

Prematüre Bebeklerde Nörolojik Sorunlar ve İzlemi

Neurological in premature infants Problems and Watch

Öz

Nörogelişimsel sekeller prematüre bebeklerde görülen uzun dönem morbiditelerin en önemlisidir. Yenidoğan yoğun bakımındaki ilerlemelere bağlı olarak prematüre bebeklerin mortalitesi giderek azalmakta ancak serebral palsi gibi ağır motor sekeller ve belirgin bilişsel, davranışsal ve duyuşsal bozukluklar gibi ciddi nörogelişimsel bozukluklar görülmeye devam etmektedir. Germinal matriks kanaması-İntraventricüler kanama (GMK-İVK) ve beyaz cevher hasarı, prematüre bebeklerde sık görülen ve beyin hasarının en önemli nedenlerini oluşturan nörolojik komplikasyonlardır. Prematüre bebeklerde son yıllarda ağır destrüktif beyin hasarından çöke nöronal ve glial hücre ölümüne yol açmayan daha hafif beyin hasarının olduğu, bunun beyin büyümesini olumsuz etkilediği, bozulmuş beyin büyümesinin hücre ölümünden ziyade nöron ve glial hücrelerin anormal maturasyonu ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Serebral gri ve beyaz cevher dismaturasyonunun daha iyi anlaşılmasıyla gelecekte engellenmesi ve uzun dönem nörolojik prognozun düzeltilmesi ile ilgili yeni yaklaşımlar gündeme gelebilecektir.

Abstract

Neurodevelopmental disabilities continue to be a leading cause of morbidity in survivors of premature birth. Although improved neonatal intensive care has reduced the mortality of preterm neonates, many preterm survivors continue to have major motor deficits, including cerebral palsy and significant cognitive, behavioral or sensory deficits.

Germinal matrix-intraventricular hemorrhage and white matter injury are common patterns of brain injury in premature newborns. Whereas preterm infants were previously at high risk for destructive white and gray matter degeneration, now less severe injury that does not appear to involve pronounced glial or neuronal loss is common. These milder forms of injury are associated with reduced cerebral growth. Recent studies support that this impaired cerebral growth involves abnormal maturation of neurons and glia rather than cell death. These recently recognized forms of cerebral gray and white matter dysmaturations raise new diagnostic challenges and may suggest new therapeutic directions in future.

Giriş

Gebeliğin son trimesteri ve erken yenidoğan dönemi beyin gelişiminin en hızlı olduğu dönemdir. Bu dönemde beyinde dramatik bir büyüme ve gelişme olur. İn-

Prof. Dr. E.Esra ÖNAL

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı

**Yazışma Adresleri /Address for
Correspondence:**

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı
Ankara

Tel/phone: +90 312 202 60 22

mail: esraonal@gazi.edu.tr

Anahtar Kelimeler:

intraventricüler kanama, beyaz
cevher hasarı, prematüre,
nörogelişimsel izlem

Keywords:

intraventricular hemorrhage,
white matter injury, prematu-
rity, neurodevelopmental
follow-up

Geliş Tarihi - Received

28/02/2017

Kabul Tarihi - Accepted

08/03/2017

trauterin gelişimini tamamlamadan doğan prematüre bebeklerde beyinde hasarlanma ve buna bağlı uzun dönem nörogelişimsel sorunlar gelişebilir. Nörogelişimsel sekeller, prematüre doğumu takiben oluşan morbiditelerin en önemlisidir ve sıklıkla yaşam boyu devam eder. Yenidoğan yoğun bakımındaki ilerlemelere bağlı olarak prematüre bebeklerin mortalitesi giderek azalmakta ancak ciddi nörogelişimsel sekeller devam etmektedir. En riskli grup çok düşük doğum ağırlığı (ÇDDA) (<1500 gr) olan bebeklerdir. Bu bebeklerin % 10-15'inde kalıcı motor sekeller (serebral palsi), % 25-50'sinde belirgin bilişsel, davranışsal ve duyuşsal bozukluklar görülmektedir (1). Yıllar içerisinde prematüre bebeklerde görülen beyin hasarının biçimi değişmiştir. Önceki yıllarda destrüktif hasarın neden olan İVK ve kistik nekrotik beyaz cevher hasarları ve buna ikincil kortikal, subkortikal gri cevherde dejenerasyon daha sık görülürken, son yıllarda kistik periventriküler lökomalazinin insidansı belirgin olarak azalmıştır (2,3). Son araştırmalarla, artık prematüre bebeklerde nöronal ve glial hücre ölümüne yol açmayan daha hafif beyin hasarının olduğu, bunun beyin büyümesini olumsuz etkilediği, bozulmuş beyin büyümesinin hücre ölümlünden çok nöron ve glial hücrelerin anormal maturasyonu ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (4). Bu makalede prematüre bebeklerde sık görülen nörolojik sorunlar ve izlemi anlatılacaktır.

Germinal Matriks Kanaması-İntraventriküler Kanama

Patogenez ve Risk Faktörleri

Erken yenidoğan döneminde prematüre bebeklerde beyin hasarının en önemli nedenlerinden birisidir. Kanama genellikle subependimal germinal matrikste olur. Burası fetusta, ikinci ve üçüncü trimesterde kortikal nöron ve glial hücre öncüllerinin olduğu, dolayısıyla metabolik olarak çok aktif ve vaskularizasyonu zengin bir bölgedir. Gebelik sonunda involüsyona uğrayacağı için içerdiği da-

marların bazal membran destekleri yetersizdir. Prematüre bebekte serebral kan akımı otoregülasyonu olmadığı için sistemik kan basıncı değişikliklerine paralel olarak beyin kan akımında dalgalanmalar olması ile birlikte koagülasyon bozukluklarına eğilimin olması, bu bebeklerin İVK'ya yatkın olmalarının önemli nedenleridir.

En önemli risk faktörü prematüre doğumdur. En sık gebelik yaşı 32 haftanın altında, doğum ağırlığı < 1500 gr. olan bebeklerde görülür. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde genel insidans % 25- 30, aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerde (< 1000 gr) ise % 45 gibi bildirilmiştir (5).

Bunun yanında annede koryoamnionitin varlığı, antenatal kortikosteroid verilmemesi, doğumda uzamış canlandırma uygulanmış olması, asfiksi, entübasyon ve mekanik ventilasyon gerektiren solunum yetmezliği, pnomotoraks, asidoz, koagülasyon bozuklukları, hipokarbi ve hiperkarbi diğer risk faktörleridir.

Evreleme ve Klinik

Kanamının şiddetine göre ilk kez 1978'de tanımlanan Papile evreleme halen kullanılmaktadır (Tablo 1) (21). Ancak fizyopatolojinin daha iyi anlaşılması ile, ilk tanımlamada Evre IV için kullanılan 'parankim içine kanama' yerine artık 'periventriküler beyaz cevherde hemorajik infarkt' tanımlaması tercih edilmektedir.

Kanama, hemen daima yaşamın ilk 5 gününde olur. Olguların %20'sinde ilk bir saat içinde, yaklaşık yarısının ilk 6 saatte geliştiğini bildirilmiştir. Nöropatolojik çalışmalarda, İVK'nın çok nadiren izole olduğu, sıklıkla birlikte beyaz cevher hasarının da geliştiği gösterilmiştir (7).

Klinik bulgular kanamanın şiddetine bağlıdır. Tamamen asemptomatik olabileceği gibi bebeğin genel durumunda hızla bozulma, solunum desteği gereksiniminde artış, apne, hipotansiyon, dolaşım bozukluğu, bradikardi, şok, nöbet ve deserebre postürle seyreden katastrofik bir klinik tablo da olabilir. Fontanelde bombeleşme, hemotokrit düşüşü, hiperglisemi, hiperkalemi gözlelenebilir.

Tablo 1.

Evre	Tanım*
I	Kanama sadece germinal matrikste veya germinal matriks ile birlikte ventrikül içinde (ventriküler alanın % 10'undan daha az)
II	Lateral ventriküle ilerlemiş (Ventriküler alanın % 10-50'si) ancak dilatasyona yol açmamış
III	Lateral ventrikül alanının % 50'sinden fazla ve ventrikülde dilatasyona yol açacak İVK
IV	İntraparankimal kanama (periventriküler beyaz cevherde hemorajik infarkt)

*Kranial ultrasonda parasagittal kesitlerdeki görünüm

Uygun olmayan antidiüretik hormon salınımı olabilir. Olguların yarıya yakında klinik bulgular özgül değildir.

Tanı

GMK-İVK'nın tanısında kranial ultrasonografinin (US) duyarlılığı yüksektir. Kolay olması nedeniyle de en yaygın kullanılan tanısal yöntemdir. Olguların önemli bir kısmının asemptomatik olabileceği düşünülerek, gebelik yaşı < 32 hafta ve doğum ağırlığı < 1500g olan tüm prematürelere yaşamın 7-14. günü arasında ve postmenstruel 36-40. hafta arasında iki kere US yapılması uygundur.

Prognoz

Prognoz, kanamanın şiddetine bağlıdır. Evre I ve II kanama genellikle kendiliğinden rezorbe olur. Evre III kanamalar, 1-3 haftada geriler ancak bazen fibrotik reaksiyon gelişip subaraknoid aralıkta yapışıklığa ve sonucunda ventriküler dilatasyon ve hidrosefaliye neden olabilir. Evre III ve IV kanamalarda %30-50 oranında görülür. Posthemorajik hidrosefalinin tedavisi ve tedavi zamanlaması ile ilgili bir görüş birliği yoktur. Olguların genel olarak %15'inde İVK'ya periventriküler hemorajik infarkt eşlik eder (7). Evre I ve II de genellikle mortalite gözlenmez, uzun dönem nörogelişimsel gerilik riski ile ilgili veriler değişkendir. Çok merkezli geniş bir çalışmada evre I-II GMK-İVK'nın uzun dönem bilişsel fonksiyonları etkilemediği bildirilmiştir (8). Yirmibir çalışmanın değerlendirildiği yeni bir metaanalizde ise hafif (evre I) İVK'da 18-24. ayda nörogelişimsel bozukluk riskinin arttığı bildirilmiştir (9). Evre III ve IV de ise hem mortalite yüksektir, hem de evre III İVK olan prematüre bebeklerin % 35'inde ve evre IV olguların % 55'inde uzun dönem ağır nörolojik sekel olur (5).

Beyaz Cevher Hasarı

Beyaz cevher hasarı, son 20 yıldır azalmakla birlikte halen prematüre bebeklerde uzun dönem motor ve bilişsel bozuklukların en önemli nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir.

Patogenez ve Risk Faktörleri

Prematüre bebeğin immatür beyaz cevheri hipoksi-iskemi ve inflamasyona çok duyarlıdır. Bu etkiler, mikrogliaların aktivasyonuna, eksisitotoksisiteye ve serbest radikallerin salınımı ile gelişmekte olan beyaz cevherde oligodendrositik hücrelerde hasara ve sonuçta hücre ölümü, maturasyonda duraklama ve myelinizasyon bozukluğuna yol açar.

Beyaz cevher hasarı, en ağır şekliyle kistik periventriküler lökomalazi (PVL) veya daha hafif formda kistik olmayan beyaz cevher hasarı şeklinde olabilir. Kistik PVL'de makroskopik koagülasyon nekrozu alanları çok sayıda kistler şeklindedir ve son yıllarda yenidoğan yoğun bakımındaki iyileşmelere bağlı olarak giderek daha az görülmektedir. Artık iskemik veya hemorajik nedenlere bağlı mikroskopik fokal nekroz alanlarıyla karakterize diffüz mikrokistik beyaz cevher hasarı daha sık görülmektedir. Bu bebeklerin önemli bir kısmında görüntüleme yöntemleri ile majör anomaliler saptanmadığı durumlarda bile uzun dönem dikkat, bellek ve sentez yapma gibi nörobilişsel ve davranışsal bozukluklar ortaya çıkmaktadır (2,10). Uzun dönem izlemlerinde saptanan beyin büyümesinde azalma, hücre ölümünden çok nöronal ve glial hücrelerin anormal maturasyonuna bağlı olabilir (4). Dolayısıyla artık 'serebral gri ve beyaz cevher dismaturasyonu' tanı ve tedavideki yeni güçlüklerle birlikte karşımızdadır.

İmmatür beyinde gelişen göreceli olarak daha hafif hipoksi-iskemi ve sonrasındaki oksidatif hasar veya inflamasyon, özellikle duyarlı olan oligodendrosit öncül hücrelerinde selektif yaygın dejenerasyona yol açar. Oligodendrosit öncülleri, aksonların ve dendritik uzantıların gelişimi, nöronal hücrelerin sinaptogenesis ile birbirleriyle bağlantılar oluşturmaları ve myelinizasyonun düzenlenmesi için kritik düzenleyici rol oynarlar (4,11). Beyaz cevher hasarı sonrasında, astrositlerden salınan ve hücre dışı ortamda bol miktarda bulunan hyaluronik asit gibi inhibitör faktörlerin de myelinizasyonu olumsuz etkileyebileceği ile ilgili veriler mevcuttur (12).

Prematüre bebeklerin uzun dönem izlemlerinde gri cevher hacimlerinde azalma, gyral yapılar da basitleşme ve fonksiyonel manyetik rezonans (MR) çalışmaları ile korteks ve talamus arasındaki fonksiyonel bağlantının azaldığı gösterilmiştir (13). Bu değişiklikler, dil ve görsel uyaranların işlenmesi gibi bilişsel fonksiyonlarda bozulmayı açıklar. Dolayısıyla beyaz cevher için geçerli olan gri cevher gelişimi için de geçerlidir. Yani artık masif hücre ölümü olmaksızın beyaz cevher hasarının tetiklediği, mekanizmalarının tam olarak henüz bilinmediği, retrograd aksonal dejenerasyon, buna sekonder nöronal dejenerasyon, bozulmuş sinaptogenez ve kortikal nöronlarda yaygın dismaturasyon ile tanımlanan diffüz bir santral sinir sistemi hasarlanması söz konusudur (4,14). Bu nedenle prematüre bebeklerde santral sinir sisteminin farklı komponentlerinde, birbirine bağlı olarak gelişen bu yaygın etkilenmenin 'Prematüre ensefalopatisi' olarak adlan-

dırılması daha tanımlayıcı olabilir (15). Bunun daha iyi anlaşılmasıyla gelecekte beyin dismaturasyonunun engellenmesi ve uzun dönem nörolojik prognozun düzeltilmesi ile ilgili yeni yaklaşımlar gündeme gelebilecektir.

Risk faktörleri, fizyopatolojinin en önemli iki unsuru olan hipoksi-iskemi ve inflamasyon-enfeksiyon ile ilişkilidir. Prematüre bebeğin vasküler anatomisi sonucu beyaz cevherde arteriyel sınır bölgelerinin olması ve bununla birlikte serebral kan dolaşımının otoregülasyonunun bulunmayışı ve sistemik kan basıncı değişikliklerinden etkilenmesi sonucu beyaz cevherde iskemi gelişir. Enfeksiyonlar (koryoamnionit, sepsis, menenjit), nekrotizan enterokolit, hipokarbi, hipoksi, hiperoksi, bronkopulmoner displazi ve uzamış mekanik ventilasyon klinik risk faktörleri olarak bilinmektedir.

Tanı

Kistik PVL kranial US ile tanınabilir ancak kistik olmayan beyaz cevher hasarının saptanmasında US'nun duyarlılığı düşüktür. İskeminin gelişmesinden 4-7 gün sonra hasarlanmış alanlar US'de ekojenite artışı ile fark edilir. 2-4 hafta sonra bu alanlarda kistik lezyonlar saptanır. Kistler birkaç haftada kaybolur ve periventriküler beyaz cevherde atrofi ve ventriküler dilatasyon bulguları yerleşir. Daha hafif ve kistik olmayan beyaz cevher hasarı manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ile saptanabilir. Ancak, nörogelişimsel prognozu tahmin etmek için prematürelere rutin MRI incelemesi yapılması ve bunun zamanlaması ile ilgili bir görüş birliği henüz yoktur.

Prognoz

Kalıcı motor sekel (serebral palsi) ile birlikte bilişsel gerilik de görülür. Prognoz beyaz cevherdeki hasarlanmanın yerleşimi ve yaygınlığına bağlıdır.

Prematüre Bebeklerin Nörolojik İzlemi

Bu bebeklerin izlemindeki en önemli sorunlardan birisi nörogelişimsel bozukluk için hangi bebeklerin riskli olduğunun ve dolayısıyla hangilerinin erken girişimlerden fayda görebileceğinin belirlenebilmesidir. Bunun için nörogörüntüleme yöntemleri (kranial US, MRI), yaşamın ilk 2 yılında yapılan klinik değerlendirmeler, nörolojik muayene, bilişsel ve motor fonksiyonların değerlendirilmesi, dil gelişimi, sosyal gelişim ve davranışsal değerlendirmeler kullanılır. Bu araçlar, geniş kohort çalışmalarında faydalı olsa da tek bir hastanın bireysel prognozunu tahmin etmek için yeterli değildir. Nörogelişimsel bozukluk riskini arttıran en önemli faktörler, aşırı prematürite (< 28 hafta), multisistem doğumsal malformasyonlar, yenidoğan dö-

neminde ağır asfiksi, intrauterin büyüme geriliği, evre III-IV İVK, PVL, menenjit, nöbet, mekanik ventilasyon gerektiren solunum yetmezliğinin yaşanmasıdır. Erkek cins kötü nörogelişimsel prognoz için risk faktörüdür.

Görüntüleme Yöntemleri

Prematüre bebeklerde intrakranial patolojilerin saptanması ve uzun dönem prognozu tahmin etmekte kullanılan birincil modalite US'dir. GMK-İVK ve PVL'yi saptamada güvenilir bir yöntemdir. Kranial US'de orta-şiddetli ventrikülomegali, periventriküler beyaz cevherde ekolusensi ve ekodansitelerin saptanması, şiddetli (evre III-IV) İVK'nın varlığı kötü nörolojik prognozun göstergeleridir. Ancak ultrasonografik olarak normal değerlendirilen bebeklerde de bilişsel ve psikomotor geriliklerin olabileceği unutulmamalıdır (16,17). Ultrasonografinin özellikle ilk ayda diffüz beyaz cevher hasarını ve serebellar lezyonları saptama hassasiyeti MRI'dan daha düşüktür.

Düzeltilmiş yaşı term olduğunda yapılan MRI ile saptanan beyaz cevher anormallikleri (beyaz cevher hacminde azalma, sinyal yoğunluğunda artma, myelinizasyonda azalma gibi) uzun dönem nörolojik prognozunu kötü olacağını göstermektedir (18). Ayrıca gebelik yaşı 28 haftanın altında olan prematüre bebeklerde yapılan bir çalışmada, postmenstruel 35-42 hafta arasında yapılan MRI'nın uzun dönem nörogelişimsel prognozu tahmin ettirdiği ancak 4-14 gün arasında ve düzeltilmiş term olduğunda yapılan ultrasonografi ile elde edilen verilere katkısının çok az olduğu görülmüştür (19).

Klinik Değerlendirme

Prematüre bebeklerde uzun dönemde görülen nörolojik sorunların başlıcaları, kalıcı motor sekeller (CP), mental retardasyon ve öğrenme güçlüğü, duyuşsal bozukluklar (sağırılık ve körlük), hiperaktivite ve dikkat eksikliği, otizm spektrum bozukluğu ve konvülsiyondur. Klinik değerlendirmede, nörolojik muayene, dil ve sosyal gelişimin değerlendirilmesi, davranışsal ve psikometrik testler kullanılır. Gelişimin değerlendirilmesinde 1 ay-3,5 yaş arasında BSID-II (Bayley, Scales of Infant Development), daha ileri yaşlarda Wechsler ölçekleri, Gelişimi İzleme ve Destekleme Rehberi (GİDR) kullanılır. Düzeltilmiş 3-4. ayda nörolojik muayenede patolojik bulgu saptanırsa pediatrik nöroloji konsültasyonu yapılmalıdır. Düzeltilmiş 8. ay serebral palsinin farkedilmesi için en uygun zamandır. İlk BSID-II ile gelişimsel değerlendirme düzeltilmiş 8-12. ayda yapılır, düzeltilmiş 18-24. ayda tekrarlanır. Zeka ve dil gelişimi 3. yaşta, davranış bozuklukları ise en erken okul öncesi dönemde değerlendirilebilir.

Doğum ağırlığı ≤ 1000 gr olan 129 prematürenin 10 yıllık prospektif izleminde, klinik değerlendirme ile okul çağındaki nörogelişimsel prognozu doğru tahmin edebilme oranları düzeltilmiş terme geldiğinde yapıldığında % 49, 2. yaşta % 68 ve 4. yaşta % 70 bulunmuştur (20). Erken yaştaki değerlendirmenin duyarlılığı düşük (% 55) ama özgülüğü (%85) yüksektir (21).

Nörogelişimsel prognozun kötü olacağı bebeklerin mümkün olduğunca erken saptanması istenir ancak izlem planlanırken, kaynakların yeterliliği, maliyet ve ailelerde oluşacak endişeler düşünülmelidir.

Kaynaklar

1. Anderson PJ. Neurophysiological outcomes of children born very preterm. *Semin Fetal Neonatal Med* 2014;19:90-96.
2. Hamrick SE, Miller SP, Leonard C, Glidden DV, Goldstein R, Ramaswamy V, et al. Trends in severe brain injury and neurodevelopmental outcome in premature newborn infants: the role of cystic periventricular leukomalacia. *J Pediatr* 2004; 145(5):593-599.
3. Groenendaal F, Termote JU, van der Heide-Jalving M, van Haastert IC, de Vries LS. Complications affecting preterm neonates from 1991 to 2006: what have we gained? *Acta Paediatr* 2010; 99(3):354-358.
4. Back SA. Brain Injury in the Preterm Infant: New Horizons for Pathogenesis and Prevention. *Pediatr Neurol* 2015; 53(3): 185-192.
5. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2010;126(3):443-456.
6. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* 1978; 92(4): 529-34.
7. Volpe JJ. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurol* 2009;8:110-124.
8. Payne AH, Hintz SR, Hibbs AM, et al. Neurodevelopmental outcomes of extremely low-gestational-age neonates with low-grade periventricular-intraventricular hemorrhage. *JAMA Pediatr* 2013; 167:451.
9. Mukerji A, Shah V, Shah PS. Periventricular/Intraventricular Hemorrhage and Neurodevelopmental Outcomes: A Meta-analysis. *Pediatrics* 2015; 136(6): 1132-1143.
10. Schafer RJ, Lacadie C, Vohr B, et al. Alterations in functional connectivity for language in prematurely born adolescents. *Brain* 2009; 132(3):661-670.
11. Gallo V, Deneen B. Glial development: the crossroads of regeneration and repair in the CNS. *Neuron* 2014; 83(2):283-308.
12. Buser J, Maire J, Riddle A, et al. Arrested pre-oligodendrocyte maturation contributes to myelination failure in premature infants. *Ann Neurol* 2012; 71(1):93-109.
13. Smyser CD, Inder TE, Shimony JS, et al. Longitudinal Analysis of Neural Network Development in Preterm Infants. *Cereb Cortex* 2010;20:2852-2862.
14. Dean J, McClendon E, Hansen K, et al. Prenatal cerebral ischemia disrupts MRI-defined cortical microstructure through disturbances in neuronal arborization. *Sci Transl Med* 2013; 5(166-170): 101-111.
15. Volpe JJ. Systemic inflammation, oligodendroglial maturation, and the encephalopathy of prematurity. *Ann Neurol* 2011 Oct;70(4):525-9
16. O'Shea TM, Kuban KC, Allred EN, et al. Neonatal cranial ultrasound lesions and developmental delays at 2 years of age among extremely low gestational age children. *Pediatrics* 2008; 122:e662.
17. de Vries LS, Benders MNL, Groenendaal F. Progress in Neonatal Neurology with a Focus on Neuroimaging in the Preterm Infant. *Neuropediatrics* 2015;46:234-241.
18. Woodward LJ, Anderson PJ, Austin NC, et al. Neonatal MRI to predict neurodevelopmental outcomes in preterm infants. *N Engl J Med* 2006; 355:685.
19. Hintz SR, Barnes PD, Bulas D, et al. Neuroimaging and neurodevelopmental outcome in extremely preterm infants. *Pediatrics* 2015; 135:e32.
20. Ment LR, Vohr B, Allan W, et al. Change in cognitive function over time in very low-birth-weight infants. *JAMA* 2003; 289:705.
21. 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.