

Checklist per identificare l'origine della paralisi cerebrale

Mariarosaria Di Tommaso - Dipartimento di Ginecologia, Perinatologia e della Riproduzione Umana. Università di Firenze

Andrea L. Tranquilli - Clinica Ostetrica e Ginecologica. Università di Ancona

(Traduzione italiana di "A CHECKLIST TO IDENTIFY THE ORIGIN OF CEREBRAL PALSY"
Mariarosaria Di Tommaso and Andrea L. Tranquilli. The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine 2004; 15: 281-286)

La necessità di conoscere se la causa della paralisi cerebrale si identifica nel momento del travaglio-parto o meno ha due importanti motivazioni: medico-legali ed epidemiologiche. Lo scopo medico-legale è quello di superare l'erroneo concetto secondo cui la maggior parte dei danni neurologici può essere attribuita ad eventi che sono in relazione con il processo della nascita e, conseguentemente, di definire le eventuali reali responsabilità o le basi su cui costruire una difesa.

La valutazione epidemiologica è importante per sviluppare nuovi protocolli clinici e comportamentali a fini preventive.

L'uso diffuso del termine "origine perinatale" attribuito a molti casi di paralisi cerebrale non è utile perchè fa genericamente riferimento ad un lasso di tempo molto ampio, partendo dagli eventi che precedono il travaglio fino quelli che immediatamente seguono l'evento della nascita ed identificare il "distress perinatale" soltanto con gli eventi del travaglio e del parto non è corretto ed è estremamente limitativo.

Attualmente, sulla base di importanti evidenze scientifiche, possiamo affermare che "*soltanto una piccola percentuale di casi di paralisi cerebrale si origina in travaglio*" riportando il titolo dell'editoriale che nel 1999 ha accompagnato la pubblicazione sul British Medical Journal, di un importante documento di consenso internazionale sulla relazione causale tra gli eventi acuti ad insorgenza intrapartale e la paralisi cerebrale, e che la maggior parte degli eventi con valenza eziologica per la paralisi cerebrale si verificano nel feto prima dell'inizio del travaglio (soprattutto nel neonato a termine) ed anche dopo la nascita (neonato pretermine).

In passato una delle considerazioni che più ha incriminato il travaglio quale causa principale di paralisi cerebrale è stata l'esclusione del decorso della gravidanza apparentemente regolare come tempo eziologico di insorgenza della paralisi cerebrale, non considerando che i protocolli clinici adottati per il controllo della gravidanza non sono abitualmente finalizzati alla

ricerca di fattori di rischio per questa grave infermità.

Più recentemente l'osservazione epidemiologica della mancata riduzione di incidenza della paralisi cerebrale nonostante l'utilizzo estensivo della cardiocografia in travaglio e del conseguente marcato incremento dell'incidenza del numero di tagli cesarei, ha stimolato la ricerca ad indagare in questa direzione e nel 1999 è stato pubblicato il già citato documento internazionale di consenso sull'origine causale tra eventi acuti del travaglio-parto e paralisi cerebrali a cui hanno aderito le più importanti Società Scientifiche coinvolte in questo ambito (ginecologi, ostetrici, neonatologi, pediatri, patologi, medici di medicina generale). Attualmente la letteratura scientifica ha identificato "nuovi", rispetto al passato, fattori eziologici di paralisi cerebrale e, conseguentemente è possibile identificare indicatori di questa patologia, aggiornati rispetto al passato, durante l'intero decorso della gravidanza, del travaglio, del parto e del periodo postatale.

Sebbene soltanto una piccola percentuale di encefalopatia neonatale esiti in paralisi cerebrale, il suo riconoscimento nell'immediato decorso postnatale rappresenta una delle più stressanti esperienze sia per i genitori che per i sanitari a causa delle sue possibili, sebbene poco frequenti devastanti conseguenze in termini di disordine neurologico cronico e in termini di consequenziali ripercussioni sul piano medico legale che si verificano quasi costantemente in questi casi. Indubbiamente in queste situazioni, l'impatto emozionale e psicologico è grande non solo sulla famiglia del bambino colpito, ma anche sui medici e sulle ostetriche coinvolti nella gestione del caso specifico che vanno incon-

tro ad una serie ripercussioni emozionali stressanti e spesso devastanti. Tuttavia è proprio in questi momenti di maggiore stress che è importante applicare specifiche metodologie di indagini scientifiche rivolte all'identificazione di indicatori utili nella definizione "temporale" dell'origine del quadro clinico che è già, o può diventarlo, un danno permanente. La ricerca di questi indicatori deve cominciare prima possibile per non perdere importanti dettagli che possono scomparire nel tempo (per esempio la ricerca nel sangue neonatale di globuli rossi nucleati) o la cui ricerca non è più fattibile in seguito dopo i primi minuti, ore o giorni (emogasanalisi, esame istologico della placenta, etc).

L'adeguatezza dei dati disponibili è condizionato dalla tempestività della ricerca. Il tempo in cui un indicatore può essere evidenziato non necessariamente si identifica con il tempo in cui la paralisi cerebrale si origina. Per la definizione di ciascun caso clinico è necessario raccogliere tutti gli indicatori che possono definirne l'origine temporale. La ricerca delle cause è importante a fini prognostici di eventuali successive gravidanze, ma può anche essere utile in caso di contenzioso medico legale che, generalmente impiega un periodo di tempo molto lungo prima di essere risolto, quando può essere molto tardi stabilire la causa o le cause reali e non apparenti.

Soltanto attraverso la metodica ricerca e raccolta dei possibili indicatori pre-, intra- o post parto di origine della paralisi cerebrale è possibile definirne la causa, l'epoca di insorgenza e le eventuali responsabilità mediche.

Una simile metodologia di indagine necessita dell'applicazione di un protocollo scientifico di ricerca degli indicatori temporali, da applicare il prima possibile.

L'identificazione necessita dell'attenta raccolta anamnestica dei dati per evidenziare ereditarietà fattori ambientali, pregresse patologie e caratteristiche del decorso di quella gravidanza. Necessita inoltre di una sistematica revisione di tutte le indagini prenatali effettuate, inclusi gli eventuali traccati cardiocografici effettuati sia prima che durante il travaglio.

Un algoritmo preconstituito per la valutazione degli indicatori assicura che non vengano persi importanti dettagli e che la ricerca della – o delle – cause venga fatta ordinatamente, in modo sistematico.

Noi proponiamo una lista di controllo (checklist) per rispondere alla domanda: “In presenza di encefalopatia neonatale, che cos l'ha determinata? Che cosa devo fare? Che cosa devo cercare? (Tabella 1).

L'approccio sistematico di questa metodologia può ridurre il numero dei casi ascrivibili ad “eziologia sconosciuta” che tuttavia, quasi sempre hanno conseguenza di carattere medico-legale. La checklist rappresenta un promemoria del vasto ambito dei fattori di rischio che è possibile identificare delineando anche il ruolo dei singoli operatori che si sono avvicinati nella gestione di quel caso. È concepito anche nel rispetto della priorità temporale della collezione dei dati mediante l'impiego di numeri diversi: 1, 2 e 3.

È costituita da cinque colonne verticali delle quali la terza e la quarta sono quelle più importanti per il proposito della checklist: ricordare

di raccogliere tutti i dati che possono essere utili in futuro per meglio comprendere il caso clinico.

In particolare, la prima colonna è quella relativa alla patogenesi, ai meccanismi attraverso cui il danno indicato da quello specifico indicatore si sviluppa: ipossico-ischemico (H), infettivo (I), infiammatorio (F), metabolico (M), congenito (C), tossico (T). Nella seconda colonna si tenta di definire il tempo di insorgenza delle cause che inducono danno: pre-parto (P), intraparto (I), e post-parto (PP). Nella terza colonna sono listati tutti i possibili indicatori da identificare. Nella quarta colonna è riportata la metodologia da usare per identificare l'indicatore riportato. Tre numeri diversi sono usati per questa colonna: 1, 2, e 3 per rispettare la priorità temporale e non la rilevanza, della raccolta. I dati contraddistinti dal numero 1 necessitano di essere raccolti prima possibile altrimenti non saranno più disponibili; per la raccolta di quelli indicati dal numero 2 c'è un tempo più lungo sebbene non sia illimitato, altrimenti non saranno più disponibili; il trascorrere del tempo non influenza la raccolta di quei dati contraddistinti dal numero 3. Gli asterischi sono utilizzati per richiamare, ai piedi della lista, la spiegazione completa di quanto riportato in colonna. La quinta colonna è quella della bibliografia riportando il numero di ciascuna voce bibliografica listata nel paragrafo della bibliografia. Per ciascuna voce bibliografica è anche riportato il livello di evidenza scientifica.

Tabella 1 - Checklist per paralisi cerebrale

| Pat | Cron | Indicatori | Methodologia | Ref |
|-----|------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| T | P | Hg, Pb, deficienza I | Anamnesi; Drug test | 3-13 |
| T | P | Cocaina, alcool, fumo, farmaci | Anamnesi; Drug test | 14-15 |
| C | P | Anomalie cromosomiche | Mappa Cromosomica | 16-19 |
| C | P | Anomalie genetiche | Valutazione Genetica; Valutazione Clinica | 20-23 |
| C | P | Anomalie congenite acquisite | Esame clinico; Neuroradiologia | 24-26 |
| H | P | Gravidanza gemellare | Ecografia | 27-29 |
| H | P | Gravidanza inizialmente gemellare | Ecografia 1° trimestre | 30 |
| H | P | IUGR | Ecografia; Curve di crescita fetale | 31-36 |
| I | P | TORCH | Sierologia materna e fetale | 37-39 |
| F | P | Altre infezioni | Proteina C-reattiva; G.B. materni e fetali; Urinocultura; Anamnesi positivaper; UTI; Tampone culturale vaginale in gravidanza; Febbre in travaglio. Cultura dei lochi; Sierologia ematica per micoplasma; pPROM; PROM > 48h; Cultura placentare. Istologia placentare | 40-52 |
| M | P | Ipotiroidismo materno | TSH, fT4, hTGAb, TPOAb | 53-54 |
| H | P | Trombofilia materna | LAC, ACA, F II, F V, ATIII, Prot.C, Prot.S, omocysteinemia Istologia placentare | 55-56 |
| H | P | Emorragia pre-partum Distacco parziale di trofoblasto/placenta. | Anamnesi | 57-58 |
| H | P | Ipotensione materna (shock, trauma) Trauma addominale | Anamnesi | 58-63 |
| H | P | Anemia materna e/o neonatale | Hb, Ferritina Transferrina, Kleihauer-Betke test, Test di Coombs | 64 |
| H | P | Thrombocitopenia | Valutazione clinica Conta piastrinica | 65-68 |
| H | P | Epilessia | Anamnesi | 69 |

segue

| Pat | Cron | Indicatori | Methodologia | Ref |
|------|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| H | P | Cordone ombelicale attorno al collo | Cartella clinica | 70 |
| H | P | Liquidi tinto di meconio | Cartella clinica | 71-73 |
| H | P | Compromissione fetale antepartale | Istologia placentare, Ricerca GR nucleati CTG prima dell'inizio del travaglio | 31, 74-81 |
| H | P | Presentazione podalica | Cartella clinica | 54, 82-83 |
| H | I | Distocia di spalla | Cartella clinica, Valutazione neonatale | 84-85 |
| H | I | Distocia in travaglio | Partogramma | 86 |
| H | | Eventi acuti in travaglio: prolasso del cordone, rottura d'utero, distacco di placenta, arresto cardiaco materno, nodi di cordone, giri di cordone, cordone ombelicale breve, trasfusione fetto-materna | CTG, Emogasanalisi, Cartella clinica. Disfunzione neonatale multiorgano*, Neuroradiologia neonatale | 87-91 |
| E | PP | Prematurità | Epoca gestazionale Neuroradiologia neonatale | 33-34 92-99 |
| H | PP | Scorretta rianomazione neonatale | % O ₂ -CO ₂ somministrati | 100-101 |
| E | PP | Trauma neonatale | Anamnesi. Esame obiettivo | 102-103 |
| I, F | PP | Infezioni neonatali | Ricerca diretta dei icorganismi nel liquor, sangue, orecchio, Segni indiretti di infezione** | 104-105 |
| M | PP | Ipotiroidismo congenito o iatrogeno | Dosaggio o.tiroidei. Anamnesi maternal positiva per assunzione o.tiroidei | 53, 106 |
| C | PP | Disordini neuromuscolari | Esame clinico neurologico | 107-108 |
| C | PP | Tumori cerebrali | Esame clinico neurologico. Neuroradiologia neonatale | 109-110 |

* Nota I

Criteri per la classificazione della disfunzione sistemica degli organi (NMOF = Neonatal MultiOrgan Failure) (85)

DISFUNZIONE CARDIACA: utilizzo di agenti pressori finalizzati al mantenimento della circolazione per un tempo > 3 giorni.

DISFUNZIONE RENALE: concentrazione della creatinina sierica persistentemente ≥ 1.2 mg/dl per più di 3 giorni; persistente oliguria of < 1ml/Kg/h per > 3 giorni.

DISFUNZIONE POLMONARE: utilizzo di ventilazione meccanica per > 24 h per distress polmonare, infezioni polmonari, effusione pleurica, emorragia polmonare o aspirazione di meconio.

DISFUNZIONE EPATICA: elevate transaminasi epatiche (SGOT and SGPT) of ≥ 100 U/l nel corso della prima settimana di vita.

DISFUNZIONE GASTROINTESTINALE: la comparsa di enterocolite necrotizzante nel corso della prima settimana di vita.

DISFUNZIONE EPATICA: la comparsa di coagulazione intravascolare disseminata (CID) o la documentazione di un numero di piastrine < 150.000 senza alcuna evidenza di CID.

**** Nota II - Segni indiretti di infezione neonatale (99)**

| | | |
|-------------|--------|-------------------------------------------------|
| PCR | \geq | 0.3 mg/dl |
| aptoglobinA | \geq | 30 mg/dl |
| MicroVES | \geq | 15mm/hr |
| Bc/N | \geq | 0.2 (Neutrofilii Immaturi / Neutrofilii Totali) |
| G.B. | \geq | 5000 |
| Piastrine | \leq | 100.000/dl |

BIBLIOGRAFIA

1. MacLennan A. International Cerebral Task force A template for defining a casual relation between acute intrapartum events and cerebral palsy: international consensus statement” Br. med J. 1999; 319: 1054-1059
2. ACOG Committee Opinion n° 236, june 2000. Coping with stress of malpractice litigation. The American College of Obstetricians and Gynecologists (Ed), Washington
3. Humar A, Dey PKSingla PN, Ambasht RS, Upadhyay SK. Blood lead levels in children with neurological disorders. J Trop Pediatr 1998 Dec; 44 (6): 320-2
4. Mendola P, Selevan SG, Gutter S, Rice D. Environmental factors associated with a spectrum of neurodevelopmental deficits. Ment Retard Dev Disabil Res Rev 2002; 8 (3): 188-97. (Evidence III)
5. Myers GJ, Davidson PW. Does methylmercury have a role in causing developmental disabilities in children? Environ Health Perspect 2000 Jun; 108 suppl 3: 413-420
6. Trask CL, Kosofsky BE. Developmental considerations of neurotoxic exposures. Neurol Clin 2000 Aug; 18 (3): 541-62. (Evidence III)
7. Delange F. Iodine deficiency as a cause of brain damage. Postgrad Med J 2001 Apr; 77 (906): 217-20. (Evidence III)
8. Hetzel BS. Iodine and neuropsychological development. J Nutr 2000 Feb; 130 (2S Suppl): 493S-495S. (Evidence III)
9. Delange F. The role of iodine in brain development. Proc Nutr Soc 2000 Feb; 59 (1): 75-9. (Evidence III)

10. DeLong GR. Effects of nutrition on brain development in humans. *Am J Clin Nutr* 1993 Feb; 57 (2 Suppl): 286S-290S. (Evidence III)
11. Boyages SC, Halpern JP. Endemic cretinism: toward a unifying hypothesis *Thyroid* 1993 Spring; 3 (1): 59-69. (Evidence III)
12. Dunn JT. Iodine supplementation and the prevention of cretinism. *Ann N Y Acad Sci* 1993 Mar 15; 678: 158-68. (Evidence III)
13. Hetzel BS, Chavadej J, Potter BJ. The brain in iodine deficiency. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1988 Mar-Apr; 14 (2): 93-104. (Evidence III)
14. Jacobson SW, Chiodo LM, Sokol RJ, Jacobson JL. Validity of maternal report of prenatal alcohol, cocaine, and smoking in relation to neurobehavioral outcome. *Pediatrics* 2002 May; 109 (5): 815-25. (Evidence III)
15. Penland S, Hoplight B., Obernier J, Crew FT. Effects of nicotine on ethanol dependence and brain damage. *Alcohol* 2001 May 24 (1): 45-54
16. Haverkamp F, Kramer A, Fahrenstich H, Zerres K. [X-chromosomal recessive hydrocephalus internus: a separate disease picture? 2 further case reports and review of the literature] *Klin Padiatr* 1996 May-Jun; 208 (3): 93-6. (Evidence III)
17. Hirshfeld AB, Thompson WR, Patel A, Boone LB, Murphy AM. Proximal trisomy of 1q mosaicism in a girl with hypertrophic cardiomyopathy associated with Wolff-Parkinson-White syndrome and multiple congenital anomalies. *Am J Med Genet* 2001 May 15; 100 (4): 264-8. (Evidence III)
18. Kozma C, Haddad BR, Meck JM. Trisomy 7p resulting from 7p15; 9p24 translocation: report of a new case and review of associated medical complications. *Am J Med Genet* 2000 Apr 10; 91 (4): 286-90. (Evidence III)
19. Strain L, Wright AF, Bonthron DT. Fried syndrome is a distinct X linked mental retardation syndrome mapping to Xp22. *J Med Genet* 1997 Jul; 34 (7): 535-40. (Evidence III)
20. Cohen MM, Lemire FJ. 1982 Syndromes with cephaloceles. *Teratology* 25: C161-172
21. Munke M. 1989 Clinical, cytogenetic and molecular approaches to the genetic heterogeneity of holoprosencephaly *Am. J. Med. Genet* 34: 237-45
22. Philips O.P., Elias S.: Genetics and epidemiology of neural tube defects. In Elias S., Sympton J.L. (eds): *Maternal serum screening for fetal genetic disorders*. New York NY, Churchill Livingstone, 1992, p. 1-23.
23. Mc Hale DP, Mitchell S., Bunday S., Moynihan L, Campbell DA, WoodsCG, Lench NJ, Mueller RF, Markham AF A gene for autosomal recessive symmetrical spstic cerebral palsy maps to chromosome 2q24-25. *Am J Hum Genet* 1999 Feb 64 (2): 526-32
24. Kalter H., Warkany J. 1983 Congenital malformations *New Engl J. Med.* 308: 424-31

25. Watemberg N, Silver S, Harel S, Lerman-Sagie T. Significance of microcephaly among children with developmental disabilities. *J Child Neurol* 2002 Feb; 17 (2): 117-22. (Evidence III)
26. Graham E, Duhl A, Ural S, Allen M, Blakemore K, Witter F. The degree of antenatal ventriculomegaly is related to pediatric neurological morbidity. *J Matern Fetal Med* 2001 Aug; 10 (4): 258-63. (Evidence III)
27. Glinianaia SV, Pharoah PO, Wright C, Rankin JM; The Northern Region Perinatal Mortality Survey Steering Group. Fetal or infant death in twin pregnancy: neurodevelopmental consequence for the survivor. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002 Jan; 86 (1): F9-15. (Evidence III)
28. Pharoah PO, Adi Y. Consequences of in-utero death in a twin pregnancy. *Lancet*. 2000 Sep 23; 356 (9235): 1108-9. (Evidence III)
29. Pharoah PO, Cooke T. Cerebral palsy and multiple births *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996 Nov; 75 (3): F174-7. (Evidence II-3)
30. Pharoah PO, Cooke RW. A hypothesis for the aetiology of spastic cerebral palsy – the vanishing twin. *Dev Med Child Neurol*. 1998 May; 40 (5): 358. (Evidence III)
31. Altshuler G. Some placental considerations related to neurodevelopmental and other disorders. *J Child Neurol* 1993 Jan 8 (1): 78-94
32. Damman O, Damman CE, Allred EN, Veelken N. Fetal growth restriction is not associated with a reduced risk for bilateral spastic cerebral palsy in very-low-birthweight infants. *Early Hum Dev* 2001 Sep; 64 (2): 79-89. (Evidence II-2)
33. Gray PH, Jones P, O'Callaghan MJ. Maternal antecedents for cerebral palsy in extremely preterm babies: a case-control study. *Dev Med Child Neurol* 2001 Sep; 43 (9): 580-5. (Evidence II-2)
34. Kok JH, den Ouden AL, Verloove-Vanhorick SP, Brand R. Outcome of very preterm small for gestational age infants: the first nine years of life. *Br J Obstet Gynaecol* 1998 Feb; 105 (2): 162-8. (Evidence III)
35. Liu J, Li Z, Lin Q. [Intrauterine growth retardation and cerebral palsy] *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* 2001 Nov; 35 (6): 390-3. (Evidence III)
36. Uvebrant P, Hagberg G. Intrauterine growth in children with cerebral palsy. *Acta Paediatr* 1992 May; 81 (5): 407-12. (Evidence II-2)
37. Wong S.V. and Remington J.S. 1994 Toxoplasmosis in pregnancy *Clinical Infect Dis*. 18, 853-62
38. Weil M.L., Itabashi H.H., Cremer N.E., Oshiro L.S., Lennette E.H., and Carnay L. 1975 Chronic progressive panencephalitis due to rubella virus simulating subacute sclerosing panencephalitis *N Engl J. Med* 292: 994-8
39. Saigal S., Lunyk O., Larke B., and Chernesky M.A. 1982 The outcome in children with congenital cytomegalovirus infection: a longitudinal follow up study. *Am J Dis Child*, 136, 896-901

40. Dammann O, Leviton A. Role of the fetus in perinatal infection and neonatal brain damage. *Curr Opin Pediatr* 2000 Apr; 12 (2): 99-104. (Evidence III)
41. Gaudet L.M. and Graeme N. Smith Cerebral palsy and chorioamnionitis: the inflammatory cytokine link 2001 *Obstet Gynecol Surv* 56 (7); 433-6
42. Gilstrap LC 3rd, Ramin SM. Infection and cerebral palsy. *Semin Perinatol* 2000 Jun; 24 (3): 200-3. (Evidence III)
43. Grether JK, Nelson KB. Maternal infection and cerebral palsy in infants of normal birth weight *JAMA*. 1997 Jul 16; 278 (3): 247-8. (Evidence II-2)
44. Hagberg H, Wennerholm UB, Savman K. Sequelae of chorioamnionitis. *Curr Opin Infect Dis* 2002 Jun; 15 (3): 301-6. (Evidence III)
45. O'Shea TM, Klinepeter KL, Meis PJ, Dillard RG. Intrauterine infection and the risk of cerebral palsy in very low-birthweight infants. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1998 Jan; 12 (1): 72-83. (Evidence II-2)
46. Pacora P, Chaiworapongsa T., Maymon E., Kim J.M., Gomez R., Yoon B.H., Ghezzi F, Berry S.M., Qureshi F, Jacques S.M., Kim J.C., Kadar N., and Romero R. Funusitis and chorionic vasculiti: the hisyologiel counterpart of the fetal inflammatory response syndrome. *J Mat. Fet Neonat Med* 2002. 11: 18-25
47. Resch B, Vollaard E, Maurer U, Haas J, Rosegger H, Muller W. Risk factors and determinants of neurodevelopmental outcome in cystic periventricular leucomalacia. *Eur J Pediatr* 2000 Sep; 159 (9): 663-70. (Evidence II-2)
48. Rezaie P, Dean A. Periventricular leukomalacia, inflammation and white matter lesions within the developing nervous system. *Neuropathology* 2002 Sep; 22 (3): 106-32. (Evidence II-3)
49. Schendel DE, Schuchat A, Thorsen P. Public health issues related to infection in pregnancy and cerebral palsy. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002; 8 (1): 39-45. (Evidence II-3)
50. Schendel DE. Infection in pregnancy and cerebral palsy. *J Am Med Womens Assoc* 2001 Summer; 56 (3): 105-8. (Evidence II-3)
51. Svigos JM. The fetal inflammatory response syndrome and cerebral palsy: yet another challenge and dilemma for the obstetrician. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2001 May; 41 (2): 170-6. (Evidence III)
52. Wu YW, Colford JM Jr. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: A meta-analysis. *JAMA*. 2000 Dec 20; 284 (23): 2996-7. (Evidence II-3)
53. Vulsma T., Gons M.H., De Vijlder JJM. Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. *Engl J Med* 1989 321, 13-16
54. Nelson K.G., Ellengerg J.H.: Antecedents of cerebral palsy. Multivariate analysis of risk. *N. Engl. J. Med.* 1986; 315: 81-86

55. Gibson CS, MacLennan AH, Goldwater PN, Dekker GA. Antenatal causes of cerebral palsy: associations between inherited thrombophilias, viral and bacterial infection, and inherited susceptibility to infection. *Obstet Gynecol Surv* 2003 Mar; 58 (3): 209-20
56. Kraus FT, Acheen VI Fetal thrombotic vasculopathy in the placenta: cerebral thrombi and infarcts, coagulopathies, and cerebral palsy. *Human Pathol* 1999 Jul 30 (7): 759-769
57. O'Shea TM, Klinepeter KL, Dillard RG Prenatal events and the risk of cerebral palsy In very low birth weight infants *Am J Epidemiol* 1998 Feb 15; 147 (4): 362-9
58. Spinillo A, Fazzi E, Stronati M, et al Severity of abruptio placentae and neurodevelopmental outcome in low birthweight infants. *Early Human Dev* 35: 45-54, 1993
59. Anquist KW, Parnes S, Cargill Y, Tawagi G. An unexpected fetal outcome following a severe maternal motor vehicle accident. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 656-658. (Evidence III)
60. Curran CA Multiple organ dysfunction syndrome (MODS) in the obstetrics population. *J Perinat Neonatal Nurs* 2002 Mars 15 (4): 37-55
61. Gilles MT, Blair E, Watson L, Badawi N, Alessandri L, Dawes V, Plant AJ, Stanley FJ. The link between maternal trauma during pregnancy and cerebral palsy remains to be proven. *MJA* 1996; 164: 500-501. (Evidence III)
62. Pierce BT, Pierce LM, Wagner RK, Apodaca CC, Hume RF, Nielsen PE, Calhoun BC, Hypoperfusion cause production of interleukin 6 and tumor necrosis factor alpha in the isolated dually perfused placental cotyledon. *Am J Obstet Gynecol* 2000 (oct); 183 (4): 863-7
63. Rachana C, Suraiya K, Hisham AS, Abdulaziz AM, Hai A. Prevalence and complications of physical violence during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002 Jun 10; 103 (1): 26-9. (Evidence III)
64. Camp BW, Broman SH, Nichols PL, Leff M Maternal and neonatal risk factors for mental retardation: defining the "at risk" child. *Early Hum Dev* 1998 Jan 9; 50 (2): 159-73
65. Bonacossa IA, Jocelyn LJ. Alloimmune thrombocytopenia of the newborn: neurodevelopmental sequelae *Am J Perinatol* 1996 May; 13 (4): 211-5. (Evidence II)
66. Dale ST, Coleman LT. Neonatal alloimmune thrombocytopenia: antenatal and postnatal imaging findings in the pediatric brain. *Am J Neuroradiol* 2002 Oct 23 (9): 1457-65
67. Mayers PS, Wingate MB Obstetric factors in cerebral palsy *Obstet Gynecol* 1979 Apr; 51 (4): 399-40
68. Sharif U, Kuban K. Prenatal intracranial hemorrhage and neurologic complications in alloimmune thrombocytopenia. *J Child Neurol* 2001 Nov; 16 (11): 838-42. (Evidence III)
69. Nelson K.B., Grether J.K. Selection of neonates for neuroprotective therapies. One set of criteria applied to a population *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999; 153: 393-398
70. Rosen H.G., Hobel C.J.: Prenatal and perinatal factors associated with brain disorders. *Obstet. Gynecol.* 68: 416, 1986

71. Nelson K.G Grether J K Potentially asphyxiating conditions and spastic cerebral palsy in infants of normal weight. *A J Obstet Gynecol* 1998 179: 507-13
72. Hadzagic-Catibusic F, Heljic S, Buljina A. [Birth asphyxia as a cause of cerebral palsy *Med Arh* 2000; 54 (5-6): 299-301. (Evidence III)
73. Spinillo A, Fazzi E, Capuzzo E, Stronati M, Piazzini G, Ferrari A. Meconium-stained amniotic fluid and risk for cerebral palsy in preterm infants. *Obstet Gynecol* 1997 Oct; 90 (4 Pt 1): 519-23. (Evidence II-2)
74. Gonzalez de Dios J, Moya M. [Perinatal asphyxia, hypoxic-ischemic encephalopathy and neurological sequelae in full-term newborns. II. Description and interrelation] *Rev Neurol* 1996 Aug; 24 (132): 969-76. (Evidence III)
75. Redline RW, O'Riordan MA. Placental lesions associated with cerebral palsy and neurologic impairment following term birth. *Arch Pathol Lab Med* 2000 Dec; 124 (12): 1785-91. (Evidence III)
76. Vatansever U, Acuna B, Demir M, Karasallıhoğlu S, Ekuklu G, Ener S, Pala O. Nucleated red blood cell counts and erythropoietin levels in high-risk neonates. *Pediatr Int* 2002 Dec; 44 (6): 590-5. (Evidence II-2)
77. Dollberg S, Livny S, Mordecheyev N, Mimouni FB. Nucleated red blood cells in meconium aspiration syndrome. *Obstet Gynecol* 2001 Apr; 97 (4): 593-6. (Evidence II-2)
78. Fliedner R, Ertan K, Hendrik HJ, Schmidt W. Neonatal nucleated red blood cell counts: relationship to abnormal fetoplacental circulation detected by Doppler studies. *J Ultrasound Med* 2001 Mar; 20 (3): 183-90. (Evidence II-2)
79. Saracoglu F, Sahin I, Eser E, Gol K, Turkkani B. Nucleated red blood cells as a marker in acute and chronic fetal asphyxia. *Int J Gynaecol Obstet* 2000 Nov; 71 (2): 113-8. (Evidence II-2)
80. Kathleen M, Hanlon-Lundberg MD, Russel S, Kirby PhD. Nucleated red blood cells as a marker of acidemia in term neonates. *Am J Obstet Gynecol* 1999 July; 181 (1): 196-201. (Evidence II-2)
81. Phelan J.P. Kim J.O. Fetal heart rate observations in the brain-damaged infant. *Seminars in perinatology* 2000 Jun 24 (3): 221-229
82. ACOG Committee Opinion 265, December 2001. Mode of term singleton breech delivery. *The American College of Obstetricians and Gynecologists* (Ed), Washington
83. Croughan-Minihan MS, Petitti DB, Gordis L. Golditch I Morbidity among breech infants according to method of delivery. *Obstet Gynecol* 1990 May 75 (5): 821-5
84. Habek D. Fetal shoulder dystocia. *Acta Med Croatica* 2002; 56 (2): 57-63
85. Iffy L, Varadi V, Jakobovits A Common intrapartum denominators of shoulder dystocia related birth injuries. *Zentralbl Gynakol* 1994; 116 (1): 33-7. (Evidence III)
86. Treffers PE. [High vacuum extraction: justifiably obsolete in view of the risks to the infant] *Ned Tijdschr Geneesk.* 2001 Oct 20; 145 (42): 2054-5; discussion 2055-6. (Evidence III)

87. Sornes T. Umbilical cord knots. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000 Mar; 79 (3): 157-9. (Evidence III)
88. Kumari S, Saxena A, Monga D, Malik A, Kabra M, Kurray RM. Significance of cord problems at birth. *Indian Pediatr* 1992 Mar; 29 (3): 301-5. (Evidence III)
89. Socol M.L., Garcia P.M., Riter S.: Depressed Apgar score, acid-base status, and neurologic outcome. *Am J. Obstet. Gynecol* 1994; 170: 991-9
90. Ruth V.J., Raivio K.O.: Perinatal brain damage: predictive value of metabolic acidosis and the Apgar score. *Br.Med. J.* 1998; 297: 24-7
91. Korst L.M., Phelan J.P., Wang Y.M., Martin G.I., Myoung O.A. Acute fetal asphyxia and permanent brain injury: a retrospective analysis of current indicators *J. Mat. Fet. Med.* 1999; 8: 101-106
92. Dammann O, Leviton A. Maternal intrauterine infection, cytokines, and brain damage in the preterm newborn. *Pediatr Res* 1997 Jul; 42 (1): 1-8. (Evidence III)
93. Murphy DJ, Sellers S, MacKenzie IZ, Yudkin PL, Johnson AM. Case-control study of antenatal and intrapartum risk factors for cerebral palsy in very preterm singleton babies. *Lancet* 1995 Dec 2; 346 (8988): 1449-54. (Evidence II-2)
94. O'Shea TM. Cerebral palsy in very preterm infants: new epidemiological insights. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002; 8 (3): 135-45. (Evidence II-3)
95. Saliba E, Marret S. Cerebral white matter damage in the preterm infant: pathophysiology and risk factors. *Semin Neonatol* 2001; 6: 121-33
96. O'Shea TM Cerebral palsy in very preterm infants: new epidemiological insights *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002; 8 (1): 39-45. (Evidence II-3) *Semin Neonatol* 2001 Apr; 6 (2): 121-33. (Evidence III)
97. Vigneswaran R. Infection and preterm birth: evidence of a common causal relationship with bronchopulmonary dysplasia and cerebral palsy. *J Paediatr Child Health* 2000 Aug; 36 (4): 293-6. (II-3)
98. Redline RW, Wilson-Costello D, Borawski E, Fanaroff AA, Hack M. Placental lesions associated with neurologic impairment and cerebral palsy in very low-birth-weight infants. *Arch Pathol Lab Med* 1998 Dec; 122 (12): 1091-8. (Evidence II-2)
99. Terzidou V Bennett P Maternal risk factors for fetal and neonatal brain damage *Biol Neonate* 2001; 79 (3-4); 157-62
100. Niermeyer S, Kattwinkel J, Van Reempts P, Nadkarni V, Philips B, Zideman D, Azzopardi D, Boyle R, Burchfield D, Carlo W, Chameides L, Denson S, Fallat M, Gerardi M, Gunn A, Hazinski MF, Keenan W, Knaebel S, Milner A, Perlman J, Saugstad OD, Schleien C, Solimano A, Speer M, Toce S, Wiswell T, Zaritsky A International guidelines for neonatal resuscitation: an

- excerpt from the guidelines 2000 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care: international consensus on science. *Pediatrics* 2000 106: E29
101. Collins MP, Lorenz JM, Jetton JR, et al. Hypocapnia and other ventilation-related risk factors for cerebral palsy in low birth weight infants. *Pediatr Res* 2001 Dec, 50 (6): 712-9
102. Gottlieb MS. Neglected spinal cord, brain stem and musculoskeletal injuries stemming from birth trauma *J Manipulativ Physiol Ther* 1993 Oct, 16 (8): 537-43
103. Blair E, Stanley FJ An epidemiological study of cerebral palsy in Western Australia, 1956-75.III. Postnatal aetiology. *Dev Med Child Neurol* 1982 Oct, 24 (5): 575-85
104. Bradley J.S Neonatal Infections *Pediatr. Infect Dis* 1985; 4: 315-20
105. Dear P: Infection of newborn In "Textbook of neonatology" 3th edition Rennie JM, Robertson NRC Eds. Churchill Livingstone Edinburgh 1999: 1109-1202
106. Regenstein A.C. Metabolic disorders of the mother affecting the fetus In "Fetal and neonatal brain injury" Stevenson DK, Sunshine P (Eds) Oxford Medical Press, Oxford 1977, 265-274
107. Volpe JJ Neuromuscular disorders: Motor system, evaluation, and arthrogryposis multiplex congenita. In "Neurology of the newborn" 4th edition W.B. Saunders Company. Philadelphia 2002: 623-641
108. Engel AG, Ohno K, Sine S M Congenital myastenic syndromes. *Arch Neurol* 1999; 56: 163-67
109. Wakai S, Arai T, Nagai M: Congenital brain tumors *Surg Neurol* 1984; 21; 597-609
110. Volpe JJ Brain Tumors and vein Galen malformations. In "Neurology of the newborn" 4th edition W.B. Saunders. Company Philadelphia. 2002: 841-856