

# 초미숙아 뇌 질환의 예방과 치료

## Prevention and Therapeutic Strategies for Brain Injury in Extreme Prematurity

박현경

한양대학교 의과대학 소아과학교실

Hyun-Kyung Park, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, School of Medicine,  
Hanyang University, Seoul, Korea

책임저자 주소: 138-792, 서울시 성동구 행당동 17번지

한양대학병원 소아청소년과

Tel: 02-2290-8397, Fax: 02-2297-2380

E-mail: neopark@hanyang.ac.kr

투고일자: 2009년 9월 3일, 심사일자: 2009년 9월 18일, 게재확정일자: 2009년 9월 26일

### Abstract

As the evolution of neonatal intensive care has resulted in dramatic improvements in the survival of extremely preterm infants, there is major concern about the increasing rates of neurodisability among those at the limits of viability. Among the infants with parenchymal brain injury such as intraventricular hemorrhage grades III-IV, ventriculomegaly and cystic periventricular leukomalacia, more than 1 out of 3 have one of the cerebral palsy syndrome. However, research examining neuroprotection for brain injury in extremely preterm infants is limited. This review was focused on brain injury and recent strategies for neuroprotection addressing both white matter injury and gray matter dysfunction in infants born <26 weeks' gestation and/or with birth weight less than 750 g.

**Key words:** Extreme prematurity, Brain injury,

Therapeutic strategies

### 서론

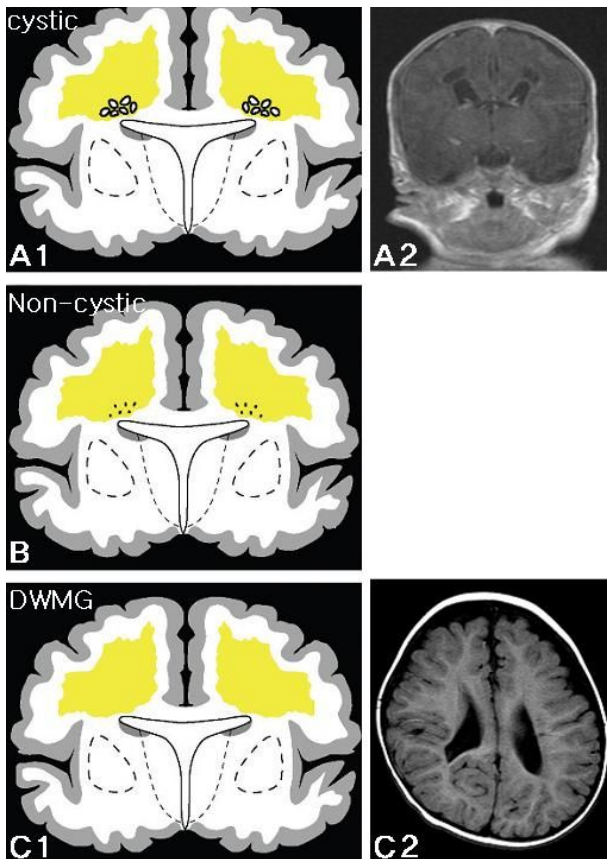
미국소아과학회(American Academy of Pediatrics)와 미국심장협회(American Heart Association)가 2006년 개정한 신생아 심폐소생술 교과서(Textbook of Neonatal Resuscitation)에 따르면,<sup>1</sup> 채태 기간이 23주 미만 혹은 출생 체중이 400 g 보다 작은 경우에는 출생 직후에 소생술을 시행하지 않아도 윤리적으로 문제가 되지 않는다고 언급하고 있다. 그러나, 신생아학의 눈부신 발전으로 현재 국내에서도 채태 기간 23주 이하의 미숙아를 살려내고 있고, 미국을 비롯한 선진국에서는 이미 이들의 장기적 신경학적 예후에 관해 보고하고 있는 현실에서,<sup>2,5</sup> 과연 생존의 한계를 어느 범위까지로 정의해야 하는지 의문이 아닐 수 없다. 더 불어 과거에는 출생 체중이 1 kg 미만인 미숙아들을 초극소 저체중 출생아(extremely low birth weight infants, ELBW)라는 용어로 통틀어 일컬었으나, 최근에는 초극소 미숙아(extreme preterm infants, EP)라고 하여 채태 기간이 22주에서 26주 그리고/또는 출생 체중 750 g 미만의 더 작은 미숙아들에게 범위를 좁혀서 평가를 하기도 한다.<sup>3,6</sup>

저자는 미숙아의 3대 주요 합병증 즉 뇌 손상, 미숙아 망막증, 만성폐질환 중의 하나이면서 장기적으로 뇌성 마비라는 후유증과 가장 밀접한 연관성이 있는 뇌 손상에 관해 다루고자 하며, 워낙 광범위한 주제인 까닭에 가능한 최신 지견들 위주로 EP에게 초점을 맞추어 고찰하고자 한다.

### 본론

#### 1. 미숙아에서의 뇌 손상

미숙아에서는 뇌 백질(white matter, WM) 부위의 뇌실 주위백질연화증(periventricular leukomalacia, PVL),<sup>7,8</sup>

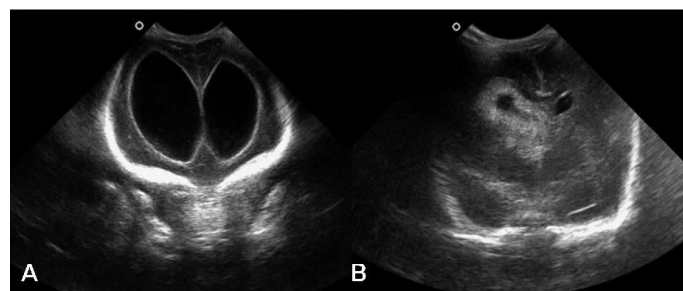


**Fig. 1.** Schematic diagram of the three major forms of white matter abnormality in premature infants. Cystic (**A1**, **A2**) and non-cystic (**B**) PVL exhibit the two components of the lesion—that is, focal necrosis deep in the white matter and more diffuse injury characterised by a loss of pre-oligodendrocytes and marked astrogliosis. In cystic disease (**A1**, **A2**) the focal necrotic lesions are macroscopic and evolve to cysts, whereas in non-cystic disease (**B**) the focal lesions are microscopic and evolve to glial scars. Diffuse white matter gliosis (DWMG) (without focal necrosis) (**C1**, **C2**) may represent the mildest form of the spectrum of cerebral white matter injury. (From Khwaja O, Volpe JJ<sup>8</sup>)

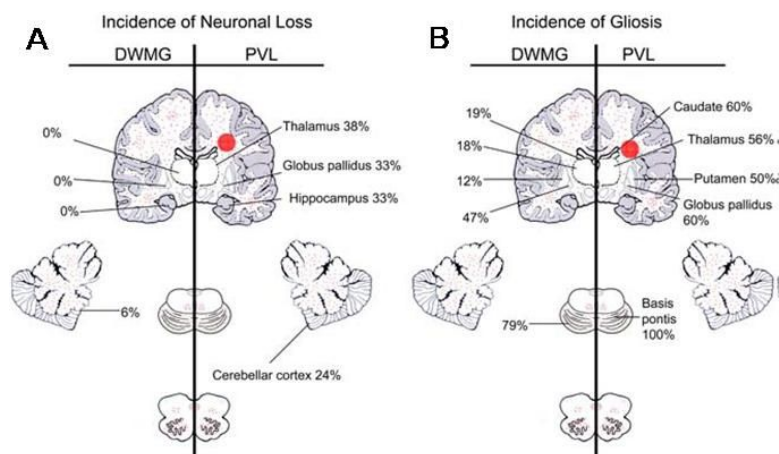
III-IV 단계의 뇌실내출혈(intraventricular hemorrhage, IVH), 뇌실확장증(ventriculomegaly)이 뇌성마비 증후군(cerebral palsy syndrome)과 연관성이 높은 것으로 알려져 있다.<sup>6</sup> 이 중 국소적 괴사와 광범위한 신경교증의 두 부분(focal necrosis+diffuse gliosis)으로 구성되어 있는 PVL 특히 낭성 PVL(cystic PVL)의 경우 추후에 강직성 운동 장애(spastic motor deficits)를 나타내는 뇌성마비 또는 간질로 이행될 수 있다고 알려져 있다(Fig. 1).<sup>8,9</sup> 최근에 저자가 경험한 중증의 IVH와 PVL을 보였던 미숙아의 두부 초음파 및 MRI(magnetic resonance imaging) 사진을 예시해 보았다(Fig. 2).

더욱이 요즘 들어 뇌 영상 기법이 발전함에 따라 백질 부위의 손상뿐만 아니라, 회백질 부위의 병변도 동반됨이 뚜렷하게 밝혀지고 있다.<sup>7, 10-13</sup> 이는 PVL을 지닌 미숙아들의 영상 검사상 회백질 부위의 부피가 감소되어 있다는 사실을 바탕으로 처음 의구심이 제시되었으며, 최근에는 신경병리에 근거한 회백질 부위의 손상 정도가 발표되어 이제는 미숙아의 뇌 손상을 지칭하는 또 다른 용어로 ‘주산기 전 뇌병증(perinatal panencephalopathy)’이 신경병리 분야에서 사용되기 시작하였다.<sup>14</sup> 국소적 괴사가 동반된 PVL과 괴사가 없는 광범위백질신경교증(diffuse white matter gliosis, DWMG)의 두 군에서의 회백질 손상 정도를 그림으로 인용하여 보았다(Fig. 3).<sup>14</sup>

과거 1990년대에는 ELBW의 생존율은 증가하였으나 신경발달장애 비율은 오히려 증가하였다는 보고가 지배적이었고,<sup>15</sup> 2000년대에 접어들면서는 산전 및 산후 스테로이드의 사용의 증가, 제왕 절개를 통한 분만의 증가, 패혈증의 빈도와 두부 초음파상 중증의 병변 감소로 인해 이들에게서 신경발달장애가 감소되었음을 보고하기도 하였다.<sup>2</sup> 그



**Fig. 2.** Imaging of infants with IVH grades III & IV. **A**, Sonographic image of an infant with IVH grade III born at GA 24<sup>+6</sup> weeks and scanned at 35 weeks. **B**, Image of an infant with IVH grade IV born at GA 25<sup>+3</sup> weeks and scanned at 38 weeks. GA, gestational age.



**Fig. 3.** Summary diagram comparing gray matter sites with a significantly higher incidence (percentages) of neuronal loss (A) and gliosis (B) in PVL (left of panel) and DWMG (right of panel) cases. Gliosis of the cerebral and cerebellar white matter, basis pontis, brainstem tegmentum and inferior olives is depicted by small red dots, and focal, periventricular necrosis in the cerebral white matter (PVL) is denoted by a large red periventricular circle. (From Pierson CR, Folkerth RD, et al.<sup>14</sup>)

러나 생존의 한계에 있는 미숙아들의 생존율이 증가됨에 따라 신경장애에 대한 우려가 증폭되는 것은 사실이며, EP의 생존율이 높게는 50% 까지 보고되기도 하나 생존자들 중 40% 미만 만이 중증의 이환 상태를 비껴나가고 있다는 보고가 이를 뒷받침하고 있다.<sup>16-19</sup>

## 2. 뇌 병변의 발생 기전

PVL 발생과 연관된 병인론을 바탕으로 기전을 요약하자면, (1) 뇌실 주위 혈관들의 해부학적/생리학적 요인(vascular anatomical and physiological factors : arterial end zones and border zones, very low physiological blood flow to cerebral white matter), (2) 허혈 및 손상된 뇌혈류 자율조절 기능(ischemia, impaired cerebrovascular autoregulation), (3) 감염 및 염증(infection and inflammation), (4) 미숙아 WM의 내인적 취약성(intrinsic vulnerability of cerebral white matter of premature newborn)을 들 수 있겠다.<sup>20-23</sup>

마지막 요인을 좀 더 자세히 살펴보면, 완성되지 않은 발달 단계의 미숙아의 백질 부위에는 미성숙한 전수초성 희소돌기교세포들(premyelinating oligodendrocytes, pre-OLs)이라는 세포들이 산재해 있게 되고, 이 세포는 저산소증이나 허혈로 인해 유발된 흥분독성(excitotoxicity), 자유라디칼에 의한 손상(free-radical injury), 염증에 취약하여

뇌실주위백질연화증을 유발시킬 수 있다는 것이 주요 병인으로 알려져 있다.<sup>21, 22</sup> 게다가 2006년 Volpe 등<sup>24, 25</sup>은 발달 단계별로 백질에 존재하는 pre-OLs를 포함한 세포들의 양상과 그 세포들에서 표현되는 AMPA 수용체( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid receptor, AMPARs) 아단위(subunit) 농도의 변화를 밝혀내어 한층 더 백질 부위 손상의 기전을 구체화하였다.

## 3. 뇌 손상에 대한 진단 및 평가

ELBW에서는 두부 초음파 검사상 I-II단계의 낮은 IVH를 보일지라도 정상적 소견을 보인 경우와 비교하여 교정 연령 20개월까지 추적 관찰 하였을 때 Mental Developmental Index (MDI) <70, 뇌성 마비를 포함한 주요 신경학적 장애 유무, 신경발달장애 측면(neurosensory impairment and/or MDI <70)에서 안 좋은 결과를 나타낸다고 보고된 바가 있어 이후 언급될 두부 MRI의 필요성이 대두되고 있다.<sup>26</sup>

미숙아에서 MRI를 활용한 백질 및 회백질 부위 손상의 등급 점수제(scoring system)에 포함되는 항목을 제시하였다(Table 1).<sup>11-13</sup> 이 중 EP를 대상으로 MRI를 시행한 한 연구에 의하면, 11명의 EP 중 10명에서 특징적으로 광범위한 백질 위축(diffuse white matter atrophy), 뇌실확장증, 미숙한 뇌회 발달(immature gyral development), 확장된 지

**Table 1.** White and grey matter scoring system for the eight items assessed during the MRI evaluation in premature infants

		Grade 1/ Score 1	Grade 2/Score 2	Grade 3/Score 3
WM	WM signal changes	Normal	Focal (one region)	Extensive (>one region)
	Reduction in WM volume	Normal	Mild	Diffuse loss
	Cystic changes	Normal	Focal (one region)	Extensive (>one region)
	CC & myelination	Normal	Marked thinning of CC	Marked thinning of CC & impaired PLIC myelination
	Ventricular dilatation	Normal	Mild-moderate	Marked dilatation
GM	Subarachnoid space	Normal	Mildly enlarged	Mod-severely enlarged
	Cortical GM signal abnormalities	Normal	Focal (one region)	Extensive (>one region)
	Gyral maturation	Normal	Delay 2~4 wks	Delay >4 wks

Abbreviations : WM, white matter; CC, corpus callosum; GM, grey matter; PLIC, posterior limb of the internal capsule (From Horsch S, Hallberg B, et al.<sup>13</sup>)

주막하 공간(enlarged subarachnoid space)가 관찰되었다.<sup>11</sup>

EP에서의 뇌 기능을 평가하기 위한 신경생리적 방법으로는 청성뇌간유발반응(auditory brainstem response)와 시유발전위(visual evoked potentials) 등을 포함하는 유발전위검사(evoked potential)와 사건유발전위(event-related potentials)를 들 수 있다.<sup>27</sup> 또한 재태 기간 24주에서 28주 미만의 미숙아를 대상으로 출생 후 첫 72시간 동안 뇌파검사(electroencephalogram)를 시행한 결과 뇌파검사는 뇌 손상 정도 및 재태혈의 TNF- $\alpha$ 와 연관된 주산기 염증 정도, 교정 연령상 2세에 이르는 장기적 예후를 예측하는 도구로 유용하다고 밝혀지는 등,<sup>28</sup> 미숙아에서의 뇌파의 유용성에 대한 보고도 점차 늘고 있는 추세이다.<sup>29</sup>

#### 4. 뇌 질환에 대한 주산기 위험 요소에 근거한 예방 및 치료

2009년 Hatzidaki 등<sup>30</sup>은 특히 PVL과 관련된 위험 인자들을 보고하였는데 남자 아기, 조기양막파수(preterm premature rupture of membranes), 임상적 용모막염(clinical chorioamnionitis), 전자간증(preeclampsia), 저탄산혈증(hypocarbia), IVH가 그에 해당하였다. 남성 PVL과 연관된 요인들로는 산전 인도메타신 사용, 낮은 Apgar 점수가 속했고 반대로 위험을 낮추는 요인들로는 산전 마그네슘(magnesium sulfate)의 사용, 전자간증이 속하였다고 재태 기간 24주에서부터 34주 미만의 미숙아들을 대상으로 한 연구에서 보고되었다.<sup>9</sup> 2008년 Volpe는 미숙아에 있어서 패혈증, 괴사성 장염을 비롯한 전신성 염증(systemic inflammation)이 백질에 미치는 역할을 기술하면서 단순히 이러한 염증이나 감염 단독이 아닌 허혈 상태와 결부되

어 백질을 손상시킨다고 강조하면서 단순히 항생제 치료만이 정답이 아니며 뇌혈역학 및 생리적 기능(cerebral hemodynamics & physiological function)을 함께 모니터링하는 것이 중요하다고 하였다.<sup>31</sup>

신생아학, 그 중에서도 뇌 손상에 관심이 있는 의사들이 가장 많이 참고하는 교과서에서조차도 저산소성 허혈성 뇌손상(hypoxic-ischemic encephalopathy)이라는 제목 하에 생화학 및 생리적 기전, 병인론(neuropathology and pathogenesis) 및 임상적 측면에 있어서는 자세히 다루고 있으나, 정작 미숙아를 포함한 신생아에게 행해질 수 있는 뇌 손상의 예방 및 치료법에 대해서는 극히 제한적으로 기술되어 있다. 저산소성 허혈성 뇌손상을 받은 만삭아에서는 뇌를 보호하기 위한 시도로써 저체온법이 이미 임상에서 사용된 지 오래이나,<sup>32</sup> 미숙아를 대상으로 한 신생아중환자실이라는 실제 임상에서 활용될 수 있는 뇌 손상의 예방 및 치료를 위한 방법은 구체적으로 제시된 바가 거의 없는 상태인 것이다.

ELBW에서 뇌를 보호하기 위해서는 뇌의 백질과 회백질 모두의 손상을 예방하기 위한 노력이 함께 이루어져야 하는데, 과거부터 중증의 IVH를 줄이기 위해 예방적으로 사용되어 온 인도메타신(prophylactic indomethacin),<sup>5, 33</sup> 최근에 뇌보호 효과에 대한 보고가 늘고 있는 산전의 마그네슘의 사용,<sup>34</sup> 아직은 실험 단계 중인 고용량의 조혈세포성장인자(high-dose erythropoietin)의 사용을 통한 항세포사멸(antiapoptotic) 효과 등이 조심스럽게 고개를 들고 있다.<sup>35</sup>

EP에 국한된 것은 아니지만, 저산소성 허혈성 뇌손상의 경우 가장 기본적이고 일반적으로 행해지는 노력들을 요약하였고(Table 2),<sup>20</sup> 앞서 기술한 미숙아 뇌 손상의 병인론

에 근거한 예방 및 치료를 위한 동물 실험적 시도들을 기술한다. 즉, 미숙아 백질 부위에 산재해 있는 pre-OLs에 초점을 맞추어 (1) 흥분독성, (2) 자유라디칼에 의한 손상, (3) 염증을 방지하기 위한 방법 들이다.

먼저 흥분독성 측면에 있어서는 pre-OLs에 존재하는 AMPARs에 길항 작용을 하는 NBQX (6-nitro-7-sulfamoyl-benzo(f)quinoxaline-2,3-dione)를 이용한 치료 효과가 발표된 이후에 최근 들어 부각을 나타낸 NMDARs에 길항 작용을 하는 memantine (adamantine)을 이용한 보호 효과, 항경련제(topiramate)를 사용한 보호 효과(Fig. 4) 등의 연구들이 진행되고 있다.<sup>36-38</sup> 자유라디칼에 의한 손상 측면에 있어서는 oxygenase와 nitric oxide synthase inhibitors,

free-radical scavengers, antioxidant enzyme mimetics 등을 이용한 연구들을 들 수 있겠다.<sup>31, 39</sup> 항염증을 위한 시도로서(anti-inflammatory treatment) minocycline이라는 미소교세포를 억제하는 제제(antimicroglial agent)를 사용한 실험도 주목할 만하다.<sup>40</sup> 마지막으로 고농도 산소(hyperoxia)가 미숙한 뇌에 작용하면 뇌세포를 죽음에 이르게 하고 estradiol은 이를 예방할 수 있다는 보고를 추가한다.<sup>41-43</sup>

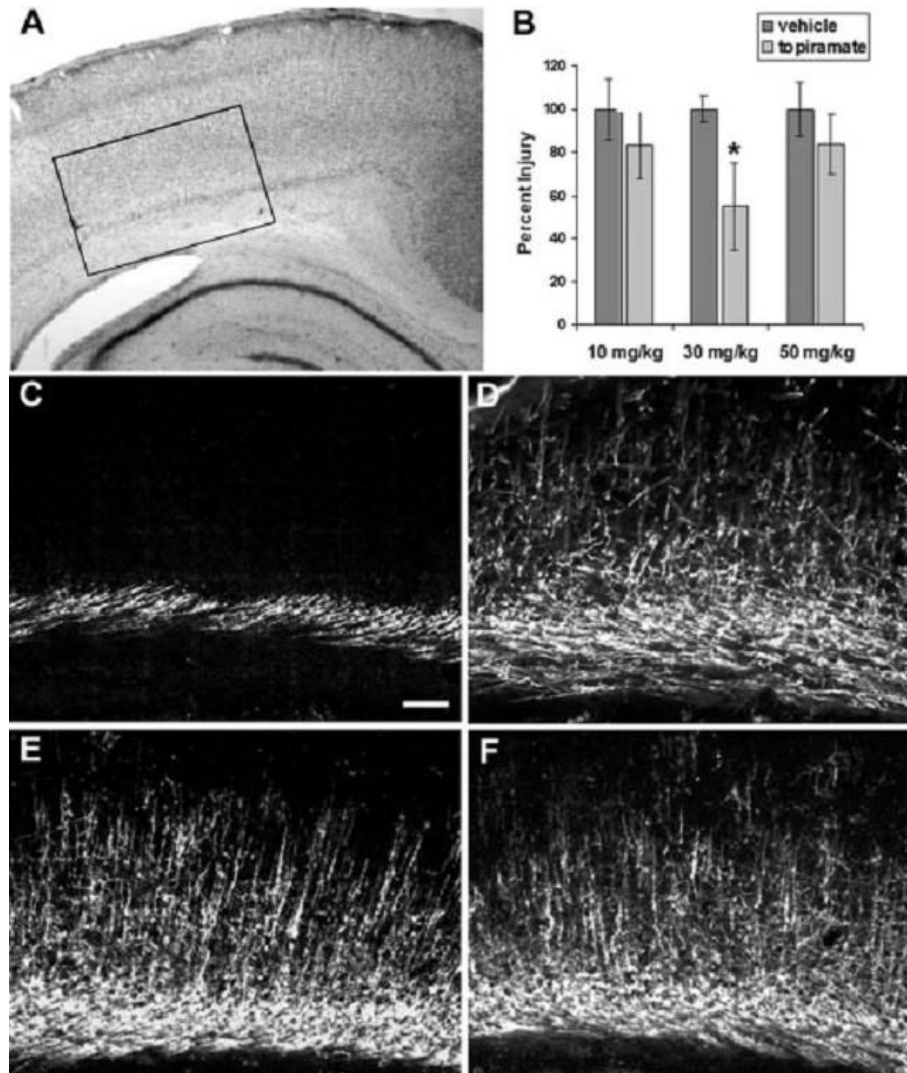
## 결론

EP그룹을 포함하여 모든 미숙아들의 뇌신경보호를 겨냥

**Table 2.** Basic elements of the management of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy

Prevention of intrauterine asphyxia
Antepartum assessment & identification of high-risk pregnancy
Electronic fetal monitoring
Fetal blood sampling
Appropriate interventions (e.g., cesarean section)
Maintenance of adequate ventilation
Appropriate O <sub>2</sub> & CO <sub>2</sub>
Maintenance of adequate perfusion
Recognition of pressure-passive cerebral circulation
Recognition of "normal" arterial blood pressure level
Avoidance of systemic hypotension (→ ischemic injury)
Avoidance of systemic hypertension (→ hemorrhagic complications)
Avoidance of hyperviscosity
Maintenance of adequate blood glucose levels
Maintain blood glucose concentration of 75~100 mg/Dl
Avoid hypoglycemia because it may cause neuronal injury
Avoid marked hyperglycemia because it may provoke hemorrhage or may worsen cerebral lactic acidosis
Control of seizures
Recognition of seizure phenomena
Urgency of treatment related to potentially deleterious effects of seizures
Phenobarbital preferred drug as first agent
Potential future therapies: phenobarbital & bumetanide, topiramate
Control of brain swelling
Prevention of fluid overload: Recognize inappropriate antidiuretic hormone secretion
Consider therapies for brain swelling if vertebral perfusion is threatened by increased ICP (CPP≈MABP-ICP) or if signs of impending transtentorial or transmagnal herniation are present
Neuroprotective interventions
Phenobarbital
Calcium channel blocker
Magnesium
Free radical scavenger
Indomethacin
Mild hypothermia

Abbreviations : CPP, cerebral perfusion pressure; ICP, intracranial pressure; MABP, mean arterial blood pressure  
(From Volpe JJ<sup>20</sup>)



**Fig. 4.** Topiramate protects against hypoxic-ischemic white matter injury in vivo. **(A)** Hematoxylin and eosin staining of a coronal brain section from a pup killed at P11 after UCL (unilateral carotid ligation)-hypoxia at P7, demonstrating ipsilateral white matter injury with relative sparing of the overlying cortex. Inset demonstrates regions shown in C-F. **B**, Dose-response to topiramate in vivo, demonstrating attenuation of MBP injury at P11 with systemic topiramate treatment after hypoxia-ischemia at P7. **C, D**, Loss of MBP is seen in the P11 pup ipsilateral to a carotid ligation **(C)**, after UCL-hypoxia at P7, and compared with the contralateral side **(D)**. Systemic treatment post-insult with topiramate (30 mg/kg) attenuates this injury in a littermate pup, ipsilateral **(E)** and contralateral **(F)**. (From Follett PL, Deng W, et al.<sup>38</sup>)

한 시도들은 아직은 제한적이며 복잡하게 얽혀있는 기전들을 효과적인 치료로 통합하지 못하고 있는 것이 현실이다. 또한 EP의 예후에 영향을 미치는 변수들이 유전적, 주산기(perinatal) 인자, 사회적-환경적요인들로 다양할 뿐만 아니라 장기적으로는 이들이 신체적 결함 외에도 행동장애, 사회성결핍, 적응장애를 동반할 가능성이 높은 만큼 3,44 치료적 접근에 있어서 의료진뿐 아니라, 가족 나아가 지역

공동체를 통한 지원 등이 다각도로 이루어져야 할 것이다.

## References

1. Bloom RS, Boyle D, Kattwinkel J. Textbook of neonatal resuscitation, 2006, American Academy of Pediatrics.

- Elk Grove Village, U.S.A.
2. Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N, Siner B, Taylor G, Schluchter M, Hack M. Improved neurodevelopmental outcomes for extremely low birth weight infants in 2000-2002. *Pediatrics* 2007;119:37-45.
3. Anderson PJ, Doyle LW. Cognitive and educational deficits in children born extremely preterm. *Semin Perinatol* 2008;32:51-8.
4. Tommiska V, Heinonen K, Lehtonen L, Renlund M, Saarela T, Tammela O, Virtanen M, Fellman V. No improvement in outcome of nationwide extremely low birth weight infant populations between 1996-1997 and 1999-2000. *Pediatrics* 2007;119:29-36.
5. Hintz SR, Kendrick DE, Vohr BR, Poole WK, Higgins RD. 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.
6. Msall ME. The limits of viability and the uncertainty of neuroprotection: challenges in optimizing outcomes in extreme prematurity. *Pediatrics* 2007;119:158-60.
7. Volpe JJ. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurol* 2009;8:110-24.
8. Khwaja O, Volpe JJ. Pathogenesis of cerebral white matter injury of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93:F153-61.
9. Murata Y, Itakura A, Matsuzawa K, Okumura A, Wakai K, Mizutani S. Possible antenatal and perinatal related factors in development of cystic periventricular leukomalacia. *Brain Dev* 2005;27:17-21.
10. Ajayi-Obe M, Saeed N, Cowan FM, Rutherford MA, Edwards AD. Reduced development of cerebral cortex in extremely preterm infants. *Lancet* 2000;356:1162-3.
11. 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.
12. Dyet LE, Kennea N, Counsell SJ, Maalouf EF, Ajayi-Obe M, Duggan PJ, Harrison M, Allsop JM, Hajnal J, Herlihy AH, Edwards B, Laroche S, Cowan FM, Rutherford MA, Edwards AD. Natural history of brain lesions in extremely preterm infants studied with serial magnetic resonance imaging from birth and neurodevelopmental assessment. *Pediatrics* 2006;118:536-48.
13. Horsch S, Hallberg B, Leifsdottir K, Skiold B, Nagy Z, Mosskin M, Blennow M, Aden U. Brain abnormalities in extremely low gestational age infants: a Swedish population based MRI study. *Acta Paediatr* 2007;96:979-84.
14. Pierson CR, Folkerth RD, Billiards SS, Trachtenberg FL, Drinkwater ME, Volpe JJ, Kinney HC. Gray matter injury associated with periventricular leukomalacia in the premature infant. *Acta Neuropathol* 2007;114:619-31.
15. Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N, Fanaroff AA, Hack M. Improved survival rates with increased neurodevelopmental disability for extremely low birth weight infants in the 1990s. *Pediatrics* 2005;115:997-1003.
16. Chan K, Ohlsson A, Synnes A, Lee DS, Chien LY, Lee SK. Survival, morbidity, and resource use of infants of 25 weeks' gestational age or less. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:220-6.
17. Vanhaesebrouck P, Allegaert K, Bottu J, Debauche C, Devlieger H, Docx M, Francois A, Haumont D, Lombet J, Rigo J, Smets K, Vanherreweghe I, Van Overmeire B, Van Reempts P. The EPIBEL study: outcomes to discharge from hospital for extremely preterm infants in Belgium. *Pediatrics* 2004;114:663-75.
18. Lorenz JM. The outcome of extreme prematurity. *Semin Perinatol* 2001;25:348-59.
19. Costeloe K, Hennessy E, Gibson AT, Marlow N, Wilkinson AR. The EPIcure study: outcomes to discharge from hospital for infants born at the threshold of viability. *Pediatrics* 2000;106:659-71.
20. Volpe JJ. *Neurology of the newborn*, 5th ed, 2008, Saunders/Elsevier, Philadelphia, U.S.A.
21. Jensen FE. The role of glutamate receptor maturation in perinatal seizures and brain injury. *Int J Dev Neurosci* 2002;20:339-47.
22. Jensen FE. Developmental factors regulating susceptibility to perinatal brain injury and seizures. *Curr Opin*



- Pediatr 2006;18:628-33.
23. Dammann O, Leviton A. Inflammatory brain damage in preterm newborns--dry numbers, wet lab, and causal inferences. *Early Human Development* 2004;79:1-15.
  24. Talos DM, Fishman RE, Park H, Folkerth RD, Follett PL, Volpe JJ, Jensen FE. Developmental regulation of alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid receptor subunit expression in forebrain and relationship to regional susceptibility to hypoxic/ischemic injury. I. Rodent cerebral white matter and cortex. *J Comp Neurol* 2006;497:42-60.
  25. Talos DM, Follett PL, Folkerth RD, Fishman RE, Trachtenberg FL, Volpe JJ, Jensen FE. Developmental regulation of alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid receptor subunit expression in forebrain and relationship to regional susceptibility to hypoxic/ischemic injury. II. Human cerebral white matter and cortex. *J Comp Neurol* 2006;497:61-77.
  26. Patra K, Wilson-Costello D, Taylor HG, Mercuri-Minich N, Hack M. Grades I-II intraventricular hemorrhage in extremely low birth weight infants: Effects on neurodevelopment. *J Pediatr* 2006;149:169-73.
  27. deRegnier R-A. Neurophysiologic evaluation of brain function in extremely premature newborn infants. *Semin Perinatol* 2008;32:2-10.
  28. Wikstrom S, Ley D, Hansen-Pupp I, Rosen I, Hellstrom-Westas L. Early amplitude-integrated EEG correlates with cord TNF-alpha and brain injury in very preterm infants. *Acta Paediatr* 2008;97:915-9.
  29. Volpe JJ. Electroencephalography May Provide Insight Into Timing of Premature Brain Injury. *Pediatrics* 2009; 124:e542-4.
  30. Hatzidaki E, Giahnakis E, Maraka S, Korakaki E, Manoura A, Saitakis E, Papamastoraki I, Margari K-M, Gianakopoulou C. Risk factors for periventricular leukomalacia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;88:110-5.
  31. 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.
  32. Laptook AR. Use of therapeutic hypothermia for term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatr Clin North Am* 2009;56:601-16.
  33. Schmidt B, Davis P, Moddemann D, Ohlsson A, Roberts RS, Saigal S, Solimano A, Vincer M, Wright LL. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2001;344:1966-72.
  34. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S. Antenatal magnesium sulfate and neurologic outcome in preterm infants: A systematic review. *Obstet Gynecol* 2009;113:1327-33.
  35. Juul SE, McPherson RJ, Bauer LA, Ledbetter KJ, Gleason CA, Mayock DE. A phase I/II trial of high-dose erythropoietin in extremely low birth weight infants: pharmacokinetics and safety. *Pediatrics* 2008;122:383-91.
  36. Follett PL, Rosenberg PA, Volpe JJ, Jensen FE. NBQX attenuates excitotoxic injury in developing white matter. *J Neurosci* 2000;20:9235-41.
  37. Manning SM, Talos DM, Zhou C, Selip DB, Park HK, Park CJ, Volpe JJ, Jensen FE. NMDA receptor blockade with memantine attenuates white matter injury in a rat model of periventricular leukomalacia. *J Neurosci* 2008;28:6670-8.
  38. Follett PL, Deng W, Dai W, Talos DM, Massillon LJ, Rosenberg PA, Volpe JJ, Jensen FE. Glutamate receptor-mediated oligodendrocyte toxicity in periventricular leukomalacia: A protective role for topiramate. *J Neurosci* 2004;24:4412-20.
  39. Haynes RL, Baud O, Li J, Kinney HC, Volpe JJ, Folkerth DR. Oxidative and nitrative injury in periventricular leukomalacia: a review. *Brain Pathol* 2005;15:225-33.
  40. Lechpammer M, Manning SM, Samonte F, Nelligan J, Sabo E, Talos DM, Volpe JJ, Jensen FE. Minocycline treatment following hypoxic/ischaemic injury attenuates white matter injury in a rodent model of periventricular leukomalacia. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2008;34: 379-93.
  41. Gerstner B, DeSilva TM, Genz K, Armstrong A, Brehmer F, Neve RL, Felderhoff-Mueser U, Volpe JJ, Rosenberg



- PA, Hyperoxia causes maturation-dependent cell death in the developing white matter. *J Neurosci* 2008;28:1236-45.
42. Gerstner B, Sifringer M, Dietko M, Schuller A, Lee J, Simons S, Obladen M, Volpe JJ, Rosenberg PA, Fellerhoff-Mueser U. Estradiol attenuates hyperoxia-induced cell death in the developing white matter. *Ann Neurol* 2007;61:562-73.
43. Gerstner B, Lee J, DeSilva TM, Jensen FE, Volpe JJ, Rosenberg PA. 17beta-estradiol protects against hypoxic/ischemic white matter damage in the neonatal rat brain. *J Neurosci Res* 2009;87:2078-86.
44. Msall ME, Park JJ. The spectrum of behavioral outcomes after extreme prematurity: regulatory, attention, social, and adaptive dimensions. *Semin Perinatol* 2008;32:42-50.