Agència
de Gestió d'Ajuts
Universitaris
i de Recerca

Memòria justificativa de recerca de les convocatòries BCC, BE, BP, CTP-AIRE, DEBEQ, FI, INEFC, NANOS i PIV

La memòria justificativa consta de les dues parts que venen a continuació:
1.- Dades bàsiques i resums
2.- Memòria del treball (informe científic)

Tots els camps són obligatoris

1.- Dades bàsiques i resums

Nom de la convocatòria

FI

Llegenda per a les convocatòries:

BCC	Convocatòria de beques per a joves membres de comunitats catalanes a l'exterior
BE	Beques per a estades per a la recerca fora de Catalunya
BP	Convocatòria d'ajuts postdoctorals dins del programa Beatriu de Pinós
CTP-AIRE	Ajuts per accions de cooperació en el marc de la comunitat de treball dels Pirineus. Ajuts de mobilitat de personal investigador.
DEBEQ (Modalitat A3)	Beques de Cooperació Internacional i Desenvolupament
FI	Beques predoctorals per a la formació de personal investigador
INEFC	Beques predoctorals i de col·laboració, dins de l'àmbit de l'educació física i l'esport i les ciències aplicades a l'esport
NANOS	Beques de recerca per a la formació en el camp de les nanotecnologies
PIV	Beques de recerca per a professors i investigadors visitants a Catalunya

Títol del projecte: ha de sintetitzar la temàtica científica del vostre document.
Rendimiento neuropsicológico y anomalías del cuerpo callosoen adolescentes con antecedentes de prematuridad

Dades de l'investigador o beneficiari

Nom	Cognoms
Ana	Narberhaus

Correu electrònic
anarberhaus ub.edu

Dades del centre d'origen

Departament de Psiquiatria i Psicobiologia Clínica, Facultat de Psicología, Universitat de Barcelona

Agència
de Gestió d'Ajuts
Universitaris
i de Recerca

Número d'expedient
2007 FIC 00774

Paraules clau: cal que esmenteu cinc conceptes que defineixin el contingut de la vostra memòria.
Prematuridad, Edad gestacional, Adolescencia, Neuropsicología, Neuroimagen.

Data de presentació de la justificació
12.12.2007

Nom i cognoms i signatura

del/de la investigador/a

Vistiplau del/ de la responsable de la sol·licitud

Generalitat de Catalunya
Departament d'Innovació,
Universitats i Empresa

Resum del projecte: cal adjuntar dos resums del document, l'un en anglès i l'altre en la llengua del document, on s'esmenti la durada de l'acció

Resum en la llengua del projecte (màxim 300 paraules)
Introducción: Existe una clara relación entre prematuridad y un bajo rendimiento cognitivo y escolar. Sin embargo, los efectos concretos del nacimiento prematuro sobre el funcionamiento cognitivo así como sobre el desarrollo cerebral a largo plazo son poco conocidos. Objetivos: Identificar las disfunciones cognitivas concretas en adolescentes que nacieron prematuros mediante una evaluación neuropsicológica exhaustiva, y relacionar los datos cognitivos con la posible afectación del cuerpo calloso. Metodología y Resultados: La muestra total se compuso de 92 sujetos prematuros procedentes de la base de datos del Hospital Clínico y Provincial y del Hospital de la Vall d'Hebron, y 64 sujetos nacidos a término. Se evaluó el rendimiento cognitivo general y específico, y se cuantificó la estructura cerebral del cuerpo calloso. Se realizaron varios análisis estadísticos y se redactaron diversos artículos presentando los resultados obtenidos. La selección y exploración de la muestra así como los análisis estadísticos y la redacción de los artículos, han sido realizados en el Departamento de Psiquiatría y Psicobiología Clínica durante los 4 años de beca. Conclusiones: Adolescentes con antecedentes de prematuridad: a) presentan dificultades cognitivas y anormalidades estructurales, más relacionadas con la edad gestacional que con el peso al nacer; b) tienen déficits cognitivos específicos que pueden explicarse parcialmente por sus disfunciones en el rendimiento cognitivo general; c) la media de sus puntuaciones en el CI se sitúa en el rango normal; d) los subtests de las escalas Wechsler no presentan el mismo grado de sensibilidad; e) presentan una reducción de tamaño del cuerpo calloso, f) más acusada en el genu, posterior midbody y splenium; g) existe una asociación específica entre el genu y el menor rendimiento en funciones del lóbulo prefrontal; h) la edad gestacional presenta una clara relación con las anormalidades del cuerpo calloso y con el bajo rendimiento cognitivo general.

Resum en anglès (màxim 300 paraules)
Introduction: Preterm birth has often been associated to learning disabilities and a worse general cognitive performance. However the concrete effects of prematurity on long term cognitive functioning and brain development are not well known. Objectives: Identify concrete cognitive dysfunctions in adolescents with antecedents of prematuriy through a comprehensive neuropsychological study, and relate these data with corpus callosum abnormalities. Methodology and Results: Ninety-two preterm born subjects were recruited from the data base of the Hospital Clínico y Provincial and the Hospital de la Vall d'Hebron. The control group was composed of 64 term born subjects. We explored general and specific cognitive functioning and quantified the corpus callosum. We performed statistical analyses with these data and published our results. The sample recruitment and evaluation, as well as the statistical analysis and paper writing have been done in the Department of Psychiatry and Clinical Psychobiology during my 4-year grant. Conclusions: Adolescents with antecedents of prematurity: a) show long term functional disadvantages and structural brain abnormalities, which could be more related to their gestational age than to their birthweight; b) show cognitive deficits that can be partially explained by their general cognitive dysfunction; c) present a normal mean intelligence quotient; d) the subtests of the Wechsler intelligence test are not equally sensible to evaluate cognitive

Resum en anglès (màxim 300 paraules) – continuació -.

difficulties in these subjects; e) show a reduction of corpus callosum whole volume size, f) more pronounced for the genu, posterior midbody and splenium; g) the genu associates with the lower performance in prefrontal functions; h) gestational age is clearly related to the abnormalities of the corpus callosum and the low general cognitive performance.

2.- Memòria del treball (informe científic sense limitació de paraules). Pot incloure altres fitxers de qualsevol mena, no més grans de 10 MB cadascun d'ells.

Introducción

La definición de prematuro es la de recién nacido de edad gestacional inferior a 37 semanas (American Academy of Pediatrics y American College of Obstetrics and Gynecology, 2002). En relación al peso se utilizan con frecuencia las categorías: bajo peso (< 2500g), muy bajo peso (< 1500g) y extremadamente bajo peso (< 1000g) (Picard et al. 2000). En la actualidad, la tasa de partos prematuros en España se sitúa entorno al 8% (Instituto Nacional de Estadística de España: www.se-neonatal.es), existiendo un incremento del 13% de los niños prematuros o de bajo peso en los últimos cuatro años (Sociedad Española de Neonatología: www.se-neonatal.es).

Siguiendo a Picard et al. (2000), las complicaciones médicas que pueden tener un mayor impacto sobre el desarrollo cerebral de los niños prematuros, son aquellas relacionadas con la inmadurez de sus sistemas respiratorio y cardiovascular, lo cual puede producir hipoxia. Además, y debido a la vulnerabilidad de la matriz germinal, pueden aparecer lesiones hemorrágicas peri/intraventriculares.

La mayoría de estudios neuropsicológicos acerca del rendimiento cognitivo general en sujetos prematuros indican una valoración significativamente más baja en esta población respecto al grupo control. Concretamente estos resultados se han obtenido en niños de muy bajo peso (Böhm et al. 2002), así como en niños prematuros (Olsén et al. 1998; Pasman et al. 1998; Wolke & Meyer 1999; Burguet et al. 2000; Peterson et al. 2000; Foulder-Hughes & Cooke 2003; Hopkins-Golightly & Raz 2003; Youngmei Peng et al. 2005). En cuanto a los adolescentes, la literatura es más escasa. Sin embargo, algunos estudios también muestran un coeficiente de inteligencia (CI) significativamente más bajo en adolescentes de muy bajo peso al nacer (Taylor et al. 2000, 2004; Hack et al. 2002) ó con antecedentes de prematuridad (Stewart et al. 1999, Roth et al. 2001).

Asimismo, en relación a las funciones cognitivas específicas frecuentemente los estudios muestran que los sujetos prematuros rinden peor que los controles. Específicamente, en niños de muy bajo peso ó prematuros se han obtenido estos resultados para percepción y funciones constructivas (Korkman et al. 1996; Olsén et al. 1998; Pasman et al. 1998; Briscoe & Gathercole 2001; Foulder-Hughes & Cooke 2003), funciones verbales y lenguaje (Korkman et al. 1996; Wolke & Meyer 1999; Briscoe & Gathercole 2001), aprendizaje y memoria (Olsén et al. 1998; Pasman et al. 1998), y para las funciones frontales (Pasman et al. 1998; Böhm et al. 2002; Saavalainen et al. 2006). En estas dos últimas funciones se ha

observado también un rendimiento significativamente más bajo en adolescentes con antecedentes de prematuridad (Allin et al. 2001; Giménez et al. 2004; Giménez et al. 2006b). Por último, en relación a los adolescentes con muy bajo peso al nacer, Taylor et al. (2000, 2004) han demostrado que éstos rinden peor que los nacidos a término en todas las funciones específicas anteriormente citadas.

Tanto en el rendimiento cognitivo general, como en el de funciones específicas, la valoración de los prematuros suele situarse dentro del rango considerado como normal, exceptuando el CI y algunas funciones lingüísticas de aquellos individuos con un peso < 750g al nacer (Taylor et al. 2000).

En referencia al posible sustrato estructural de estas disfunciones neuropsicológicas, las técnicas cuantitativas de neuroimagen han evidenciado, en sujetos de bajo peso al nacer ó prematuros, anomalías estructurales ya presentes durante el período perinatal (Inder et al. 1999; Peterson et al. 2003), que pueden persistir tanto en la niñez (Peterson et al. 2000, Kesler et al. 2004; Reiss et al. 2004), como en la adolescencia (Nosarti et al. 2002, 2004; Giménez et al. 2006a,b) y etapa adulta (Fearon et al. 2004; Allin et al. 2004). En relación a los adolescentes con antecedentes de prematuridad, nuestro grupo de investigación (Giménez et al. 2000a,b), ha observado lesiones periventriculares, así como un descenso del volumen de la sustancia blanca en diversas regiones cerebrales.
Nosarti et al. (2004) ha observado una disminución del tamaño total del cuerpo calloso (CC), especialmente de algunas de sus subregiones. Finalmente, varios estudios han aportado datos acerca de reducciones de la sustancia gris cerebral total, (Nosarti et al. 2002; Isaacs et al. 2003), y de diversas estructuras subcorticales como: el hipocampo (Isaacs et al. 2000; Abernethy et al. 2002; Giménez et al. 2004) y el núcleo caudado (Abernethy et al. 2002), además del cerebelo (Allin et al. 2005).

Objetivos

1) Identificar las disfunciones cognitivas concretas en adolescentes con antecedentes de prematuridad mediante una evaluación neuropsicológica exhaustiva.
2) Estudiar el cuerpo calloso, mediante resonancia magnética (RM), y su relación con las disfunciones cognitivas y la edad gestacional.

Metodología

Los adolescentes que componen la muestra de estudio fueron seleccionados entre los sujetos prematuros nacidos en el período 1982-1994 en el Hospital Clínico y Provincial, y entre los años 1988 y 1990 en el Hospital de la Vall d'Hebron, ambos en Barcelona. Los criterios de inclusión fueron: edad gestacional (EG) < 37 semanas y edad actual entre 11 y 18 años, y los criterios de exclusión fueron: antecedentes de traumatismo craneoencefálico, parálisis cerebral u otro diagnóstico neurológico, y déficit motores y/ó sensoriales que impidiesen la evaluación neuropsicológica. La muestra total de estudio fue de 92 sujetos.

Por otro lado se seleccionó un grupo de sujetos control (n = 64) que se ajustara lo máximo posible al grupo experimental en edad, sexo y nivel socioeconómico. Los controles eran familiares y amigos de los sujetos prematuros, ó familiares y amigos de estudiantes de las facultades de Psicología y Medicina de la Universisdad de Barcelona.

Todos estos sujetos (n = 156) fueron localizados, invitados a participar en el proyecto, y citados para la realización de un estudio neuropsicológico exhaustivo (un total de 3 horas para cada sujeto). El protocolo de exploración incluía la evaluación de las siguientes funciones: inteligencia, diferentes tipos de memoria, habilidades visuoperceptivas, visuoconstructivas, visuoespaciales, y funciones frontales. Posteriormente se redactaron y enviaron a los padres los correspondientes informes de los resultados obtenidos.

Por otra parte se realizó un estudio de neuroimagen con las imágenes de resonancia magnética cerebral previamente adquiridas de la misma muestra de estudio y de los controles. Concretamente se midieron los volúmenes de la estructura cerebral del cuerpo calloso, mediante el programa ANALYZE 5.0/6.0 (Biomedical Imaging Resource, Mayo Clinic). Se cuantificaron los volúmenes del cuerpo calloso total y de 7 subregiones en un total de 67 prematuros y sus respectivos controles.

Con el fin de ampliar mis conocimientos en relación al estudio del cuerpo calloso, durante el tercer año de beca realicé una estancia de tres meses en el Institute of Psychiatry, King's College, Londres, colaborando con el grupo de investigación liderado por la Dra. Nosarti. Concretamente, aprendí el proceso de segmentación del cuerpo calloso en 4 partes con el programa ANALYZE 7.5, siguiendo las pautas de análisis del grupo receptor. Tras un periodo de práctica llevé a cabo la segmentación y medición del cuerpo calloso de 150 sujetos de su muestra. A raíz de esta colaboración se escribió el artículo:

Growth of the corpus callosum in adolescents born preterm. M. Allin, C. Nosarti, A. Narberhaus, M. Walshe, S. Frearson, J. Wyatt, L. Rifkin, R. Murray. Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine (en prensa).

De forma paralela se introdujeron todos los datos referentes a la historia clínica perinatal, y a la exploración neuropsicológica y al estudio de neuroimagen actuales en la base de datos de nuestro proyecto.

Seguidamente se realizaron los análisis estadísticos con el Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 12.0 para Windows, comparando los datos neuropsicológicos y de neuroimagen del grupo total de prematuros versus sus controles. Además, en estos estudios se ha tenido en cuenta la posible influencia de las variables clínicas y/o demográficas sobre los resultados obtenidos.

Resultados

Los resultados de nuestras investigaciones se han publicado en revistas científicas internacionalmente reconocidas:

1) A. Narberhaus, D. Segarra, M. Giménez, C. Junqué, R. Pueyo, F. Botet. Memory performance in a sample very low birthweight adolescents. Developmental Neuropsychology. 2007; 31(1): 129-135.

2) X. Caldú, A. Narberhaus, C. Junqué, M. Giménez, P. Vendrell, N. Bargalló, D. Segarra, F. Botet. Corpus callosum size and neuropsychological impairment in adolescents who were born preterm. Journal of Child Neurology. 2006; 21 (5): 406-410.

3) A. Narberhaus, D. Segarra, X. Caldú, M. Giménez, C. Junqué, R. Pueyo, F. Botet. Gestational age at preterm birth in relation to corpus callosum and general cognitive outcome in adolescents. Journal of Child Neurology. 2007; 22(6): 761-765.3

4) A. Narberhaus, R. Pueyo, D. Segarra, J. Perapoch, F. Botet, C. Junqué. Disfunciones cognitivas a largo plazo relacionadas con la premturidad. Revista de Neurología. 2007; 45(4): 224-228.

5) A. Narberhaus, D. Segarra, X. Caldú, M. Giménez, C. Junqué, R. Pueyo, F. Botet, C. Junqué. Corpus callosum and prefrontal functions in adolescents with history of very pretrem birth. Neuropsychologia (en prensa).

6) A. Narberhaus y D. Segarra. Trastornos neuropsicológicos y del neurodesarrollo en el prematuro. Anales de Psicología. 2004; 20(2): 317-326.

7) A. Narberhaus, D. Segarra, M. Giménez, X. Caldú, C. Junqué, N. Bargalló, F. Botet. Differential cerebral and neuropsychological consequences in dizygotic twins with prenatal alcohol exposure; Alcohol and Alcoholism. 2004; 39: 321-324.

A continuación se detallan los resultados de cada uno de estos trabajos:

1) En el primer estudio se comparó el rendimiento en memoria de 44 adolescentes de bajo peso al nacer con 44 sujetos nacidos a término. Los resultados mostraron que los primeros presentaban un rendimiento normal en aprendizaje verbal, memoria de reconocimiento y memoria visual. Por otra parte se observó una diferencia significativa en el Test de Memoria Cotidiana, que sin embargo desaparece al covariar por el coeficiente de inteligencia total (CIT). Además se observó, a través de un análisis de regresión, que no es el peso al nacer, sino la edad gestacional, la variable clínica que mejor predecía el CIT.

2) En este estudio se seleccionaron 25 sujetos con una edad gestacional < 33 semanas y 25 sujetos control. El análisis de neuroimagen mostró una diferencia significativa entre los grupos en el cuerpo calloso total, así como en varias subregiones (genu, posterior midbody y splenium). Asimismo aparece una diferencia significativa en el CI, aprendizaje verbal, memoria de la vida cotidiana y fluencia verbal semántica, con un rendimiento más bajo del grupo prematuro. Por otro lado, se observa una correlación estadísticamente significativa de la edad gestacional con el tamaño del cuerpo calloso total y con el CI. Por último, el análisis de regresión muestra que la edad gestacional es la variable que mejor predice el tamaño del cuerpo calloso.

3) Para este estudio se seleccionaron 64 prematuros con una edad gestacional (EG) < 37 semanas, clasificados en 4 grupos atendiendo a su EG. El grupo control se compuso de 53 sujetos nacidos a término. Los resultados mostraron que los sujetos nacidos antes de la semana 27 presentaban un adelgazamiento del cuerpo calloso total, así como de 5 subregiones (genu, anterior midbody, posterior midbody, isthmus and splenium), y un CI bajo. Los sujetos que nacieron entre la semana 28 y 30, también presentaron un bajo CI, pero únicamente presentaron una reducción del tamaño del splenium. Los prematuros que nacieron con una EG entre 31 y 33 semanas, no mostraron diferencias con los controles

en cuanto al cuerpo calloso, pero sí en relación al CI, inferior en los prematuros. Finalmente, aquellos sujetos nacidos con 34 ó más semanas de gestación, no mostraron ninguna diferencia con los nacidos a término. Además existía una correlación significativa de la EG con el cuerpo calloso y con el CI.

4) En este caso se evaluó el CI y diversas funciones neuropsicológicas específicas en 62 sujetos pretérmino y 62 controles. Se observaron diferencias significativas en el CIT, CIV y CIM, con puntuaciones más bajas en los sujetos prematuros. Concretamente éstos presentaban un rendimiento significativamente peor en: Semejanzas, Aritmética, Vocabulario y Comprensión, de la escala verbal; e Historietas, Cubos, Rompecabezas y Claves, de la escala manipulativa. Se evidenció que aunque los adolescentes prematuros presentaban un rendimiento significativamente más bajo que los controles, en menos del 30% de los casos este rendimiento estaba alterado de acuerdo con los baremos del test. Sin embargo, a pesar del elevado porcentaje de normalidad, el bajo rendimiento de los sujetos prematuros se relacionó significativamente con una mayor necesidad de repetir curso: 15% de los prematuros vs. 3% de los nacidos a término y de recibir refuerzo extraescolar: 27% de los prematuros vs. 14% de los controles. Los subtests que mostraron tener capacidad de discriminar entre los prematuros y los controles fueron: Vocabulario, Claves e Historietas. Por otra parte los adolescentes prematuros presentaban un rendimiento significativamente inferior en las funciones específicas: aprendizaje verbal, memoria verbal a largo plazo, memoria visual a corto plazo, memoria de la vida cotidiana, flexibilidad cognitiva y fluencia verbal semántica. Al analizar estos datos utilizando el CIT como covariable, ya no se observaban estas diferencias.

5) Para este estudio se seleccionaron 52 adolescentes con una edad gestacional < 33 semanas, que se compararon con 52 controles. Se analizaron los datos del estudio del cuerpo calloso y de la exploración neuropsicológica de las funciones del lóbulo prefrontal. Los resultados mostraron una diferencia significativa entre los grupos en las subregiones genu, isthmus y splenium del cuerpo calloso, siempre menores en los prematuros. Además, los prematuros rendían significativamente peor en las funciones prefrontales: fluencia verbal semántica, funciones ejecutivas y memoria de la vida cotidiana. Se observaron diversas correlaciones entre las subregiones del cuerpo calloso y el rendimiento cognitivo del grupo de prematuros. Sin embargo el genu era la subregión que mejor explicaba el rendimiento en la tarea de fluencia fonética, Claves y en el Test de la Memoria de la Vida Cotidiana.

6) En este trabajo se realizó una revisión de la literatura sobre los trastornos neuropsicológicos y del neurodesarrollo en el prematuro.

7) En este estudio exploramos la susceptibilidad cerebral a un tóxico (alcohol) en una pareja de gemelos dizigóticos prematuros asimétricos a la edad de 13 años. Se observaron diferencias significativas entre ellos tanto a nivel funcional como estructural.

Conclusiones

1. Adolescentes con antecedentes de prematuridad presentan dificultades cognitivas y anormalidades estructurales a largo plazo, que podrían estar más relacionadas con la edad gestacional que con el peso al nacer.

2. Adolescentes que nacieron prematuramente tienen déficits cognitivos específicos que pueden explicarse parcialmente por sus disfunciones en el rendimiento cognitivo general.

3. Aún en el caso de observarse diferencias estadísticas significativas entre los grupos de estudio en cuanto al coeficiente de inteligencia, la media de las puntuaciones de los sujetos prematuros se sitúa en el rango normal.

4. Los distintos subtests que componen la escala de inteligencia Wechsler no presentan el mismo grado de sensibilidad al evaluar las posibles dificultades de rendimiento cognitivo de los adolescentes pretérmino.

5. La reducción de tamaño del cuerpo calloso, observada con anterioridad en prematuros recién nacidos, se mantiene como mínimo después de 16 años de reorganización cerebral.

6. El genu, posterior midbody y splenium, son las subregiones más afectadas por la prematuridad.

7. Existe una asociación específica entre las reducciones del cuerpo calloso anterior (genu) y el menor rendimiento en funciones del lóbulo prefrontal en adolescentes con antecedentes de prematuridad.

8. La edad gestacional al nacer presenta una clara relación con las anormalidades del cuerpo calloso y con el bajo rendimiento cognitivo general. Los sujetos que nacen con una edad gestacional inferior o igual a 27 semanas, presentan una reducción del cuerpo calloso total, genu, anterior midbody, posterior midbody, isthmnus y splenium. Aquellos sujetos que nacen entre las semanas 28-30 sólo presentan una reducción del splenium. Después de esta edad, el cuerpo calloso y el coeficiente de inteligencia es similar a los sujetos nacidos a término.

Además de la publicación de todos estos artículos, los resultados de estos estudios permitieron la redacción de mi tesis titulada: "Neuropsychological performance and corpus callosum abnormalities in adolescents with history of prematurity", presentada en febrero de 2007, con la calificación de excelente cum-laude.

Bibliografía

Abernethy, L.J., Palaniappan, M., Cooke, R.W. (2002). Quantitative magnetic resonance imaging of the brain in survivors of very low birth weight. Archives of disease in childhood, 87: 279-283.

Allin, M., Matsumoto, H., Santhouse, A.M., Nosarti, C., AlAsady, M.H.S., Stewart, A.L., et al. (2001). Cognitive and motor funcion and the size of the cerebellum in adolescents born very pre-term. Brain, 124, 60-66.

Allin, M., Henderson, M., Suckling, J., Nosarti, C., Rushe, T., Fearon, P., et al. (2004). Effects of very low birthweight on brain structure in adulthood. Developmental Medicine & Child Neurology, 46: 46-53.

Allin, M., Salaria, S., Nosarti, C., Wyatt, J., Rifkin, L., Murray, R.M. (2005). Vermis and lateral lobes of the cerebellum in adolescents born very preterm. Neuroreport, 16(16): 1821-4.

Briscoe, J. & Gathercole, S.E. (2001). Everyday memory and cognitive ability in children born very prematurely. Journal of Child Psychology and Psychiatry, 42 (6), 749-754.

Böhm, B., Katz-Salamon, M., Smedler A.C., Lagercrantz, H., Forssberg, H. (2002). Developmental risks and protective factors for influencing cognitive outcome at 5½ years of age in very-low-birthweight children. Developmental Medicine and Child Neurology, 44: 508-516.

Burguet A, Monnet E, Roth P, Hirn F, Vouaillat C, Lecourt-Ducret M, et al. (2000) Neurodevelopmental outcome of premature infants born at less than 33 weeks of gestational age and not cerebral palsy at the age of 5 years. Arch Pediatr; 7(4): 357-68.

Giménez, M., Junqué, C., Narberhaus, A., Caldú, X., Salgado, P., Bargalló, N., et al. (2004). Hippocampal gray matter reduction associates with memory deficits in adolescents with history of prematurity. Neuroimage, 23: 869-877.

Giménez, M., Junqué, C., Narberhaus, A., Bargalló, N., Botet, F., Mercader, J.M. (2006a). White matter volume and concentration reductions in adolescents with history of very preterm birth: A voxel-based morphometry study. Neurimage, 32: 1485-1498.

Giménez, M., Junqué, C., Narberhaus, A., Botet, F., Bargallo, N., Mercader, JM (2006b). Correlations of thalamic reductions with verbal fluency impairment in those born prematurely. Neuroreport, 17(5):463-6.

Fearon, P., O'Connel, P., Frangou, S., Aquino, P, Nosarti, C., Allin, M., et al. (2004). Brain volumes in adult survivors of very low birth weight : a sibling-controlled study. Pediatrics, 114(2): 367- 371.

Foulder-Hughes, L.A., & Cooke, R.W.I. (2003). Motor, cognitive, and behavioural disorders in children born very preterm. Developmental Medicine and Child Neurology, 45: 97-103.

Hack, M., Flannery, D.J., Schluchter, M., Cartar, L., Borawski, E., Klein, N. (2002). Outcomes in young adulthood for very-low birth-weight infants. The New England Journal of Medicine, 346, (3), 149-157.

Hopkins-Golightly, T., & Raz, S. (2003). Influence of slight to moderate risk for birth hypoxia on acquisition of cognitive and language function in the preterm infant: a cross-sectional comparison with preterm-birth controls. Neuropsychology, 17 (1): 3-13.

Inder, T.E., Hüppi, P.S., Warfield, S., Kikinis, R., Zientara, G.P., Barnes, P.D., et al. (1999). Periventricular white matter injury in the premature infant is followed by reduced cerebral cortical gray matter volume at term. Annals of Neuorolgy, 46: 755-760.

Isaacs, E., Lucas, A., Chong, W.K., Wood, S.J., Johnson, C.L., Marshall, C. et al. (2000). Hippocampal volume and everyday memory in children of very low birth weight. Pediatric Research, 47 (6): 713-720.

Isaacs, E.B., Edmonds, C.J., Chong, W.K., Lucas, A., Gadian, D.G. (2003). Cortical anomalies associated with visuospatial processing deficits. Annals of Neurology, 53: 768-773.

Kesler, S.R., Ment, L.R., Vohr, B., Pajot, S.K., Schneider, K. C., Katz, K.H. et al. (2004). Volumetric analysis of regional cerebral development in preterm chilren. Pediatric Neurology, 31(5), 318-325.

Korkman, M., Liikanen, A., Fellman, V. (1996). Neuropsychological consequences of very low birth weight and asphyxia at term: follow-up until school-age. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 18 (2), 220-233.

Nosarti, C., Al-Asady, M.H., Frangou, S., Stewart, A.L., Rifkin, L., Murray, R.M. (2002). Adolescents who were born very preterm have decreased brain volumes. Brain, 125: 1616-1623.

Nosarti, C., Rushe, T.M., Woodruff, P.W., Stewart, A.L., Rifkin, L., Murray, R.M. (2004). Corpus callosum size and very preterm birth: relationship to neuropsychological outcome. Brain, 127: 2080-2089.

Olsén P, Vainionpää L, Pääkkö E. Korkman M. Pythinen J, Järverlin MR. (1998) Psychological findings in preterm children related to neurologic status and magnetic resonance imaging. Pediatrics, 102(2): 329-336.

Pasman, J W., Rotteveel, J.J., Maassen, B. (1998). Neurodevelopmental profile in low risk preterm infants at 5 years of age. European Journal of Paediatric Neurology, 2(1), 7-17.

Peterson B, Vohr B, Staib L, Cannistraci CJ, Dolberg A, Schneider KC Katz, et al. (2000) Regional brain volume abnormalities and long-term cognitive outcome in preterm infants. JAMA, 284(15): 1939-1947.

Peterson, B., Anderson, A.W., Ehrenkranz, R., Staib, L.H., Tageldin, M., Colson, E., et al. (2003). Regional brain volumes and their later neurodevelopmental correlate in term and preterm infants. Pediatrics, 111(5), 939-948.

Picard EM, del Dotto JE, Breslau N. Prematurity and low birthweight. En K.O. Yeates, M.D. Ris & H.G. Taylor (Eds.) Pediatric Neuropsychology (pp. 237-251). New York: The Guilford Press; 2000.

Reiss A.L., Kesler, S.R., Vohr, B., Duncan, C.C., Katz, K.H., Pajot, S., et al. (2004). Sex differences in cerebral volumes of 8-years-olds born preterm. The Journal of Pediatrics, 145: 242-9.

Roth S, Wyatt J, Baudin J, Townsend J, Rifkin L, Rushe T, et al. (2001). Neurodevelopmental status at 1 year predicts neuropsychiatric outcome at 14-15 years of age in very preterm infants. Early Human Development, 65(2): 81-89.

Saavalainen P, Luoma L, Bowler D, Timonen T, Määttä S, Laukkanen E, et al. (2006) Naming skills of children born preterm in comparison with their term peers at the ages of 9 and 16 years. Dev Med Child Neurol, 48: 28-32.

Stewart AL, Rifkin L, Amess PN, Kirkbride V, Townsend JP, Miller DH, et al. (1999). Brain structure and neurocognitive and behavioural function in adolescents who were born very preterm. The Lancet, 353: 1653-1657.

Taylor HG, Klein N, Minich NM, Hack M. (2000). School-age consequences of birth weight less than 750 g: a review and update. Dev Neuropsychol, 17(3): 289-321.

Taylor HG, Minich N, Bangert B, Filipek PA, Hack M. (2004). Long-term neuropsychological outcomes of very low birth weight: associations with early risks for periventricular brain insults. JINS, 10: 987-1004.

Wolke, D. & Meyer, R. (1999). Cognitive status, language attainment, and prereading skills of 6-year-old very preterm children and their peers: the Bavarian Longitudinal Study. Developmental Medicine and Child Neurology, 41, 94-109.

Yongmei Peng, Bin Huang, Frank Biro, Lingying Feng, Zhiping Guo, Gail Slap. (2005). Outcome of low birthweight in China: a 16- year longitudinal study. Acta Paediatrica, 94, 843-849.