

극소 및 초극소저체중 출생아의 신경발달 예후(1984-2008년)

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

성 인 경

= Abstract =

Neurodevelopmental outcomes of very low birth weight infants and extremely low birth weight infants in Korea, 1984-2008

In Kyung Sung, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, St. Mary's Hospital, Catholic University of Korea, College of Medicine, Seoul, Korea

Neurodevelopmental outcomes of very low birth weight infants (VLBW) and extremely low birth weight infants (ELBW) in Korea on 14 reports from 1984 to 2008 were analyzed. Follow-up rates were varied from 42.9% to 90.2%. Duration of follow-up ranged from 4 months to 5 years. The prevalence of cerebral palsy (CP) of VLBW was as follows: 4.3-5.3% in 1980s, 7.1-9.1% in 1990s and 3.6-15.6% in 2000s. CP was noted in 8.2-30.8% of ELBW on studies reported in 2000s. Delayed Mental development was diagnosed in 2.0-17.9% of VLBW and in 20.4-30.8% of ELBW. Sensory impairments such as hearing loss or visual deficit were reported in 3.1-3.6% of VLBW and 0.0-10.0% of ELBW. Seizure disorder was reported in 5.3% of VLBW by one report. No reports for minor neurodevelopmental dysfunctions in VLBW and ELBW were found from 1984 to 2008. It is necessary to establish basic protocols and nationwide systems for long-term follow-up study to obtain valuable data. (Korean J Pediatr 2009; 52:14-21)

Key Words : Neurodevelopmental outcome, Follow-up, Infant, Very low birth weight, Extremely low birth weight, Newborn, Korea

서 론

1990년대 이래 신생아 집중치료실을 본격적으로 운영하게 되면서 우리나라 신생아 의료 수준은 매우 빠르게 향상되어 왔으며 그 결과 모든 제태 주령과 출생 체중군에 걸쳐 괄목할 만한 생존율의 증가를 가져오게 되었고 생존 한계점 무렵에 태어난 신생아들도 상당수가 생존할 수 있게 되었다. 더불어 중증 선천성 이상, 중증 폐질환 등 과거에는 살릴 수 없었던 질환을 가지고 태어나는 신생아의 생존율도 크게 높아지고 있다. 우리나라에서 연간 출생하는 신생아 50만명 중 5%가 미숙아, 저체중 출생아이며, 이들 중 10%는 출생체중이 1,500g 미만인 극소 저체중 출생아(very low birth weight infant, VLBW)이다¹⁾. 최근의 자료에서 보면 VLBW의 79%, 초극소 저체중 출생아(extremely low birth weight infants, ELBW)의 62%가 생존하고 있다^{2, 3)}.

한 국가의 신생아 의료 수준과 적정성의 판단은 이제 신생아

의 생존율을 가지고 논하는 수준에서 나아가 생존한 VLBW 및 ELBW의 신경발달 예후를 기준으로 삼는 경우가 점차 늘고 있다⁴⁾. 이는 신생아를 돌보는 궁극적인 목표가 사망률 감소뿐만 아니라, 생존한 고위험 영아의 신경발달 예후 개선과, 건강에 관한 삶의 질을 높이는 것이라고 보기 때문이다. 미숙아로 인한 합병증과 그 합병증을 치료하기 위한 의학적인 조치, 고위험 영아에게 현재 혹은 과거에 시행한 특정 치료법 등이 장기적인 관점에서 보았을 때 신경발달에 어떤 영향을 미치는지 알아봄으로써 뇌에 손상을 주지 않는 방향으로 치료 방침을 정할 수 있다⁵⁾.

일반적으로 VLBW에서는 정상 체중 출생아에 비하여 주요 장애의 발생이 높다⁶⁾. 이제까지 VLBW 및 미숙아의 신경발달 예후에 관한 국내의 발표는 거의 모두 뇌성마비, 지능저하, 시각 및 청각 장애 등 주요 장애(major disabilities)에 대한 내용이다.

한편, 우리나라보다 먼저 신생아 집중치료를 시작했던 나라들에서는 생존율이 높아진 아주 작은 미숙아들을 장기간 추적 관찰하면서 주요장애가 없는 미숙아라 할지라도 다양한 다른 문제들이 흔히 발생한다는 사실을 알게 되었다⁷⁻¹¹⁾. 즉, 주요 장애만큼 장애의 정도가 심하지는 않지만 발생빈도가 높은 소위 high-prevalence, low-severity의 미세 신경발달 장애(minor neurodevelopmental disabilities)가 특히 VLBW 및 ELBW에서 주

Received : 11 November 2008, Accepted : 2 December 2008

Address for correspondence : In Kyung Sung, M.D.

Department of Pediatrics, Catholic University College of Medicine,

62 Yoido-dong, Youngdeungpo-gu, 150-713, Seoul, Korea

Tel : +82.2-3779-1207, Fax : +82.2-783-2589

E mail : sinky@catholic.ac.kr

요장애보다 더 많이 발생하는데, 학습장애, 경계 지능(borderline IQ), 주의력결핍/과잉행동 장애, 시각운동 협응력(visual motor integration) 장애, 실행성 기능 장애(executive dysfunction), 행동 장애 등이 포함된다(Table 1). 미세 신경발달 장애는 단독으로 발생하는 경우는 거의 없으며 여러 문제들이 서로 영향을 주고받으면서 다양한 양상으로 문제를 일으키게 된다. 표면상 드러난 장애의 정도가 주요 장애만큼 심하지 않다고 해서 미세 신경발달 장애가 VLBW 및 ELBW에게 미치는 영향이 적다고는 결코 말할 수 없다. 장기적인 관점에서 보았을 때 미세 신경발달 장애는 학업 성취, 사회 적응, 직업 등 성공적인 생활을 영위하는데 있어서 매우 중요한 부분을 차지하는 것이다.

본 종설에서는 1980년대 이후 국내에 발표된 VLBW 및 ELBW의 신경발달 예후에 관한 자료를 조사하여 외국의 경우와 비교 분석해 보았다.

대상 및 방법

1980년대부터 2008년까지 발표되었던 우리나라 극소 저체중 출생아 및 초극소 저체중 출생아의 신경발달 예후에 관한 보고를 분석하였다. 논문의 발표 시기별, 대상아의 출생 연도별로 구분하여 분석하였고, 대상아의 출생 체중 외에 보고된 특성, 추적 관찰 기간, 신경발달 장애의 종류, 평가 방법 및 장애 진단 기준 등을 조사하였다. 신경발달 장애 발생빈도를 조사하였고, 주요 장애인 뇌성마비, 정신 지체와 발달 지체, 시각 및 청각 장애, 난치성 간질 등에 대해서는 각각을 구분하여 검토하였다. 미세 신경발달 장애에 대한 내용도 조사하였다.

결 과

1980년대부터 2008년까지 국내의 극소 저체중 출생아와 초극소 저체중 출생아의 신경발달 예후에 관한 연구 논문은 14개를 확인하였다⁽¹²⁻²⁵⁾ (Table 2). 1980년대에 발표된 논문이 2개, 1990년대 4개, 2000년 이후 발표된 논문이 8개였다. 극소 저체중 출생아의 신경발달 예후를 다룬 연구는 11개, 초극소 저체중 출생아를 대상으로 한 연구는 6개였다.

생존아 중 추적 관찰에 포함된 증례의 비율은 42.9-90.2%로 차이가 있었다. 추적 관찰기간은 최소 교정 연령 4개월부터 최장

5세까지 다양하게 분포하였으나 전체 14개 중 12개(85.7%)의 연구에서 추적관찰 기간이 24개월 이하였다.

주요 신경발달 장애 중에서 뇌성마비의 빈도는 추적관찰 한 영아가 극소 저체중 출생아인 경우 3.6-15.6% 이었고, 초극소 저체중 출생아에서는 8.2-30.8%에서 뇌성마비로 진단되었다. 인지 발달 지체는 진단 기준이 다르고, 진단한 시기도 일정하지 않아 서로 비교하는 것이 어려웠으나 *Baby* 발달검사에서 *mental developmental index (MDI)*가 < 70인 경우와 한국형 영유아 발달검사에서 발달지수 < 80인 경우를 포함하여 보았을 때, 극소 저체중 출생아는 2.0-17.9%, 초극소 저체중 출생아는 20.4-30.8%에서 인지발달 지체가 발견되었다. 청각 혹은 시각 장애는 0.0-10.0%, 경련성 질환의 빈도는 5.3%로 보고되었다. 극소 및 초극소 저체중 출생아에서 미세 신경발달 예후에 관한 연구 내용은 발견할 수 없었다.

고 찰

국내에 보고된 극소 저체중 출생아(very low birth weight infants, VLBW) 및 초극소 저체중 출생아(extremely low birth weight infants, ELBW)의 신경발달 예후는 연구 시기, 대상아의 임상적 특성, 추적 관찰 기간, 추적에서 누락되지 않은 환자의 비율, 신경발달 평가 방법, 장애 진단 기준 등 연구 방법에 차이가 있다. 이러한 차이는 모두 신경발달 장애의 발생률에 영향을 줄 수 있는 요인이므로 발표 결과를 그대로 논하기는 매우 어렵다. 예를 들어 추적 관찰 기간이 1년 혹은 2년 이내인 경우 중증 정신 지체, 뇌성마비 등은 비교적 놓치지 않고 발견할 수 있으나, 미세 신경발달 장애는 발견하지 못할 가능성이 높을 것이다.

6-10년간 장기 추적 관찰한 외국의 연구 결과를 보면 ELBW의 17%가 뇌성마비, 지능/발달 지체, 시각 장애, 난치성 간질 등의 주요 장애를 가지며, 42%는 신경운동 이상(neuromotor abnormalities), 가벼운 정신 지체, 정서 장애, 언어 문제, 청각 이상, 주의력 결핍 등 미세 장애를 갖고, 41%가 정상적인 발달을 하였다⁽²⁶⁾. 또한 추적 관찰 도중 18개월 평가 시점에 뇌성마비는 91.7%가 발견된 반면, 인지 장애(cognitive impairment)는 발견하기 어려웠다고 하였다. 추적 관찰 기간이 길수록 6-10세 때의 예후와 일치하는 비율이 증가하여, 재태 주령 40주가 되는 시점, 생후 1, 2, 3, 4년 시점의 평가 소견은 각각 49%, 59%, 68%,

Table 1. Neurodevelopmental Disabilities in Very Low Birth Weight and Extremely Low Birth Weight Infants

Major disabilities Low-prevalence, high-severity	Minor disabilities High prevalence, low-severity
Mental retardation, moderate to severe	Learning disabilities
Auditory deficit	Borderline IQ
Visual impairment	Attention deficit/hyperactivity disorder
Cerebral palsy	Visuomotor integration disorder
Epilepsy, intractable	Executive dysfunction
	Behavioral disorders

Table 2. Neurodevelopmental Outcomes of Very Low Birth Weight and Extremely Low Birth Weight Infants

Author	Year published	Year of birth	FU rate [*] (%)	FU duration (months)	Outcome	VLBW ♀			ELBW ♀		
						N	n	(%)	N	n	(%)
Park, et al ⁽²¹⁾	2008	2003-2006	50.0	4-40	MDI < 70				49	10	(20.4)
Jeon, et al ⁽²³⁾	2007	1994-1999	60.0	18	Cerebral palsy				49	12	(24.5)
					Hearing loss				36	1	(2.8)
					Blindness				36	0	(0.0)
		2000-2004	79.0	18	Cerebral palsy				98	8	(8.2)
					Hearing loss				98	3	(3.1)
					Blindness				98	0	(0.0)
Lee, et al ⁽⁴¹⁾	2006	1996-1998	79.1	12	Cerebral palsy	117	12	(10.2)			
					Mental DQ < 80 [†]	117	21	(17.9)			
		1999-2001	85.6	12	Cerebral palsy	125	5	(4.0)			
					Mental DQ < 80 [†]	125	11	(8.8)			
2002-2004	90.2	12	Cerebral palsy	138	5	(3.6)					
			Mental DQ < 80 [†]	138	12	(8.6)					
Na, et al ⁽⁵¹⁾	2006	2002-2004	80.9	6	Cerebral palsy	96	15	(15.6)	30	9	(30.0)
					Developmental delay [‡]	96	7	(7.3)	30	5	(16.7)
					Hearing or visual loss	96	3	(3.1)	30	3	(10.0)
Ma, et al ⁽⁶¹⁾	2006	2000-2001	54.9	24	MDI < 70	50	1	(2.0)			
					PSDI < 70	50	2	(4.0)			
Kang, et al ⁽⁷¹⁾	2006	2002-2003	42.9	12-24	Cerebral palsy	20	3	(15.0)	13	4	(30.8)
					MDI < 70	20	1	(5.0)	13	4	(30.8)
Kim, et al ⁽⁸¹⁾	2001	1997-2000		15	Cerebral palsy	185	17	(9.2)			
Ehoi, et al ⁽⁹¹⁾	2000	1989-1997	77.9	24	Cerebral palsy	255	22	(8.6)	56	11	(19.6)
Jin, et al ⁽¹⁰¹⁾	1997	1991-1994		24	Cerebral palsy	56	4	(7.1)			
					MDI < 70	56	3	(5.4)			
					PSDI < 70	56	5	(8.9)			
Yang, et al ⁽¹¹¹⁾	1997	1989-1992		12	Neurologic sequelae [§]	53	13	(24.5)	8	4	(50.0)
Kim, et al ⁽²²¹⁾	1996	1991-1993	90.2	6-24	Cerebral palsy	55	5	(9.1)			
					MDI < 70	55	6	(10.9)			
					PSDI < 70	55	4	(7.3)			
					Hearing impairment	55	2	(3.6)			
					Visual impairment	55	2	(3.6)			
					MDI < 70	20	1	(5.0)			
Park, et al ⁽²³¹⁾	1994	1987-1991	64.5	6-12	PSDI < 70	20	2	(10.0)			
					MDI < 70	20	1	(5.0)			
Kim, et al ⁽²⁴¹⁾	1988	1981-1986	57.6	27-60	Cerebral palsy	38	2	(5.3)			
					Seizure disorder	38	2	(5.3)			
Yoon ⁽²⁵¹⁾	1984	1976-1979	82.1	24	Neurologic handicap [¶]	92	4	(4.3)			

FU, follow-up; VLBW ♀, very low birth weight infant; ELBW ♀, extremely low birth weight infant; MDI, mental developmental index; PSDI, psychomotor developmental index on Bayley Scales of Infant Development-99; DQ, developmental quotient.

N, number of children seen.

^{*}The proportion of infants followed among survivors.

[†]Infants who showed abnormal neurologic findings other than cerebral palsy plus DQ < 80 by Korean Scales of Infants Development.

[‡]No clear criteria for delayed development were presented in this paper.

[§]Motor disabilities including cerebral palsy, dystonia, coordination disorder and delayed motor development.

[¶]Cerebral palsy or moderate to severe mental retardation.

70%. 70%가 6-10세의 예후와 일치하는 것으로 나타나 신경발달 예후의 평가는 추적 관찰 기간이 짧을수록 신뢰도가 떨어지는 것을 보여주었다. 현재까지 국내의 VLBW ♀ 및 ELBW ♀의 신경 발달 예후에 대한 연구는 85.7%가 추적 기간이 2년을 넘지 못하고 있으며, 5년 이상 장기간 추적 관찰 연구는 아직 없는 실정이다. 또한 단일 병원에서의 추적 관찰한 연구가 14개 중 13개

(92.9%)였고 1개가 지방 특정 도시의 2개 단위 병원의 공동 연구였다⁽⁵⁾. 향후 이러한 문제에 대한 적극적인 관심과 해결 방안 모색이 필요하다.

신경발달 예후를 평가할 때는 운동과 신경학적 예후, 지능, 학업 성취, 시각과 청각을 포함한 감각기능, 시각-운동 기능(visual-motor skills), 언어, 실행성 기능, 주의력결핍을 포함한 행동 발달

등이 모두 포함되어야 한다. 각 평가 영역별로 국내외의 연구 결과를 차례로 검토해 보기로 하겠다.

1. 운동/신경학적 예후(Motor/neurologic outcome)

VLBW 9 및 ELBW 9에서 문제가 되는 대표적인 운동 장애인 뇌성마비(cerebral palsy, CP) 중 강직성 양측마비(spastic diplegia)는 주로 뇌실 주위 백질 연화(periventricular leukomalacia)로 인한 속섬유막(internal capsule)의 손상 때문에 발생하는데, 손상 범위가 넓어지면 하지뿐만 아니라 상지도 침범되어 강직성 사지마비(spastic quadriplegia)가 오며, 지능 장애도 동반하게 된다²⁷⁾.

국내에서는 1984년에 보고된 Yoon²⁵⁾의 연구에서 1976-1979년에 출생하여 생존한 VLBW 9 중에서 중증 CP의 빈도는 4.3%였고, 1981-1986년에 출생한 VLBW 9를 대상으로 관찰한 Kim 등²⁴⁾의 연구에서는 5.3%였다. 1990년대 초반에 출생한 VLBW 9를 관찰한 Jin 등²⁰⁾, Kim 등²²⁾은 생후 24개월까지 추적 검진한 결과 각각 7.1%, 9.1%에서 CP가 진단되었다고 하였다. Choi 등¹⁹⁾은 1989년부터 1997년에 출생하여 24개월까지 생존한 VLBW 9의 8.6%에서 CP가 진단되었다고 하였으며, Kim 등¹⁸⁾은 1997-2000년 출생아를 대상으로 한 연구에서 VLBW 9의 9.2%가 생후 15개월까지 관찰기간 동안 CP로 밝혀졌다고 하였다. 이후 Na 등¹⁵⁾, Kang 등¹⁷⁾이 2000년대 초반에 출생한 VLBW 9에서 CP의 빈도를 각각 생존아의 15.6%, 15.0%라고 하였다. Lee 등¹⁴⁾은 단일 기관에서 출생한 VLBW 9를 출생시기별로 1996-1998년, 1999-2001년, 2002-2004년으로 구분하여 12개월 추적한 결과 각각 10.2%, 4.0%, 3.6%에서 CP로 진단되었다고 하였다. Yang 등²¹⁾은 12개월 동안의 추적관찰에서 CP, 근 긴장도의 이상, 협조운동 장애 및 평균 - 2SD 미만으로 운동발달이 지체된 경우를 모두 포함한 신경운동 장애가 1989년부터 1992년 사이에 출생하여 생존한 VLBW 9의 24.5%에서 발견되었다고 하였다.

ELBW 9가 생존하여 CP를 갖게 되는 비율은 1989-1997년 출생아를 대상으로 한 Choi 등¹⁹⁾의 연구에서 19.6%였고, Jeon 등¹³⁾은 18개월까지 관찰한 결과 1994-1999년 출생한 ELBW 9는 22.2%, 2000-2004년 출생한 ELBW 9는 8.2%가 CP로 진단되어 2000년 이후 CP 발생이 감소하였다고 보고하였으나, 2000년대 초반 출생아를 관찰한 Na 등¹⁵⁾, Kang 등¹⁷⁾의 연구에서는 각각 ELBW 9의 30.0%, 30.8%가 CP로 진단되어 보고자에 따른 차이가 있었다(Table 2). 출생체중이 더 작은 ELBW 9에서 VLBW 9보다 CP의 발생빈도가 더 높았으며, 최근의 연구에서 과거에 비하여 CP의 발생률은 감소되지 않고 있다. 그러나 ELBW 9의 생존율, 추적 관찰 기간, 연구 대상아의 임상적 특성 등이 달라 결과에 나타난 수치를 그대로 비교할 수는 없으며, 향후 우리나라 VLBW 9, ELBW 9에서 CP가 어느 정도 발생하는지를 알기 위해서는 다기관 공동 연구가 필요하다.

미국의 경우 ELBW 9 생존아의 4-12%에서 CP가 진단되었으며²⁸⁾, 유럽의 연구에서는 VLBW 9의 4.5%, ELBW 9의 9.9%가

CP로 진단되어²⁹⁾ 출생체중이 더 작을수록 CP의 발생율은 더 높은 점은 우리나라의 보고와 같았다. 그러나 국내의 CP의 발생률이 미국이나 유럽에 비하여 높아 현재 국내의 신생아 의료 행위가 아주 작은 미숙아들의 생존율의 개선을 이루어낸 만큼 생존한 VLBW 9, ELBW 9의 신경발달 예후를 개선시키지는 못하고 있다고 해석되며, 앞으로 이를 극복하기 위한 노력이 필요하다.

CP 외에도 다양한 운동장애가 VLBW 9나 ELBW 9에서 발생할 수 있다. 추적 검진에서 많은 미숙아들이 신경운동 기능 이상(neuromotor dysfunction)을 보일 수 있으나 실제로 CP가 되는 것은 아니다^{7, 30)}. 미숙아의 21-36%에서 몸통과 하지신근의 긴장도가 과다하게 증가되고, 고관절의 외전(abduction)이 잘 안되고, 지지반응(supporting reaction)이 지연되는 등 근육긴장 이상(dystonia)의 증상이 나타날 수 있는데 이러한 현상은 생후 7개월 무렵에 가장 두드러지며, 대개의 경우 생후 24개월까지는 자연 소실된다³¹⁾. 그러나 근육긴장 이상이 있던 영아에서 뇌성마비, 미세 신경발달 장애, 주의력결핍/과잉행동 장애, 행동 이상의 위험이 더 높다는 보고가 있으므로^{27, 31)}, 근육긴장 이상이 있던 영아는 지속적인 추적 관찰이 필요하다.

VLBW 9와 ELBW 9에서는 심하지 않은 조대운동 혹은 미세운동 지연, 운동의 비대칭성, 까치발로 서기와 같은 경미한 운동장애와 발달성 협조운동 장애와 같이 뚜렷한 원인 뇌 병변을 찾기 어려운 'soft signs'가 나타날 위험이 높다^{7, 32-34)}. 신경발달 예후와 관련지어 볼 때 'soft neurologic signs'는 상당한 의미가 있다. 즉, 'soft signs'를 보이는 소아의 약 50%는 IQ가 낮고, IQ가 정상이라도 학습장애, 집중력 장애, 사회성 장애를 동반하는 경우가 많다. 학습장애(특히 쓰기장애)와 자존감 저하, 또래 집단에 잘 적응하지 못하는 등의 정서 장애를 보이기도 한다. 이는 어떤 공통인자 때문에 피질판 신경세포(cortical plate neuron)가 발달하지 못하게 되고, 피질 구조가 비정상적으로 발달하게 됨으로써 나타나는 현상으로 여기고 있다³⁵⁾. 뇌실질의 병변이나 뇌실 확장은 소아 연령에서 주의력결핍/과잉행동 장애, 틱 증후군, 불안장애와 관련이 있으며, 주산기 허혈 손상이 뇌 성숙, 특히 줄무늬체(striatum)에 영향을 미침에 따라 행동을 억제 조절하는 능력이 저하된다고 본다³⁶⁾. 따라서 일과성으로 미미하게 나타나는 신경운동 장애(subtle neuromotor dysfunction)는 중추신경계 교란의 early window이며, 장래의 지능 장애, 학습장애, 행동장애 등으로 표출될 수 있다는 점을 기억해 두어야 한다.

2. 인지 기능(Cognitive function)

인지 장애는 VLBW 9, ELBW 9에서 뇌성마비와 같은 운동 장애나 시각 및 청각 장애보다 발생률이 더 높고, 만삭 정상 체중아에 비해서도 더 많이 발생한다^{7, 37)}. 국내에서는 VLBW 9나 ELBW 9를 5세 이후까지 추적 관찰한 연구가 없어서 인지기능 발달에 관한 결과를 알 수는 없었다. 6개의 연구에서만 Bayley 발달 검사를 시행하여 M 9 < 70인 예를 보고하였으며^{12, 16, 17, 20, 22, 23)}, 한 연구에서는 한국형 영유아 발달검사로 구한 발달지수

(developmental quotient, DQ) < 80을 기준으로 인지발달 지체를 보고하였다¹⁴⁾. 발달 지체의 기준을 제시하지 않았던 경우¹⁵⁾도 있었다.

VLBW 9에서 인지발달 지체의 빈도는 Lee 등¹⁴⁾의 연구에서 1996-1998년 출생은 17.9%, 1999-2001년 출생은 8.8%, 2002-2004년 출생은 8.6%로 1999년 이후 감소되었다고 하였다. Ma 등¹⁶⁾은 2.0%, Jin 등²⁰⁾은 5.4%, Kim 등²²⁾은 10.9%, Park 등²³⁾은 5.0%로 보고하였다. 외국의 경우 VLBW 9의 20-24%에서 Bayley MDI < 70이며, 1982년 이후 2002년까지 20년간 조사에서 VLBW 9의 지능은 별다른 변화는 없었다³⁷⁾. 국내의 연구 결과에서 평가 대상이 되었던 증례의 동반질환 등 임상적 특성과 연구 시기 등이 외국의 보고와 차이가 있어 양측 결과를 그대로 비교할 수는 없다. 예를 들면, 인지 발달에 영향을 주는 것으로 알려져 있는 뇌 병변, 만성 폐질환 등의 이환율에 차이가 있는 경우 등 위험 요인을 함께 고려해야 될 것이다. ELBW 9에서 인지 발달 장애의 빈도는 2008년과 2006년에 각각 1개의 연구가 있을 뿐인데, Park 등¹²⁾은 20.4%, Kang 등¹⁷⁾은 30.8%로 보고하였다. 그러나 이들 연구에서도 평균 관찰기간은 24개월 이내였으며 5년 이상 장기간 관찰한 연구는 아직 없다. 현재 국내의 VLBW 9 혹은 ELBW 9의 신경발달 예후에 관한 연구는 매우 부족하다. 향후 우리나라의 VLBW 9, ELBW 9에서 신경발달 예후를 알아보기 위해서는 미리 잘 설계된 추적관찰 지침을 정한 후 그에 따라 전국의 여러 신생아 집중치료 기관이 공동으로 참여하는 장기적인 연구가 필요하다.

외국의 연구에서 심한 장애를 가진 경우를 제외하고, 사회경제적 여건을 교정했을 때 VLBW 9, ELBW 9의 지능이 정상 만삭아에 비하여 3.8-9.8점 낮았는데, 12-17점 차이가 난다는 보고도 있다³⁸⁻⁴¹⁾. ELBW 9에서는 경계성 지능(borderline IQ)의 비율이 높아 13-41%에 이른다^{39, 42, 43)}. ELBW 9의 84%가 정상 체중 출생아에 비해 IQ가 낮고, IQ < 70인 경우가 9.5배 정도 많고, VLBW 9에서는 2배 정도 많다⁴⁴⁾.

전체적으로 봐서 VLBW 9, ELBW 9에서 장애가 있는 증례를 제외하더라도 집단 IQ가 경계선부터 평균 점수 사이로 나타나고, 대부분은 평균 IQ가 낮으며^{10, 38)}, 정상 체중아보다 IQ가 8-11점 정도로 낮아 학업 성취에 불리한 여건을 갖게 된다³⁸⁾.

VLBW 9, ELBW 9에서 출생체중과 재태 주령 외에 지능에 영향을 주는 요인에 뇌 초음파상 보이는 뇌 손상, 신경학적 진찰에서 이상 소견, 성별이 남아인 경우, 기관지폐 형성이상이나 신생아 질환을 심하게 할 수 있는 위험인자들이 포함된다⁴⁵⁾.

인지 기능은 운동 기능과는 달리 환경의 영향을 밀접하게 받는다. 사회경제적 수준이 높은 가정의 VLBW 9는 사회경제적 여건이 좋지 않은 가정의 VLBW 9에 비하여 IQ가 높다⁴³⁾. 한편 ELBW 9인 경우 사회경제적 여건이 IQ에 미치는 영향이 VLBW 9에 비하여 적은 것으로 나타났는데, 그 이유를 ELBW 9에서는 생물학적 위험이 환경 영향을 능가할 정도로 높기 때문으로 해석하고 있다^{46, 47)}.

3. 학업 성취(Academic achievement)

국내에서 VLBW 9, ELBW 9의 학업 성취에 관한 연구는 아직 없다. 다른 신경발달 기능장애와 마찬가지로 학습장애 (learning disability, LD)의 발생빈도는 출생체중과 반비례하는 경향이 있다. 외국의 경우 VLBW 9의 50%, ELBW 9의 60-70%에서 LD 때문에 특수교육이 필요하다고 보고되고 있다⁴⁸⁾. LD를 판단하는 기준, 특수교육을 적용하는 방침, 교육 방식은 국가, 혹은 지역사 회마다 다르기 때문에 정확한 비율을 말하기는 어렵다. ELBW 9에서는 만삭 정상 체중아에 비하여 읽기, 쓰기, 맞춤법, 수학에서 학습장애를 보이는 경우가 3-5배 많은데, 특히 수학과 독해력이 가장 떨어진다⁴⁸⁻⁵⁰⁾. VLBW 9 및 ELBW 9의 32%는 특수학급에 들어가지는 않지만 실제 학력은 동급생보다 1년 정도 뒤쳐진다고 한다⁴⁸⁾. LD의 발생률은 IQ와는 상관없다.

학습장애의 한 유형으로 비언어성 학습장애(nonverbal learning disability, NVLD)가 있는데, 비언어성 지능이 언어성 지능에 비하여 유의한 수준으로 떨어지며, 환자는 시각운동기능(visual motor integration, VMI), 시각 수용(visual perception), 공간 지능(spatial skills), 미세운동 속도에 문제를 갖게 된다. 미숙아로 출생하는 경우 다수에서 NVLD를 앓는다⁵¹⁾. NVLD는 실행성 기능장애(executive dysfunction)의 연장선상에 있는 질환으로 생각되고 있으며, 이환된 소아는 특히 부적절한 사회적 반응에 의한 어려움과 학업 성취의 어려움을 보인다. VLBW 9, ELBW 9의 추적 관찰 시에는 NVLD를 포함한 읽기 장애, 수학 장애 등의 특수 학습장애의 특징을 염두에 두고 진료에 임하는 것이 환자의 조기 발견과 조기 치료에 도움이 된다⁵²⁾.

IQ와 마찬가지로 LD도 사회경제적 여건에 의한 영향을 받아 사회경제적 수준이 높은 가정의 VLBW 9는 수준이 낮은 가정의 VLBW 9에 비해서 특수교육을 받는 비율이 적다. 유전이 학습장애의 발생 빈도와 관련이 있으며⁵³⁾, 성별 차이도 있어 남아인 경우 정상 체중군에 비하여 학습장애의 발생 빈도가 3-6배 증가되지만 여아에서는 그렇지 않다⁵⁴⁾. VLBW 9, ELBW 9에서 학습장애, 지능 저하, 기타 학령기에 나타나는 정신과적 문제들이 병발할 잠재성이 증가하여 장래의 학업 성취뿐만 아니라 사회적응에 있어서 만삭 정상체중 출생아에 비하여 더욱 불리한 여건에 놓이게 된다고 보고 있다.

4. 감각 기능(Sensory function)

VLBW 9, ELBW 9에서는 여러 감각 기능의 이상이 올 수 있는데, 그 중에서 특히 시각과 청각 장애는 신생아의 미성숙성과 관계가 있으므로 감각 장애는 주로 더욱 미숙한 ELBW 9에서 문제가 된다^{45, 55)}. 국내의 연구에서는 1996년 Kim 등²²⁾이 VLBW 9에서 시각장애 및 청각장애의 빈도를 각각 3.6%로 보고한 바 있으며, 2006년 Na 등¹⁵⁾은 VLBW 9의 3.1%, ELBW 9의 10.0%에서 감각장애가 발생하였다고 보고하였고, Jeon 등¹³⁾의 보고에서는 1994-1999년에 출생한 ELBW 9의 2.8%, 2000-2004

년 출생한 ELBW 9의 3.1%에서 청각이 소실되었다고 하였다. 외국의 보고에서 ELBW 9의 1-3%, 27주 이전에 출생한 소아의 2-6%에서 심한 시각 장애가 발생한다^{45, 56}. 미국의 경우 신생아 집중치료실에 입원했던 소아의 2-4%가 청각 장애를 갖게 된다고 하였으며⁵⁷, 다른 연구에서는 26-27주 이전에 출생한 소아의 6% 가까운 예에서 중증 청각장애를 갖는다고 하여⁵⁶ 국내의 보고와 차이가 없었다. 청각 장애는 언어 발달 및 장애 학습 장애와 연관되므로 지속적인 주의가 필요하다.

5. 시각-운동 기능(Visual-motor skills)

시각운동 기능은 시각운동 조절, 시각 자극 수용(visual perception), 시각/미세운동(visual fine motor), 시각운동 통합(visual-motor integration), 눈과 손의 협조(eye-hand coordination), 미세운동의 기능 및 속도 등 복합적인 요소로 이루어지는 기능을 말한다.

VLBW 9, ELBW 9로 출생한 소아는 대부분 어떤 형태로든 시각운동 기능에 문제를 갖게 되어^{39, 58-61}, 임상적으로는 도형을 보고 그리기, 짝 맞추기, 공간 동작(spatial processing), finger tapping, 막대기를 구멍에 끼워 세우기(pegboard performance), 시각적 기억(visual memory), 공간의 체계화(spatial organization), 순차적 시각 기억(visual-sequential memory) 등에 어려움을 보인다.

시각-운동기능 장애는 99가 정상인 소아에서도 흔히 나타난다⁶⁰. 시각 수용 및 시각운동 통합 기능장애는 ELBW 9로 출생했던 소아의 11-20%에서 관찰되며, 전체 미세 운동 장애의 발생률은 거의 71%에 달한다⁵⁹. 시각운동 장애는 학업성취도에도 영향을 미치며, 특히 수학, 읽기, 쓰기 장애와 관련이 있다. 시각운동 통합 기능 장애 및 시각 수용 장애는 환경에 의한 영향은 별로 받지 않고, 생물학적 위험과 연관성이 높다.

6. 언어(Language)

VLBW 9은 어휘력, 수용 언어, 말의 유창성, 문장 기억력 등의 언어기능은 대개 정상 수준을 보인다. 그러나 독해력, 추상적인 개념, 동사의 사용, 긴 문장으로 표현하는 능력, 청각 변별력, 복잡한 지시사항을 이해하기, 추론하기 등 좀 더 복잡 미묘한 언어기능은 정상 체중아보다 떨어진다^{62, 63}. 이는 특히 재태 주령 32주 미만에 출생한 미숙아, 남아에 해당된다. 이와 같은 종류의 언어기능은 소아가 사회적 적응, 학업 성취를 이루는데 매우 중요한 기능이므로 문제가 걸로 뚜렷하게 드러나지 않더라도 주의 깊게 살펴보고, 적절한 조치를 취하는 것이 바람직하다.

언어기능은 특히 환경이 좋지 않은 경우 쉽게 문제가 발생할 수 있다. 따라서 VLBW 9, ELBW 9 소아의 언어를 평가할 때는 항상 환경적 요인을 함께 고려해야 된다. 또한 언어지연의 가족적 배경을 갖는 경우가 11%에 이른다는 보고⁶²도 있으므로 유전적인 요인도 감안한다.

7. 실행성 기능(Executive function)

실행성 기능은 서로 밀접한 관계가 있는 과정들이 상호 협조하는 것을 의미하며, 인지 기능, 행동, 정서, 사회적 기능을 발휘하는데 필요한 목표 지향적 행동들이 포함된다. 실행성 기능은 전략 적용, 사고의 유연성 발휘, 억제성 조절(inhibitory control) 등의 통합에 반드시 있어야 할 기능이다.

실행성 기능장애(executive dysfunction)는 하나의 질환이 아니라 다양한 형태를 장애를 일컫는 용어로서, 논리력, 언어 기억력, 공간 개념화, 계획성, 억제성 기능 등이 저하되는 상태를 말한다. ELBW 9에서 실행성 기능장애는 재태 주령이 낮을수록 더 빈발하며, 정상 출생체중 소아에 비하여 동작의 개시, 사고의 융통성, 단기 기억력, 동작의 계획성 및 정보를 체계화하는 능력이 떨어진다⁵⁸. 실행성 기능의 장애는 걸로 두드러지지는 않더라도 인지 기능, 사회적 행동 및 학업 성취에 중대한 영향을 미친다. VLBW 9로 출생한 소아가 사회성 및 적응 행동에 문제를 보이는 것은 실행성 기능장애 때문일 가능성이 높다⁶⁴.

8. 행동 발달(Behavioral development)

VLBW 9나 ELBW 9에서 정상 체중으로 출생한 소아에 비하여 주의력결핍/과잉행동 장애(attention deficit/hyperactivity disorder, ADHD)가 2.6-6배 정도 흔한 것으로 보고되고 있다^{36, 51, 65, 66}. 저체중 출생 소아의 16-47%가 소아청소년기에 ADHD의 증상을 보인다^{51, 53, 65, 67}. 또한 행실 장애, 지나치게 소극적이거나 우유부단함, 은둔, 불안, 우울, 사회성 결핍 등도 더 자주 발견된다⁶⁷. ADHD와 기타 행동 장애는 운동 및 인지 장애로 인한 영향이 걸로 드러나는 현상으로 본다. 실행성 기능장애, 순차적 사항에 대한 기억 장애, 전반적 지능 장애가 집중력장애를 유발하기도 하며, ADHD에 동반되어 나타나기도 한다.

결론

우리나라는 1980년대 후반부터 신생아 치료에 인공 환기요법을 적극적으로 시행하였고, 1990년대 초반부터는 신생아 집중치료 시설의 본격적인 가동과 더불어 미숙아의 호흡곤란 증후군의 치료에 인공 폐 표면활성제를 도입하는 등 신생아 의료수준의 급격한 발전으로 극소 저체중 출생아 등 고위험 영아의 생존율이 빠르게 향상되어 왔다. 그러나 생존한 극소 저체중 출생아나 초극소 저체중 출생아의 신경발달 예후에 관한 연구는 부족한 상황이다. 영아의 사망률 감소뿐만 아니라 생존한 영아가 건강하게, 높은 삶의 질을 누리도록 하려는 신생아 의료의 목표를 이루고, 국가의 저출산 대책을 적절하게 운용하기 위하여 이들의 건강 상태, 특히 신경발달 예후를 파악하는 일이 선행되어야 한다. 따라서 뇌성마비뿐만 아니라 발생 가능한 모든 신경발달 장애에 대하여 전국 단위의 체계적인 장기 추적관리 방안을 마련할 필요가 있다.

References

- 1) Kim M H. Changes in birth rates of low birth weight and premature infants in Korea over the past 7 years. *Korean J Pediatr* 2008;51:233-6.
- 2) Kim K S, Bae C W. 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) Bae Y M, Bae C W. The changes in the mortality rates of low birth weight infant and very low birth weight infant in Korea over the past 40 years. *J Korean Med Sci* 2004;19:27-31.
- 4) O'Shea JM, Goldstein DJ. Follow-up data: their use in evidence-based decision-making. *Clin Perinatol* 2003;30:217-50.
- 5) Finer NN, Craft A, Vaucher YE, Clark RH, Sola A. Postnatal steroids: short-term gain, long-term pain? *J Pediatr* 2000;137:9-13.
- 6) Allen M E. Preterm outcomes research: a critical component of neonatal intensive care. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002;8:221-33.
- 7) Marlow N, Kennessy G M, Bracewell M A, Wolke D. Motor and executive function at 6 years of age after extremely preterm births. *Pediatrics* 2007;120:793-804.
- 8) Ayub and SP. Neurodevelopmental outcomes of infants born prematurely. *J Dev Behav Pediatr* 2005;26:427-40.
- 9) Ayub and SP. Cognitive function in preterm infants: no simple answers. *JAMA* 2003;289:752-3.
- 10) Ayub and SP. Cognitive and neurodevelopmental outcomes: more than IQ scores. *Ment Retard Dev Disabil Res* 2002;8:234-40.
- 11) Wood NS, Marlow N, Costeloe K, Gibson AJ, Wilkinson AR. Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. *N Engl J Med* 2000;343:378-84.
- 12) Park M R, 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.
- 13) Jeon SW, Kim M J, Kim SS, Shim JW, Chang Y S, Park W S, et al. Improved survival rate with decreased neurodevelopmental disability in extreme immaturity. *Korean J Pediatr* 2007;50:1067-71.
- 14) Lee SK, Lee JH, Lee SG. Changes of neurodevelopmental outcomes and risk factors of very low birth weight infants below 1,500 g, in the last 10 years. *Korean J Pediatr* 2006;49:1050-5.
- 15) Na BM, Kim M J, Kim W H. Recent outcome of very low birth weight infants at Cheongju area. *J Korean Soc Neonatol* 2006;13:128-38.
- 16) Ma JH, Kim KA, Ko SY, Lee YK, Shin SM. Catch-up growth and development of very low birth weight infants. *Korean J Pediatr* 2006;49:29-33.
- 17) Kang JH, Chung DE, Chang YP. Neurodevelopmental outcomes of very low birth weight infants. *J Korean Soc Neonatol* 2006;13:121-7.
- 18) Kim SY, Cho CY, Choi Y Y. Growth and neurodevelopmental outcome at 15 months of corrected age in very low birth weight infants with chronic lung disease. *J Korean Pediatr Soc* 2001;44:1112-8.
- 19) Choi KH, Chun CS, Kim H J, Sung JY, Ha SB, Kim K S, et al. Prevalence of cerebral palsy in very low birth weight infants. *J Korean Acad Rehab Med* 2000;24:432-8.
- 20) Jin EK, Kim JU, Kil DW, Lee OK. Impact of perinatal risk factors on mental or psychomotor developmental outcome of very low birth weight infants. *J Korean Pediatr Soc* 1997;40:1202-9.
- 21) Yang SW, Choi JH, Yun CK. Relationship of ultrasonographic findings and neurologic outcomes in infants with birth weight of less than 2,000 gm. *J Korean Pediatr Soc* 1997;40:21-8.
- 22) Kim ES, Kim JU, Lee OK, Kim W S. Growth and neurodevelopmental outcome on very low birth weight infants during 2 years. *J Korean Pediatr Soc* 1996;39:641-51.
- 23) Park M S, Lee C, Kim H S, Park M S, Park K S, Namgung R, et al. Influence of perinatal risk factors on the mental and motor developmental outcome in very low birth weight infants. *J Korean Soc Neonatol* 1994;1:27-34.
- 24) Kim SJ, Namgung R, Lee C, Han DG. The result of intensive care on the very low birth weight infants (1,001-1,500 gm). *J Korean Pediatr Soc* 1988;31:29-39.
- 25) Yoon H S. Follow up study of the low birth weight infants less than birth weight 1,500 grams. *J Korean Pediatr Soc* 1984;27:10-9.
- 26) Voss W, Neukauer AP, Wachtendorf M, Venhey JF, Kattner E. Neurodevelopmental outcome in extremely low birth weight infants: what is the minimum age for reliable developmental prognosis? *Acta Paediatr* 2007;96:342-7.
- 27) Bracewell M, Marlow N. Patterns of motor disability in very preterm children. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002;8:241-8.
- 28) Allen M E. Neurodevelopmental outcomes of premature infants. *Curr Opin Neurol* 2008;21:123-8.
- 29) Dolke H, Parkes J, Hill N. Trends in the prevalence of cerebral palsy in Northern Ireland, 1981-1997. *Dev Med Child Neurol* 2006;48:406-12.
- 30) Robertson EM, Watt M J, Yasui Y. Changes in the prevalence of cerebral palsy for children born very prematurely within a population-based program over 30 years. *JAMA* 2007;297:2733-40.
- 31) Pederson SJ, Mankstad J. Early motor development of premature infants with birth weight less than 2000 grams. *Acta Paediatr* 2000;89:1456-61.
- 32) Fawke J. Neurological outcomes following preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007;12:374-82.
- 33) Davis NM, Ford SW, Anderson PJ, Doyle LW. Developmental coordination disorder at 8 years of age in a regional cohort of extremely-low-birthweight or very preterm infants. *Dev Med Child Neurol* 2007;49:325-30.
- 34) Schmidhauser J, Eflisch J, Rousson V, Bucher HU, Largo RH, Latal B. Impaired motor performance and movement quality in very-low-birthweight children at 6 years of age. *Dev Med Child Neurol* 2006;48:718-22.
- 35) Volpe JJ. Neurobiology of periventricular leukomalacia in the premature infant. *Pediatr Res* 2001;50:553-62.

- 36) Whitaker AH, Van Rossem R, Feldman JF. Psychiatric outcomes in low-birth weight children at age 6 years: relation to neonatal cranial ultrasound abnormalities. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:847-56.
- 37) Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N, Siner B, Taylor S, Schuchter M, et al. Improved neurodevelopmental outcomes for extremely low birth weight infants in 2000-2002. *Pediatrics* 2007;119:37-45.
- 38) Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, Cradock MM, Anand KJ. Cognitive and behavioral outcomes of school-age children who were born preterm. *JAMA* 2002;288:728-37.
- 39) Whitfield MF, Eckstein-Grunau RV, Koltsik L. Extremely premature (< or = 800 g) schoolchildren: multiple areas of hidden disability. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997;77:F85-90.
- 40) Hebezy EL, Collin MF, Anderson EL. Extremely low birth weight children and their peers: a comparison of preschool performance. *Pediatrics* 1993;91:807-11.
- 41) Breslau N, DeWolfe JE, Brown GS, Kumar S, Ezhuthachan S, Hufnagle KS, et al. A gradient relationship between low birth weight and IQ at age 6 years. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994;148:377-83.
- 42) Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, Samara M. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *N Engl J Med* 2005;352:9-19.
- 43) 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.
- 44) Taylor HG, Klein N, Minich NM, Hack M. Middle-school-age outcomes in children with very low birth weight. *Child Dev* 2000;71:1495-511.
- 45) Annet S, Ancel PY, Marpeau L, Marchand L, Pierrat V, Larroque B, et al. Neonatal and 5-year outcomes after birth at 30-34 weeks of gestation. *Obstet Gynecol* 2007;110:72-80.
- 46) Hack M, Taylor HG, Klein N, Minich NM. Functional limitations and special health care needs of 10- to 14-year-old children weighing less than 750 grams at birth. *Pediatrics* 2000;106:554-60.
- 47) Mall ME, Tremont MR. Functional outcomes in self-care, mobility, communication, and learning in extremely low-birth weight infants. *Clin Perinatol* 2000;27:381-401.
- 48) Saigal S, den Ouden L, Wolke D, Kuhl L, Paneth N, Streiner DL, et al. School age outcomes in children who were extremely low birth weight from four international population-based cohorts. *Pediatrics* 2003;112:943-50.
- 49) Johnson EO, Breslau N. Increased risk of learning disabilities in low birth weight boys at age 11 years. *Biol Psychiatry* 2000;47:490-500.
- 50) Saigal S, Kuhl LA, Streiner DL, Stoskopf BL, Rosenbaum PL. School difficulties in adolescence in a regional cohort of children who were extremely low birth weight. *Pediatrics* 2000;105:325-31.
- 51) Gabrielson J, Händ A, Ek U, Svensson E, Carlsson G, Hellström A. Large variability in performance IQ associated with postnatal morbidity, and reduced verbal IQ among school-aged children born preterm. *Acta Paediatr* 2002;91:1371-8.
- 52) Sung JK. Pediatric approach to early detection of learning disabilities. *Korean J Pediatr* 2008;51:911-21.
- 53) Jennische M, Sedin G. Linguistic skills at 6 1/2 years of age in children who required neonatal intensive care in 1986-1989. *Acta Paediatr* 2001;90:199-212.
- 54) Johnson S. Cognitive and behavioral outcomes following very preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007;12:363-73.
- 55) O'Connor AR, Wilson EM, Fielder AR. Ophthalmological problems associated with preterm birth. *Eye* 2007;21:1254-60.
- 56) Sommer C, Urlesberger B, Mauer-Fellbaum U, Kutschera J, Müller W. Neurodevelopmental outcome at 2 years in 23 to 26 weeks old gestation infants. *Klin Pediatr* 2007;219:23-9.
- 57) Erenberg A, Lemons J, Sia C, Trunkel D, Zining P. Newborn and infant hearing loss: detection and intervention. *Advis Task Force on Newborn and Infant Hearing, 1998-1999. Pediatrics* 1999;103:527-30.
- 58) Anderson PJ, Doyle LW. Executive functioning in school-aged children who were born very preterm or with extremely low birth weight. *Pediatrics* 2004;114:50-7.
- 59) Goyen JA, Lui K, Woods R. Visual-motor, visual-perceptual, and fine-motor outcomes in very-low-birthweight children at 5 years. *Dev Med Child Neurol* 1998;40:76-81.
- 60) Dewey DS, Crawford SG, Creighton DE, Sauve RS. Long term neuropsychological outcomes in very low birth weight children free of sensorineural impairments. *J Clin Exp Neuropsychol* 1999;21:851-65.
- 61) Haber DP, McCormick ME. Late neuropsychological outcomes in preterm infants of normal IQ: selective vulnerability of the visual system. *J Pediatr Psychol* 1995;20:721-35.
- 62) Luciana M, Lindeke L, Georgieff M, Mills M, Nelson EA. Neurobehavioral evidence for working-memory deficits in school-aged children with histories of prematurity. *Dev Med Child Neurol* 1999;41:521-33.
- 63) Wolke D, Meyer R. Cognitive status, language attainment, and prereading skills of 6-year-old very preterm children and their peers: the Bavarian longitudinal study. *Dev Med Child Neurol* 1999;41:94-109.
- 64) Sykes DH, Hoy EA, Bill JM, McClure BG, Halliday HL, Reid MM. Behavioural adjustment in school of very low birth weight children. *J Child Psychol Psychiatry* 1997;38:315-25.
- 65) Resnick MB, Somatam SV, Carter RL, Aniet M, Roth J, Kilgore KL, et al. Educational disabilities of neonatal intensive care graduates. *Pediatrics* 1998;102:308-14.
- 66) Fletcher JM, Landry SH, Bohan TP, Davidson KS, Brookshire BL, Lachar D, et al. Effects of intraventricular hemorrhage and hydrocephalus on the long-term neurobehavioral development of preterm very-low-birthweight infants. *Dev Med Child Neurol* 1997;39:596-606.
- 67) Botting N, Powell A, Cooke RW, Marlow N. Attention deficit hyperactivity disorders and other psychiatric outcomes in very low birth weight children at 12 years. *J Child Psychol Psychiatry* 1997;38:931-41.