.7 (0.4-7.8)	1.9 (0.4-8.8)
Sepsis	12 (8.5)	5.7 (1.3-26.6)	14.3 (1.4-149.2)	-	2.4 (0.2-24.1)	5.4 (0.7-38.6)
NEC	11 (7.7)	1.4 (0.2-11.8)	2.1 (0.4-11.3)	-	1.5 (0.2-8.8)	1.1 (0.2-6.9)
Cranial ultrasonographic findings						
High-grade IVH	7 (4.9)	28.7 (5.2-157.9)	1.2 (0.1-14.8)	-	1.1 (0.1-13.3)	6.5 (0.5-81.4)
PVL	9 (6.3)	4.5 (0.8-25.1)	1.7 (0.2-12.0)	-	2.4 (0.2-24.1)	2.0 (0.3-14.2)
MRI findings						
Any abnormality	58 (40.8)	15.8 (1.9-128.1)	2.8 (0.5-15.8)	-	4.4 (1.0-19.3)	2.4 (0.4-13.4)
Any white matter abnormality	37 (26.1)	35.0 (4.3-288.4)	1.6 (0.4-6.8)	-	4.7 (1.0-21.4)	2.2 (0.5-9.6)
Moderate-severe white matter abnormality	13 (9.2)	49.0 (10.1-238.2)	6.9 (1.0-45.6)	-	3.2 (0.3-30.4)	8.3 (1.2-56.7)
Adjusted MRI findings*						
Any abnormality	58 (40.8)	12.1(0.9-156.3)	1.1 (0.1-11.3)	-	12.9 (1.1-151.3)	3.4 (0.2-67.5)
Any white matter abnormality	37 (26.1)	32.9 (2.0-547.8)	1.5 (0.2-2.0)	-	10.1 (0.9-119.2)	1.7 (0.1-50.9)
Moderate-severe white matter abnormality	13 (9.2)	800.5 (6.9-92,665.7)	16.5 (0.1-3,823.2)	-	3.4 (0.1-231.0)	15.3 (0.5-490.4)

Abbreviations: BPD, bronchopulmonary dysplasia; PDA, patent ductus arteriosus; NEC, necrotizing enterocolitis; IVH, intraventricular hemorrhage; PVL, periventricular leukomalacia.

*Covariate factors included in the logistic regression models were abnormality of cranial ultrasonographic findings (high grade IVH or PVL) and perinatal clinical characteristics including gestational age, birth weight, male sex, multiple birth, the presence of BPD, PDA, sepsis and NEC, use of postnatal corticosteroid.

그러나 뇌 MRI에서의 중등증 이상의 백질 이상과 교정연령 12개월과 24개월에서의 인지발달지연이나 운동발달지연과의 유의한 연관성은 관찰되지 않았다. 뇌 MRI에서의 중등증 이상의 백질 이상과 교정연령 12개월과 24개월에서의 뇌성마비와의 연관성은 극소저체중 출생아의 신경발달학적 결과에 영향을 미칠 수 있을 것으로 판단되는 인자들인 출생체중, 재태연령, 성별, 다태아 여부, 기관지폐이형성증, 동맥관 개존증, 출생 후 스테로이드 사용, 패혈증, 괴사성 장염과 초음파 검사로 확인된 뇌실 내 출혈, 뇌실 주위 백질 연화증의 영향을 통계적으로 보정한 후에도 유의하였다.

이는 기존의 선행연구와 일치하는 결과로 Woodward 등¹¹은 재태연령 30주 미만의 미숙아를 대상으로 뇌 MRI와 교정 24개월에서의 신경발달결과를 연구하였고, 백질 이상의 중증도가 심할수록 BSID의 인지/운동 발달지수가 감소하며 인지/운동 발달지연과 뇌

성마비의 비율이 증가한다고 하였다. 재태연령 32주 미만의 미숙아를 대상으로 교정연령 4세와 6세의 지적능력, 언어발달, 실행능력 등의 신경인지결과를 확인한 다른 연구에서도¹⁴ 백질 이상이 없는 환자는 만삭 출생아인 대조군과 차이를 보이지 않았으나, 백질 이상을 보인 환자는 대조군에 비해 분명한 신경인지발달 장애를 보였다고 보고하였다. Skiöld 등²⁵ 역시 재태연령 27주 미만의 미숙아를 대상으로 한 연구에서 중등도 이상의 백질 이상은 교정 30개월의 뇌성마비와 뚜렷한 연관성이 있다고 보고하였으며, Miller 등¹²은 백질의 이상이 교정연령 12-18개월에서의 인지 발달지연과 신경운동 이상과 분명한 연관성이 있음을 보고하였다.

이전 연구^{4,9,11-17}에서 신경학적 후유에 영향을 미치는 인자로 재태기간, 출생체중, 기관지폐이형성증, 동맥관 개존증, 다태아, 출생 후 스테로이드 사용, 뇌 초음파상 이상 등이 보고되었으나 본 연구에

Table 5. Associations between Perinatal Clinical Characteristics and Radiologic Findings and Neurodevelopmental Outcome at 24 Months Corrected Age

Measure	No. of infants (%)	Odds ratio (95% confidence interval)				
		Cerebral palsy	Any cognitive delay	Moderate to severe cognitive delay	Any motor delay	Moderate to severe motor delay
Clinical characteristics						
Gestational age (per week)		0.8 (0.6-1.1)	1.1 (0.8-1.5)	1.2 (0.9-1.7)	1.1 (0.8-1.5)	1.2 (0.9-1.7)
Birth weight (per 100 g)		1.0 (1.0-1.0)	1.0 (1.0-1.0)	1.0 (1.0-1.0)	1.0 (1.0-1.0)	1.0 (1.0-1.0)
Male sex	37 (45.7)	1.1 (0.3-4.3)	1.0 (0.1-9.2)	0.3 (0.0-4.0)	0.8 (0.1-7.0)	1.0 (0.1-9.2)
Multiple birth	23 (28.4)	1.3 (0.3-5.7)	0.4 (0.1-2.7)	0.6 (0.1-4.0)	1.7 (0.3-11.1)	2.5 (0.4-16.9)
Moderate-severe BPD	30 (37.0)	2.4 (0.6-9.5)	0.2 (0.0-1.8)	0.3 (0.0-2.5)	1.1 (0.2-7.5)	0.6 (0.1-4.2)
Hemodynamically significant PDA	35 (43.2)	1.8 (0.4-7.1)	4.0 (0.6-28.4)	2.5 (0.4-16.9)	7.0 (0.9-56.9)	4.0 (0.6-28.4)
PDA ligation	12 (14.8)	3.5 (0.7-16.5)	4.0 (0.3-48.7)	3.0 (0.2-40.9)	3.0 (0.3-36.3)	4.0 (0.3-48.7)
Postnatal corticosteroid	25 (30.9)	3.3 (0.8-13.3)	0.2 (0.0-1.8)	0.3 (0.0-2.5)	0.4 (0.1-3.0)	0.2 (0.0-1.8)
Sepsis	7 (8.6)	1.4 (0.2-12.9)	2.3 (0.2-31.0)	0.6 (0.0-7.7)	1.8 (0.1-23.7)	2.3 (0.2-31.0)
NEC	8 (9.9)	1.2 (0.1-10.7)	2.3 (0.2-31.0)	1.3 (0.1-24.4)	0.8 (0.0-14.8)	1.0 (0.1-18.9)
Cranial ultrasonographic findings						
High-grade IVH	6 (7.4)	11.5 (1.9-67.0)	4.0 (0.3-48.7)	5.4 (0.4-66.7)	3.0 (0.3-36.3)	1.0 (0.1-9.2)
PVL	6 (7.4)	11.5 (1.9-69.9)	1.0 (0.1-18.9)	1.3 (0.1-24.4)	0.8 (0.0-14.8)	1.0 (0.1-18.9)
MRI findings						
Any abnormality	37 (45.7)	12.6 (1.5-106.0)	4.4 (0.6-34.0)	3.0 (0.4-22.7)	6.7 (0.8-55.0)	4.4 (0.6-34.0)
Any white matter abnormality	23 (28.4)	33.1 (3.8-287.2)	1.0 (0.2-6.4)	1.5 (0.2-9.8)	4.5 (0.6-34.6)	2.5 (0.4-16.9)
Moderate-severe white matter abnormality	7 (8.6)	43.8 (6.4-299.8)	4.0 (0.3-48.7)	5.4 (0.4-66.7)	3.0 (0.3-36.3)	4.0 (0.3-48.7)
Adjusted MRI findings*						
Any abnormality	37 (45.7)	7.4 (0.3-206.4)	11.2 (0.3-368.5)	17.5 (0.0-9032.6)	-	-
Any white matter abnormality	23 (28.4)	18.3 (0.8-441.3)	2.1 (0.1-34.6)	4.1 (0.0-903.4)	-	-
Moderate-severe white matter abnormality	7 (8.6)	52.0 (1.3-2,168.2)	32.0 (0.1-18,151.1)	125.1 (0.0-3,876,076.2)	-	-

Abbreviations: BPD, bronchopulmonary dysplasia; PDA, patent ductus arteriosus; NEC, necrotizing enterocolitis; IVH, intraventricular hemorrhage; PVL, periventricular leukomalacia.

*Covariate factors included in the logistic regression models were abnormality of cranial ultrasonographic findings (high grade IVH or PVL) and perinatal clinical characteristics including gestational age, birth weight, male sex, multiple birth, the presence of BPD, PDA, sepsis and NEC, use of postnatal corticosteroid.

서는 패혈증과 동맥관 개존증 결찰술, 고도 뇌실 내 출혈, 뇌실 주위 백질 연화증만이 그 연관성이 확인되었다. 이는 뇌혈류에 급격한 변화를 야기하여 뇌신경손상을 유발할 수 있는 상황^{12,13}과 백질 이상으로 진행할 가능성이 있는 뇌의 변화가 신경학적 예후와 직접적인 관련이 있음을 나타내며, 최근 뇌신경손상을 최소화하기 위한 신생아 소생술 및 집중 치료가 발전함에 따라 이전 신경발달의 나쁜 예후인자로 알려졌던 짧은 재태기간과 적은 출생체중 등이 신경학적 예후와 그 연관성이 사라진 것으로 보인다.

또한 대부분의 기존 연구와는 달리, 본 연구에서는 뇌 MRI와 인지/운동 발달 지연의 관련성을 확인할 수 없었다. 뇌 MRI의 중등증 이상의 백질 이상이 교정연령 12개월에서의 심한 운동발달 지연과 관련이 있던 반면 교정 24개월에서는 관련이 없었는데, 이는 교정연령 12개월까지 추적 관찰된 환자 수(142명)에 비해 교정연

령 24개월까지 추적 관찰된 환자 수(81명)가 대폭 줄어든 것이 결과에 영향을 주었을 가능성이 있을 것으로 생각된다. 또한 뇌성 마비에 대한 평가는 일반적인 외래 진찰에서도 가능한데 비해 인지 발달 정도를 평가하기 위해 사용된 BSID-II는 따로 마련된 공간, 시간과 인력이 필요하였는데, 이로 인해 교정연령 12개월과 24개월에 외래 추적 관찰 시 BSID-II까지 시행한 환자들의 비율이 각각 26.1%, 22.2%로 외래를 방문한 환자들의 일부에서만 인지 발달 정도 평가가 가능했었다는 점도 뇌 MRI의 중등증 이상의 백질 이상과 교정 24개월에서의 심한 운동발달 지연 간에 유의한 상관관계가 없다는 결과가 도출된 것에 영향을 주었을 것으로 생각된다.

일반적으로 극소 저체중 출생아들의 장기 추적관찰에 있어서 추적 관찰의 비율이 떨어질수록 신경발달 지연이나 장애의 발생빈도의 파악이 어려워지는 것은 당연하나 실제로 장기 추적 관찰 비율

이 신경발달지연이나 심한 장애의 유병률에 어느 정도로 영향을 끼치는지는 정확히 파악하기 어렵다. 일부 연구에서는 심한 신경학적 장애를 가진 환자가 추적 관찰이 되지 않을 가능성이 높다고 보고하였고,^{31,32} Castro 등³³이 초극소 저체중 출생아를 대상으로 조사한 연구에서는 18-22개월의 추적 관찰에 적극적으로 참여한 군이 추적 관찰이 되지 않은 군보다 오히려 더 나쁜 신경발달을 보였다고 보고하였다.

본 연구에서 신생아집중치료실에서 퇴원 전 확인한 뇌 MRI에서 백질 이상이 있는 환자는 24.7%로 확인되었으며 이 중 중등증 이상의 백질 이상을 보인 환자는 8.8%였다. 이전 연구에서 Woodward 등¹¹은 백질의 이상이 있는 환자가 72%로, 이 중 경도의 백질 이상이 51%, 중등도의 백질 이상이 17%, 중증의 백질 이상이 4%였다고 보고하였고, Inder 등¹³은 경도의 백질 이상이 50%, 중등도 이상의 백질 이상이 20%였다고 보고하였다. 이러한 비율의 차이는 각 연구 별 대상자군 간의 차이와 추적 관찰 중 발생한 선택편향에 따른 결과로 보인다.

Woodward 등¹¹은 뇌 MRI의 백질 이상에 따른 뇌성마비의 양성 예측도(positive predictive value, PPV)를 31.4%, 음성 예측도(negative predictive value, NPV)를 94.5%로 보고하였으며, Skiöld 등²⁵은 중등증 이상의 백질 이상에 따른 뇌성마비의 PPV를 50%, NPV를 97.5%로 보고하였다. 본 연구에서는 뇌 MRI에서 중등증 이상의 백질 이상에 따른 뇌성마비에 대한 PPV는 교정연령 12개월에 53.8%, 교정연령 24개월에 71.4%로 확인되었으며, NPV는 교정연령 12개월에 97.7%, 교정연령 24개월에 94.6%로 확인되었다. 이는 뇌 MRI에서 중등증 이상의 백질 이상이 있을 때 교정연령 12개월 및 24개월에 뇌성마비가 높은 수준으로 예측된다는 것을 의미한다. 그러나 뇌 MRI의 중등증 이상의 백질 이상이 모두 뇌성마비로 진행되는 것은 아니며, 백질 이상이 없는 군에서도 심한 인지발달지연과 심한 운동발달 지연을 보인 환자들 있다는 것에 주목할 필요가 있다. Woodward 등¹¹은 뇌의 백질 이상이 없던 군의 15%에서 뇌성마비를 포함한 신경학적 장애가 있었으며, 중증의 백질 이상을 보인 환자의 33%에서는 신경학적 장애가 보이지 않았다고 보고하였다. 또한 Skiöld 등²⁵의 연구에서는 뇌성마비의 환자들의 1/3이 정상 뇌 MRI 소견을 보였으며, Mirmiran 등¹² 역시 7명의 뇌성마비 환자들 중 1명은 정상 MRI를 보였다고 보고하였다. 따라서 뇌 MRI를 바탕으로 신경발달학적 예후에 대한 예측을 할 때 위음성(false negative), 위양성(false positive)의 가능성이 있음을 항상 고려해야 한다. 뇌 MRI는 신경발달학적 예후에 대한 정보를 주지만, 이러한 정보는 뇌 초음파 결과, 신경학적 진찰 소견, 환자의 의학적 정보 등의 다양한 요소들을 통합하여 해석해야 할 것으로 생각된다.

이번 연구는 단일 기관의 의무기록 고찰을 통한 후향적 연구로

신경발달학적 평가를 교정연령 12개월과 24개월 두 번에 걸쳐 확인하였다. 그러나 뇌성마비의 증상이 만 2-3세까지도 뚜렷하게 나타나지 않을 가능성이 있고,²² 본 연구에서 비교적 이른 시점인 교정연령 12개월에 뇌성마비 진단 여부를 확인함으로써 인해 뇌성마비의 발생을 실제보다 적게 평가했을 가능성이 있다. 또한 회백질의 이상에 대한 분석은 회백질에 이상을 보였던 환자수가 적어 시행되지 못했으며, 신경발달학적 예후로 뇌성마비와 BSID-II를 통한 인지 및 행동발달지연을 평가하였지만 시각 및 청각 장애 등의 감각 신경장애와 뇌전증에 대해 조사하지 못한 것이 본 연구의 한계점이라고 할 수 있다. 또한 앞서 언급한 바와 같이 추적 관찰 환자의 이탈 비율이 높고 BSID-II의 순응도가 낮았기 때문에 본 연구의 결과를 일반화시키는 것에는 제약이 따른다.

아직 각 병원 간에 미숙아들에서의 뇌 MRI 시행 기준이 다르기는 하나, 최근 장기 신경발달학적 예후를 예측하기 위해 퇴원 전 뇌 MRI의 시행이 늘어나고 있다. 이에 본 연구는 극소 저체중 출생아에서 퇴원 전 뇌 MRI에서 중등증 이상의 백질 이상 소견이 있는 경우 교정연령 12개월과 24개월에 뇌성마비를 높은 수준으로 예측할 수 있음을 밝힘에 따라 극소 저출생 체중아에서 퇴원 전 뇌 MRI를 시행하는 하나의 근거로 사용될 수 있을 것으로 생각된다.

References

- 1) Horbar JD, Carpenter JH, Badger GJ, Kenny MJ, Soll RF, Morrow KA, et al. Mortality and neonatal morbidity among infants 501 to 1500 grams from 2000 to 2009. *Pediatrics* 2012;129:1019-26.
- 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) Aarnoudse-Moens CS, Weisglas-Kuperus N, van Goudoever JB, Oosterlaan J. Meta-analysis of neurobehavioral outcomes in very preterm and/or very low birth weight children. *Pediatrics* 2009;124:717-28.
- 4) Shankaran S, Johnson Y, Langer JC, Vohr BR, Fanaroff AA, Wright LL, et al. Outcome of extremely-low-birth-weight infants at highest risk: gestational age < or =24 weeks, birth weight < or =750 g, and 1-minute Apgar < or =3. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1084-91.
- 5) Anderson PJ, Cheong JL, Thompson DK. The predictive validity of neonatal MRI for neurodevelopmental outcome in very preterm children. *Semin Perinatol* 2015;39:147-58.
- 6) de Kieviet JF, Piek JP, Aarnoudse-Moens CS, Oosterlaan J. Motor development in very preterm and very low-birth-weight children from birth to adolescence: a meta-analysis. *JAMA* 2009;302:2235-42.
- 7) Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, Samara M, Group EPS. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *N Engl J Med* 2005;352:9-19.
- 8) Larroque B, Ancel PY, Marret S, Marchand L, Andre M, Arnaud C, et al.

- Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study): a longitudinal cohort study. *Lancet* 2008;371:813-20.
- 9) Mercier CE, Dunn MS, Ferrelli KR, Howard DB, Soll RF, Vermont Oxford Network EIF-USG. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants from the Vermont Oxford network: 1998-2003. *Neonatology* 2010;97:329-38.
- 10) Anderson PJ. Neuropsychological outcomes of children born very preterm. *Semin Fetal Neonatal Med* 2014;19:90-6.
- 11) Woodward LJ, Anderson PJ, Austin NC, Howard K, Inder TE. Neonatal MRI to predict neurodevelopmental outcomes in preterm infants. *N Engl J Med* 2006;355:685-94.
- 12) Miller SP, Ferriero DM, Leonard C, Piecuch R, Glidden DV, Partridge JC, et al. Early brain injury in premature newborns detected with magnetic resonance imaging is associated with adverse early neurodevelopmental outcome. *J Pediatr* 2005;147:609-16.
- 13) Inder TE, Wells SJ, Mogridge NB, Spencer C, Volpe JJ. Defining the nature of the cerebral abnormalities in the premature infant: a qualitative magnetic resonance imaging study. *J Pediatr* 2003;143:171-9.
- 14) Woodward LJ, Clark CA, Bora S, Inder TE. Neonatal white matter abnormalities an important predictor of neurocognitive outcome for very preterm children. *PLoS One* 2012;7:e51879.
- 15) Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, Fanaroff AA, Hintz SR, Vohr B, et al. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA* 2004;292:2357-65.
- 16) Perlman JM, Risser R, Broyles RS. Bilateral cystic periventricular leukomalacia in the premature infant: associated risk factors. *Pediatrics* 1996;97:822-7.
- 17) Volpe JJ. Postnatal sepsis, necrotizing enterocolitis, and the critical role of systemic inflammation in white matter injury in premature infants. *J Pediatr* 2008;153:160-3.
- 18) Nongena P, Ederies A, Azzopardi DV, Edwards AD. Confidence in the prediction of neurodevelopmental outcome by cranial ultrasound and MRI in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010;95:F388-90.
- 19) Setänen S, Haataja L, Parkkola R, Lind A, Lehtonen L. Predictive value of neonatal brain MRI on the neurodevelopmental outcome of preterm infants by 5 years of age. *Acta Paediatr* 2013;102:492-7.
- 20) El-Dib M, Massaro AN, Bulas D, Aly H. Neuroimaging and neurodevelopmental outcome of premature infants. *Am J Perinatol* 2010;27:803-18.
- 21) Kwon SH, Vasung L, Ment LR, Huppi PS. The role of neuroimaging in predicting neurodevelopmental outcomes of preterm neonates. *Clin Perinatol* 2014;41:257-83.
- 22) Mirmiran M, Barnes PD, Keller K, Constantinou JC, Fleisher BE, Hintz SR, et al. Neonatal brain magnetic resonance imaging before discharge is better than serial cranial ultrasound in predicting cerebral palsy in very low birth weight preterm infants. *Pediatrics* 2004;114:992-8.
- 23) Horsch S, Skiöld B, Hallberg B, Nordell B, Nordell A, Mosskin M, et al. Cranial ultrasound and MRI at term age in extremely preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010;95:F310-4.
- 24) Maalouf EF, Duggan PJ, Counsell SJ, Rutherford MA, Cowan F, Azzopardi D, et al. Comparison of findings on cranial ultrasound and magnetic resonance imaging in preterm infants. *Pediatrics* 2001;107:719-27.
- 25) Skiöld B, Vollmer B, Böhm B, Hallberg B, Horsch S, Mosskin M, et al. Neonatal magnetic resonance imaging and outcome at age 30 months in extremely preterm infants. *J Pediatr* 2012;160:559-66.
- 26) Van't Hooft J, van der Lee JH, Opmeer BC, Aarnoudse-Moens CS, Leenders AG, Mol BW, et al. Predicting developmental outcomes in premature infants by term equivalent MRI: systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2015;4:71.
- 27) Brown NC, Inder TE, Bear MJ, Hunt RW, Anderson PJ, Doyle LW. Neurobehavior at term and white and gray matter abnormalities in very preterm infants. *J Pediatr* 2009;155:32-8.
- 28) Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-9.
- 29) Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am* 1986;33:179-201.
- 30) Bayley N. *Manual for the Bayley Scales of Infant Development*. 2nd ed. San Antonio (TX): The Psychological Corporation; 1993.
- 31) Wolke D, Sohne B, Ohrt B, Riegel K. Follow-up of preterm children: important to document dropouts. *Lancet* 1995;345:447.
- 32) Callanan C, Doyle L, Rickards A, Kelly E, Ford G, Davis N. Children followed with difficulty: how do they differ? *J Paediatr Child Health* 2001;37:152-6.
- 33) Castro L, Yolton K, Haberman B, Roberto N, Hansen NI, Ambalavanan N, et al. Bias in reported neurodevelopmental outcomes among extremely low birth weight survivors. *Pediatrics* 2004;114:404-10.