



Vad orsakar cerebral pares?

Kate Himmelmann

A systematic review of risk factors for cerebral palsy in children born at term in developed countries

SARAH MCINTYRE^{1,2,3} | DAVID TAITZ³ | JOHN KEOGH⁴ | SHONA GOLDSMITH^{2,3} | NADIA BADAWI^{1,2,3,5} | EVE BLAIR⁶

¹ Paediatrics and Child Health, School of Medicine, University of Sydney, Sydney; ² Cerebral Palsy Alliance Research Institute, Darlinghurst; ³ School of Medicine, University of Notre Dame Australia, Darlinghurst; ⁴ Sydney Adventist Hospital Campus, University of Sydney, Wahroonga; ⁵ Grace Centre for Newborn Care, Sydney Children's Hospital Network, Westmead; ⁶ Centre for Child Health Research, University of Western Australia at the Telethon Institute for Child Health Research, Perth, Australia.

Correspondence to Sarah McIntyre, Cerebral Palsy Alliance Research Institute, PO Box 560, Darlinghurst, NSW 1300, Australia. E-mail: smcintyre@cerebralpalsy.org.au

Preconceptional	Antenatal
Familiar occurrence	Congenital anomalies
Genetic	Intrauterine infection chorioamnionitis
Low SES	Multiple gestation
	Intrauterine growth restriction
	Maternal stress and trauma
	Placental abnormalities

ACTA REVIEW

Risk factors for cerebral palsy in children born at term

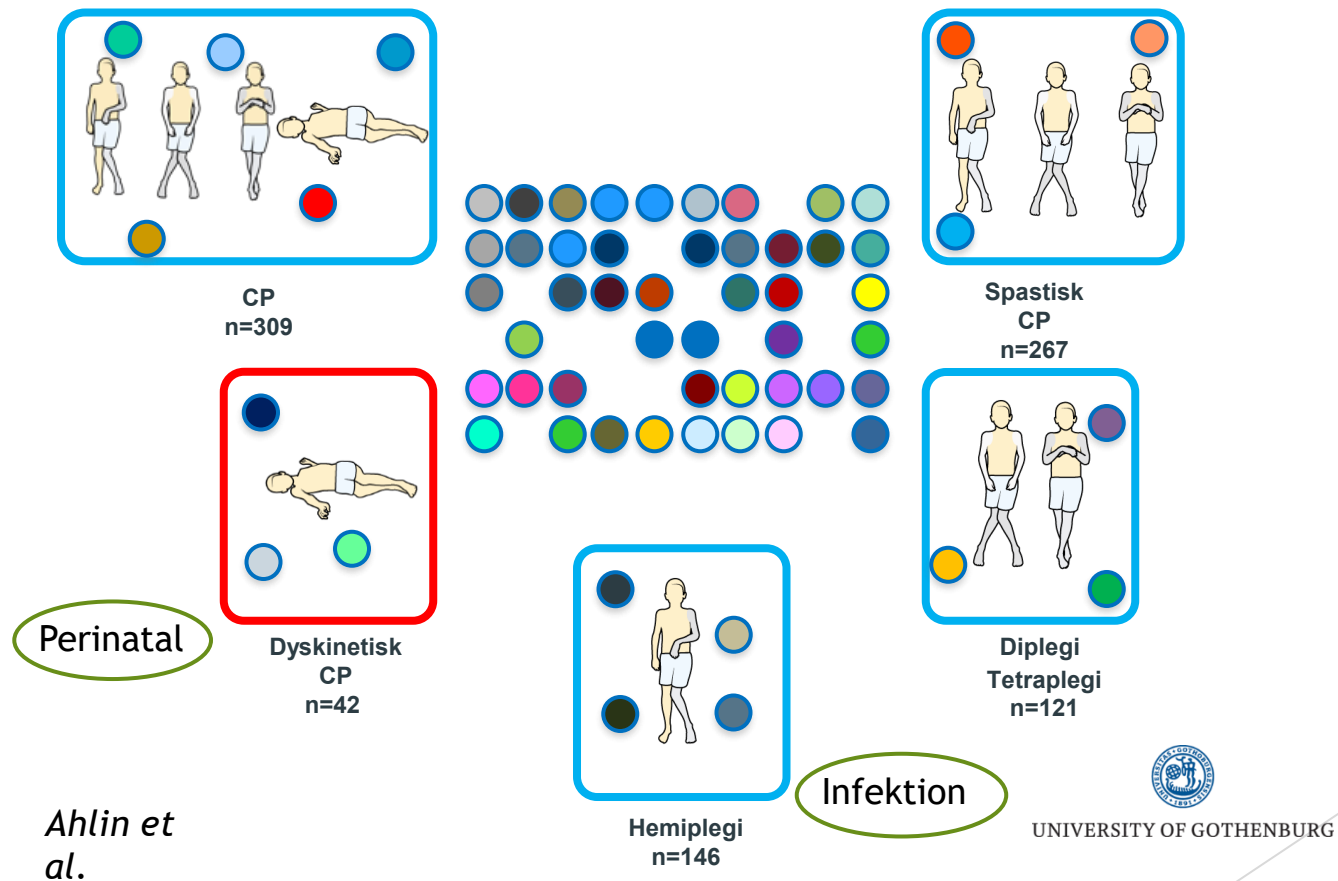
KATE HIMMELMANN¹, KRISTINA AHLIN², BO JACOBSSON², CHRISTINE CANS³ & POUL THORSEN⁴

¹Department of Pediatrics, Institute of Clinical Sciences, Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, Sweden, ²Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Clinical Sciences, Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, Sweden, ³Unité d'Exploitation de l'Information Médicale, SIIM CHU de Grenoble, Grenoble, France, and ⁴Department of Obstetrics and Gynecology, Lillebaelt Hospital, Kolding, Denmark

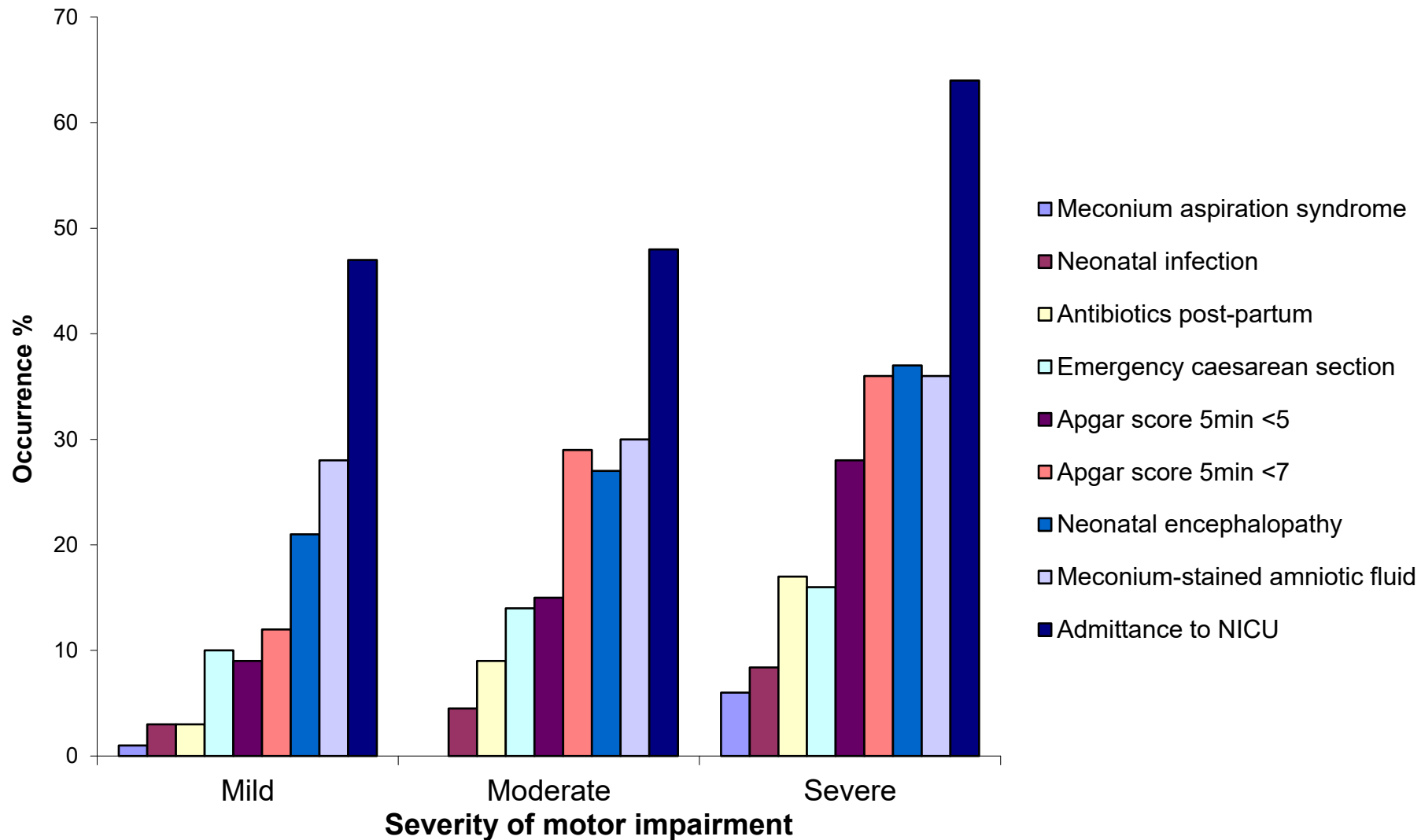
Intrapartum	Neonatal
Birth asphyxia	Neonatal infection
Meconium aspiration	Hyper-bilirubinemia
Infections	Assisted ventilation
Stroke	Neonatal seizures
Abnormal fetal presentation	
Mode of delivery	

Fall-kontrollstudie 309 fullgångna barn med CP födda
1983-1994 och 618 kontroller

87 riskfaktorer: Mönster efter CP-typ, motorisk svårighetsgrad
och förekomst av intellektuell funktionsnedsättning och
epilepsi

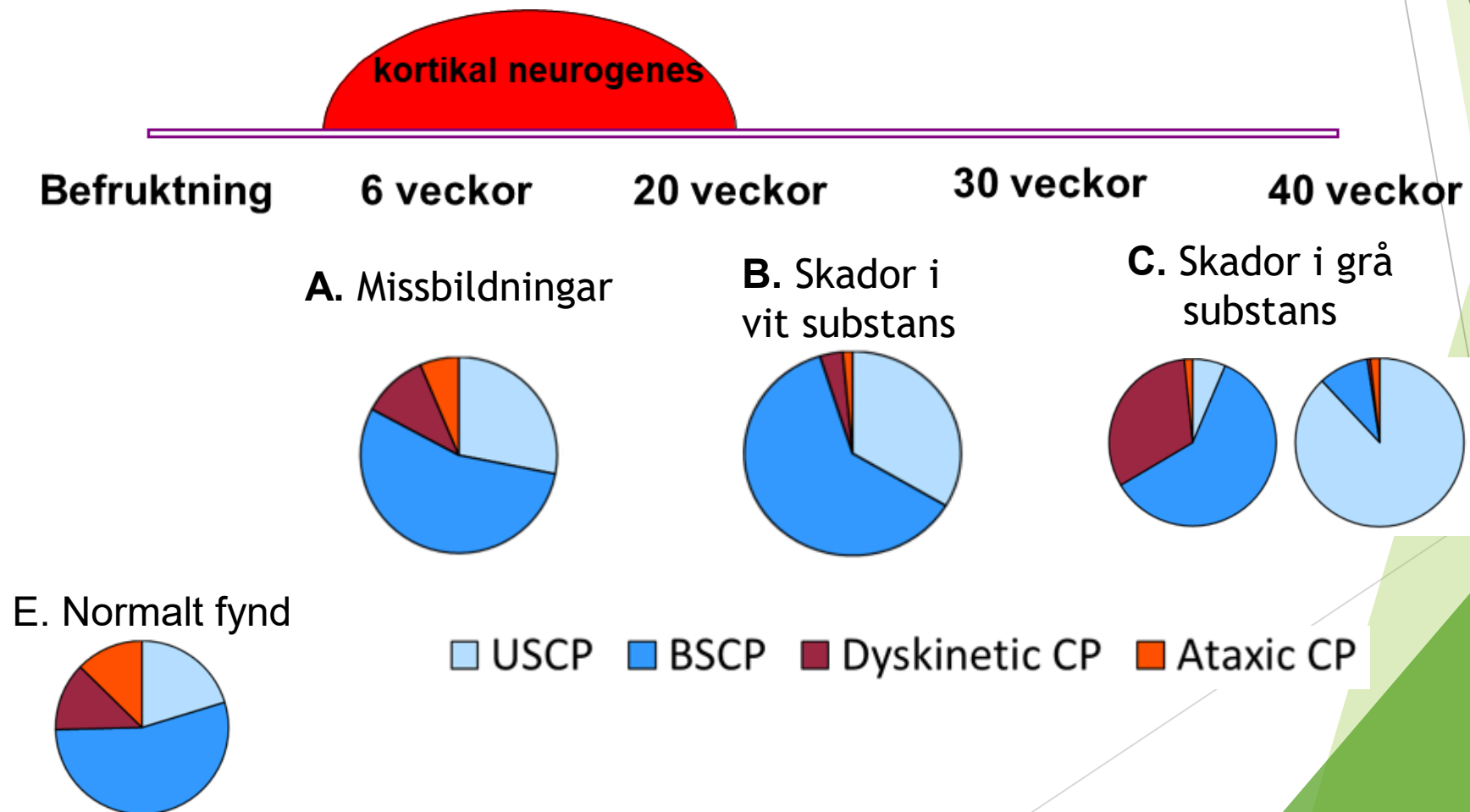


Motorik och händelser kring förlossningen

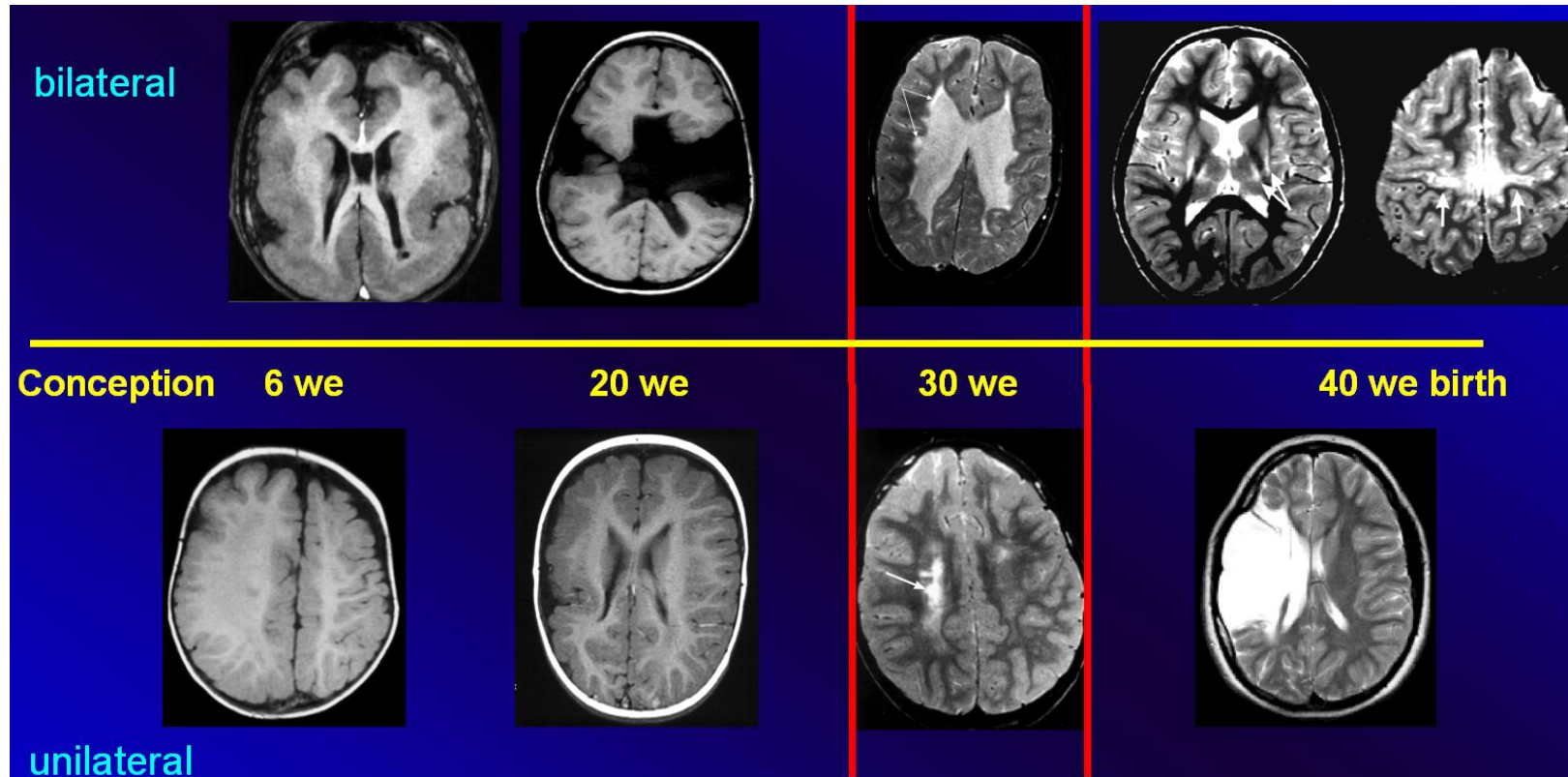


MRI classification system (MRICS) for children with cerebral palsy: development, reliability, and recommendations

KATE HIMMELMANN^{1*} | VERONKA HORBER^{2*} | JAVIER DE LA CRUZ³ | KAREN HORRIDGE⁴ |
VLATKA MEJASKI-BOSNJAK⁵ | KATALIN HOLLODY⁶ | INGEBORG KRÄGELOH-MANN⁷ |
ON BEHALF OF THE SCPE WORKING GROUP†



Typiska patogena mönster som kan förekomma vid cerebral pares



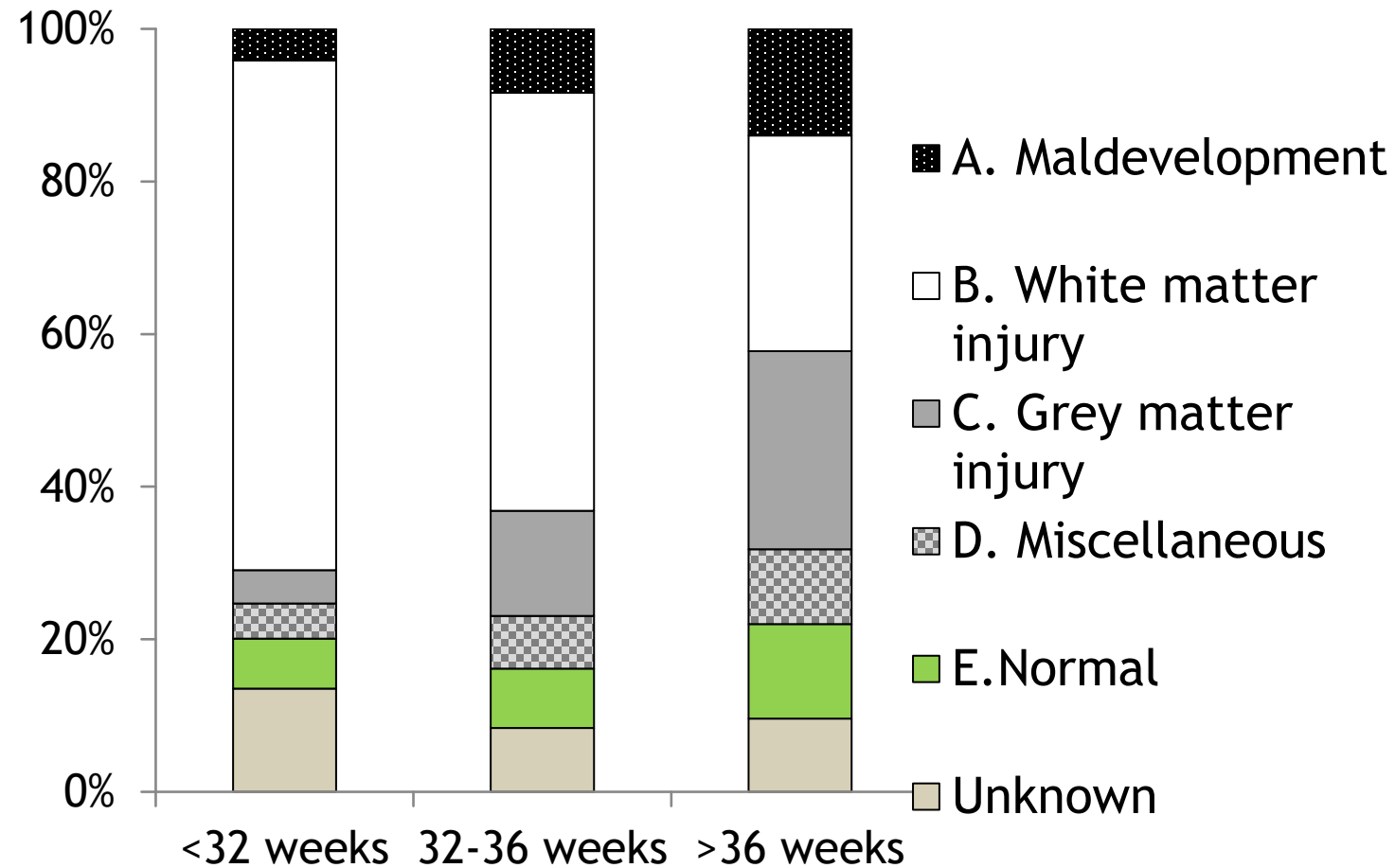
Felutveckling

vit substans

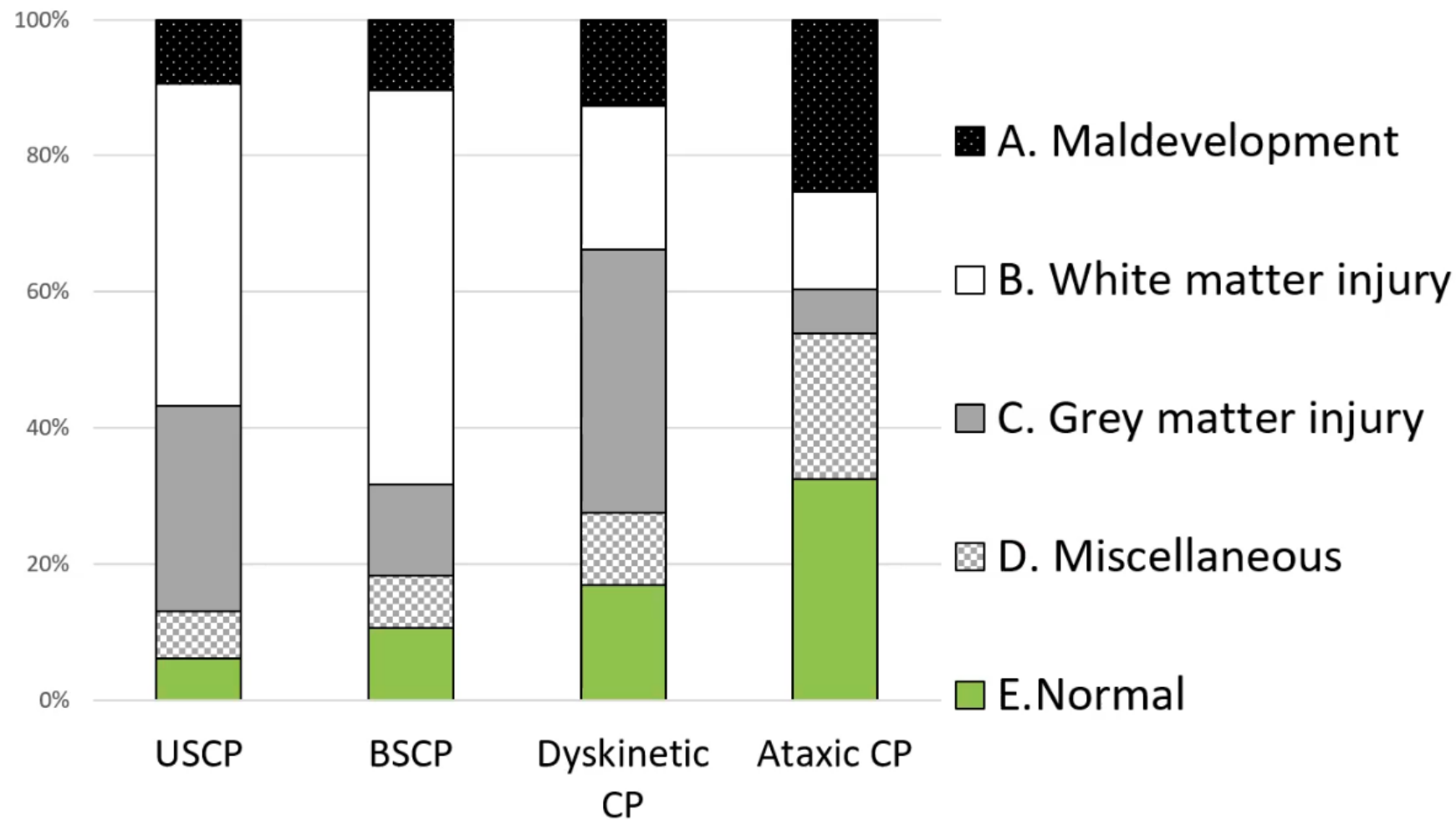
grå substans

Gestationsålder och MRI

Preterm n=704
Term n=956



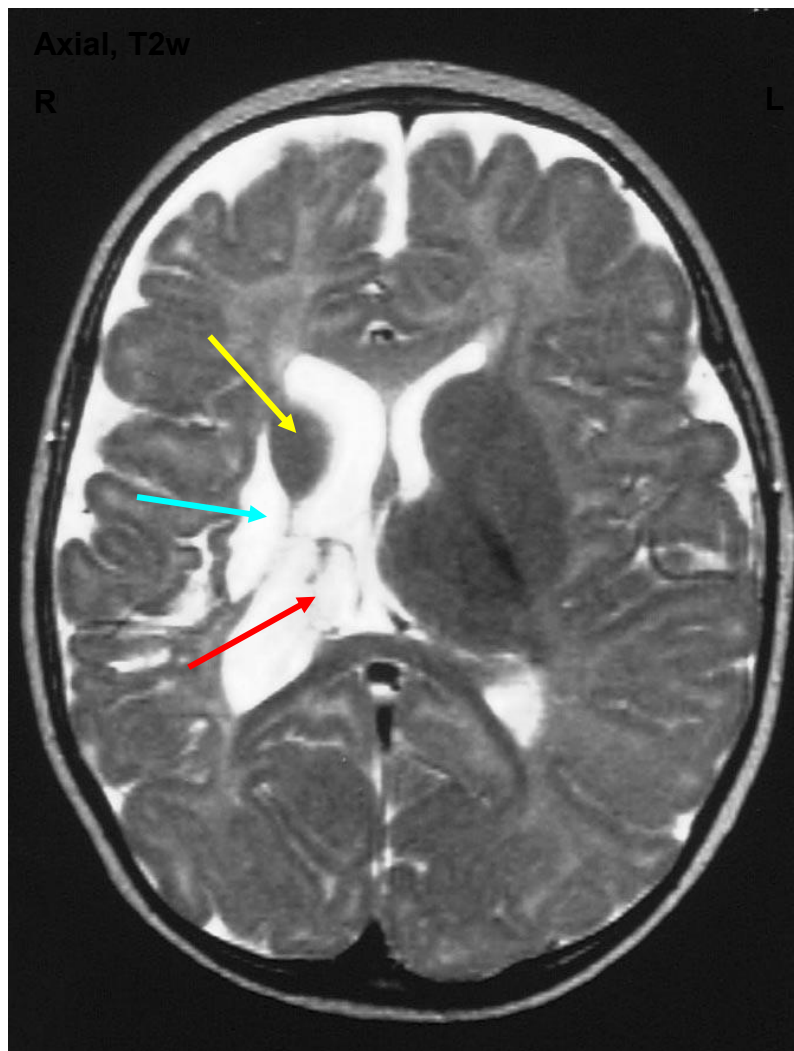
CP-typ och MR-fynd



Unilateral spastisk CP (hemiplegi)



MRT MERCY vid 7 månader



Gamla, begränsade lesioner i basala ganglier på höger sida (pilen) och thalamus (pilen), endast svanskärnans huvud delvis intakt (pilen).

Hela capsula interna är förstörd, vilket förklarar den ensidiga spasticiteten. MRT tyder på infarkt i de lentikulo-striatala artärerna.



MRT WALTER vid 1 år



Ökad signal i globus pallidus på båda sidor (pilen), vilket tyder på kernikterus, viss ventrikelförstoring

The Role of Neuroimaging and Genetic Analysis in the Diagnosis of Children With Cerebral Palsy

Veronka Horber^{1*}, Ute Grasshoff², Elodie Sellier^{3,4}, Catherine Arnaud^{5,6}, Ingeborg Krägeloh-Mann^{1†} and Kate Himmelmann^{7†}

¹ Department of Paediatric Neurology, University Children's Hospital, Tübingen, Germany, ² Institute of Medical Genetics and Applied Genomics, University Hospital, Tübingen, Germany, ³ Grenoble Alpes University, CNRS, Grenoble INP, CHU

DEVELOPMENTAL MEDICINE & CHILD NEUROLOGY

ORIGINAL ARTICLE

MRI classification system (MRICS) for children with cerebral palsy: development, reliability, and recommendations

KATE HIMMELMANN^{1*} | VERONKA HORBER^{2*} | JAVIER DE LA CRUZ³ | KAREN HORRIDGE⁴ |
VLATKA MEJASKI-BOSNJAK⁵ | KATALIN HOLLODY⁶ | INGEBORG KRÄGELOH-MANN⁷ |
ON BEHALF OF THE SCPE WORKING GROUP[†]

MRICS klassificerar MR-fynd vid CP efter timing av hjärnskadan, vilket kan vägleda beslut om genetisk eller annan utredning

- Vid missbildningar är monogena orsaker troliga, och kan också ligga bakom normal MR
- Skador vit och grå substans är huvudsakligen lesionella, men predisponerande genetiska faktorer kan öka vulnerabiliteten
- Övriga förändringar behöver också undersökas närmare



Genetiska studier relevanta för individuell CP-diagnos

Copy number variants (CNVs)

deletioner or duplikationer

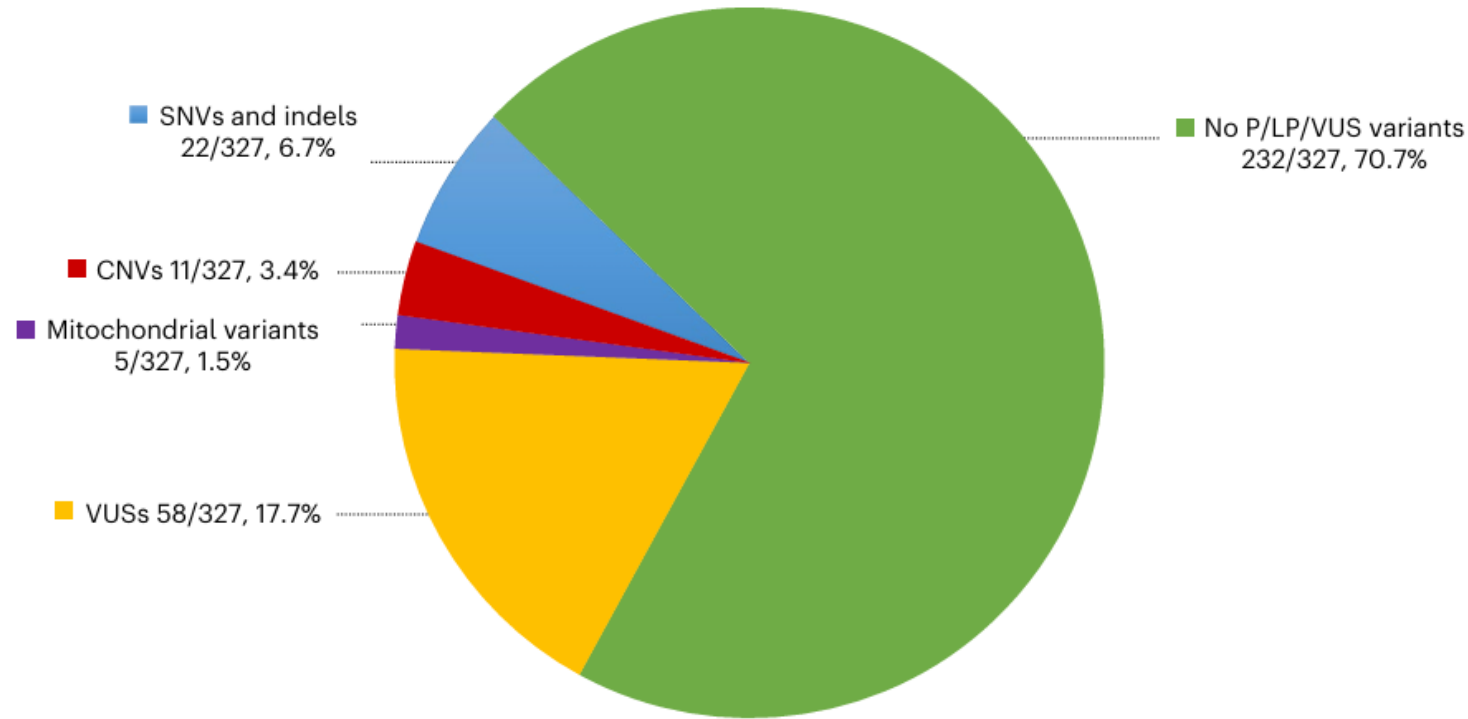
Common data elements to standardize genomics studies in cerebral palsy

Yana A. Wilson^{1,2}  | Hayley Smithers-Sheedy^{1,2}  | Katarina Ostojic^{1,2}  | Emma Waight^{1,2}  |
Michael C. Kruer^{3,4}  | Michael C. Fahey⁵  | ICPGC Phenotype Working Group* |
Gareth Baynam^{6,7,8,9,10} | Jozef Gécz^{11,12,13}  | Nadia Badawi^{1,2,14} | Sarah McIntyre^{1,2,9} 

Genetiska analyser i CP-kohorter har visat en monogen orsak i cirka **5% - 15% av fallen**, med stora skillnader mellan subgrupper.

Van Eyck et al 2019, McLennan et al 2015

The number (%) of cases with subtypes of variants of potential clinical relevance in CP



Fehlings DL et al. Comprehensive whole-genome sequence analyses provide insights into the genomic architecture of cerebral palsy. Nat Genet. 2024 Apr;56(4):585-594. doi: 10.1038/s41588-024-01686-x.

Riskfaktorpanoramat ändras över tid

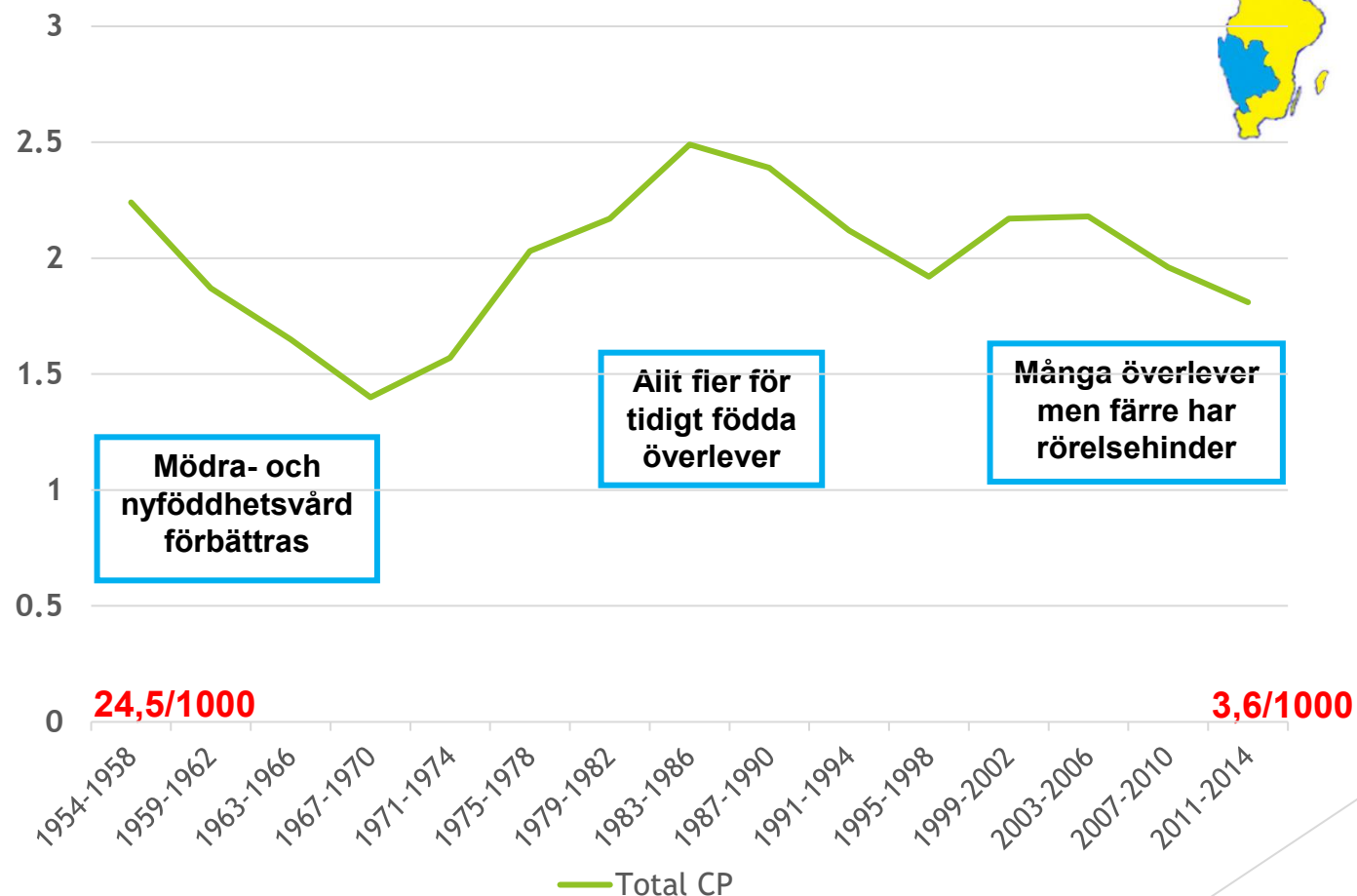
- ▶ Individuella riskfaktorer kan variera över tid
 - ▶ Vaccinationsprogram and hygienråd kan förebygga kongenital infektion
 - ▶ Anti-D till Rhesus-negativa blivande mödrar kan förebygga kernikterus hos barnet
 - ▶ Uppföljningsprogram för blivande mödrar kan identifiera risk faktorer och förebygga vissa (exempel rökning och BMI i Danmark)
↓ ↑
- ▶ Riskfaktorpanoramat är inte detsamma över världen!

Cerebral pares i Västsverige

1954-2014

Förekomst av CP –
Antal per 1000
levande födda barn

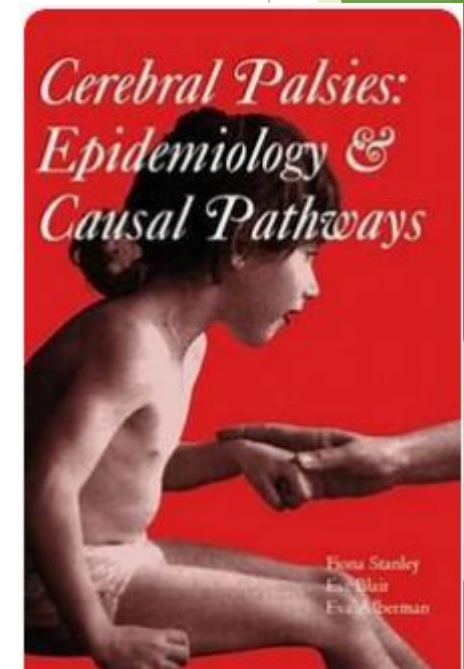
**Perinatal
mortalitet**



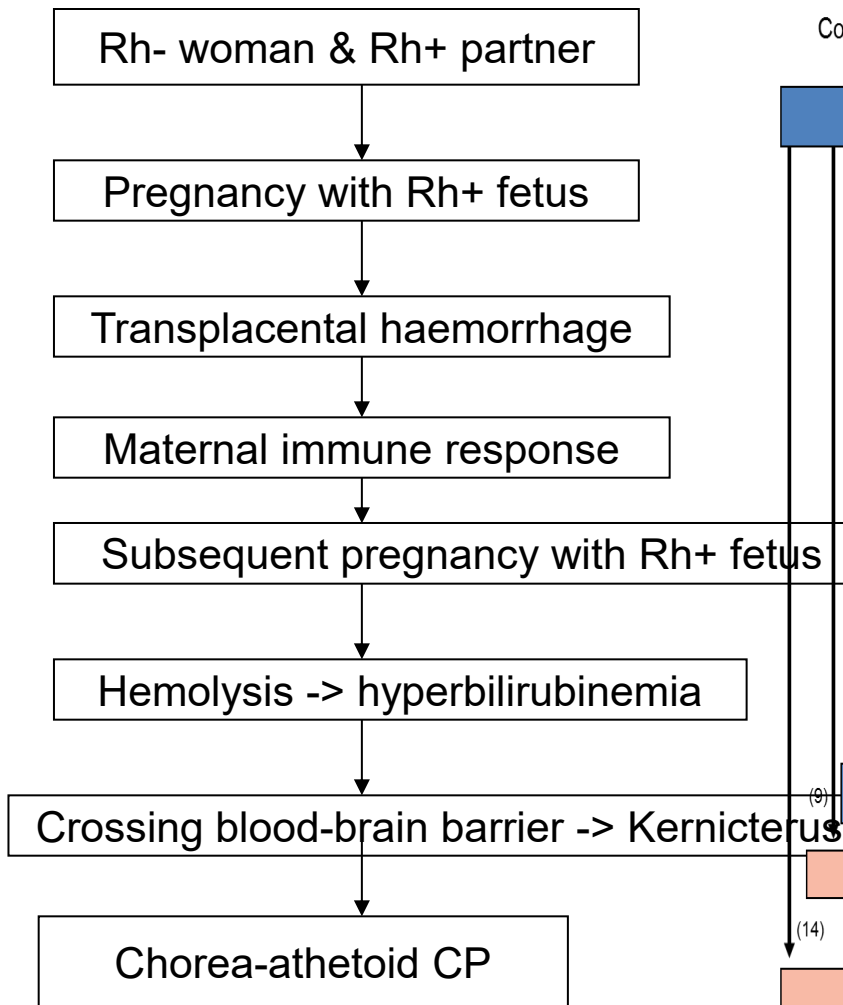
Riskfaktorer för cerebral pares

- ett ändrat synsätt

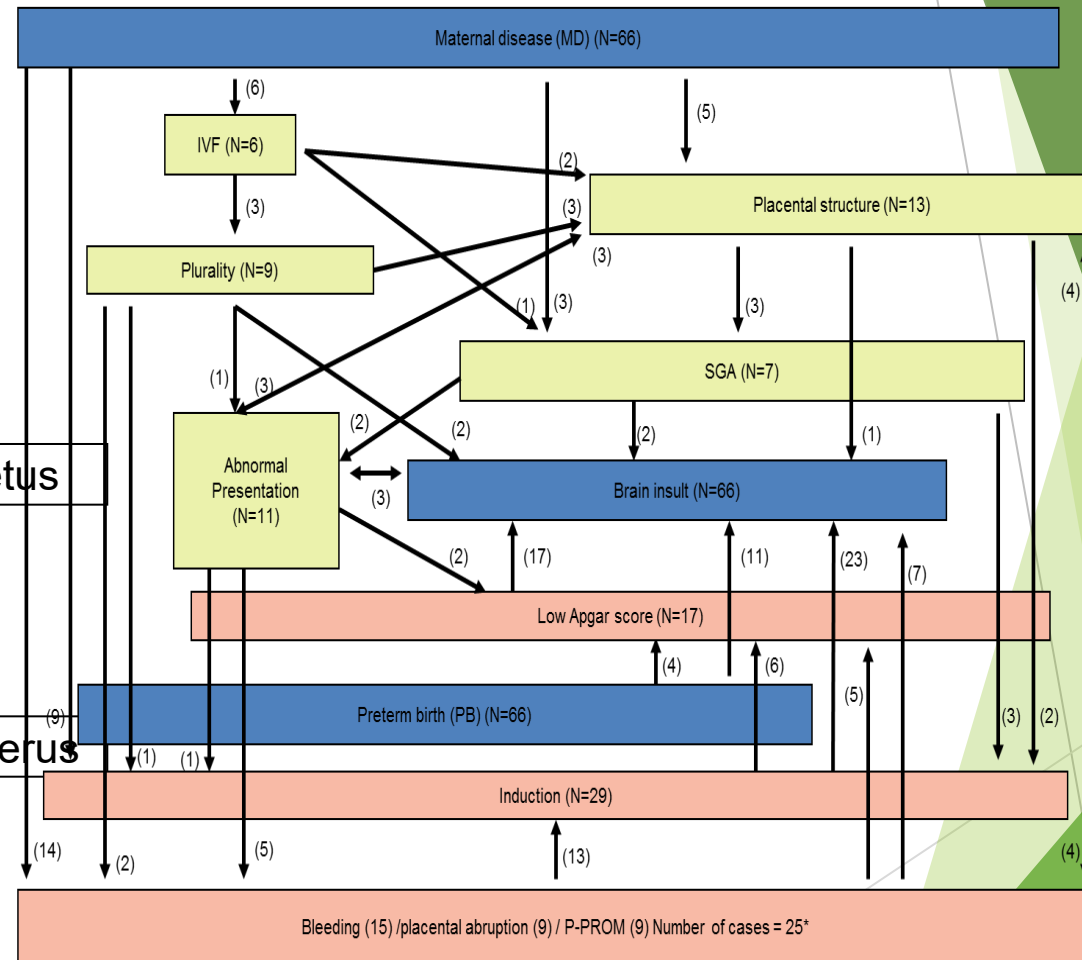
- ▶ Mycket forskning om enskilda riskfaktorer
- ▶ Korrelation betyder inte säkert att det finns ett orsakssamband
- ▶ "Causal pathways to cerebral palsy are **multifactorial** and **complex**"
- ▶ Men hur samverkar dom?
- ▶ Man kan inte göra fall-kontrollstudier!
- ▶ Men om man kan klarlägga samband kan nya sätt att förebygga hjärnskadan utvecklas



Causal pathways and causal webs



Combinations of risk factors among 66 children with Maternal disease and preterm birth: Causal web?

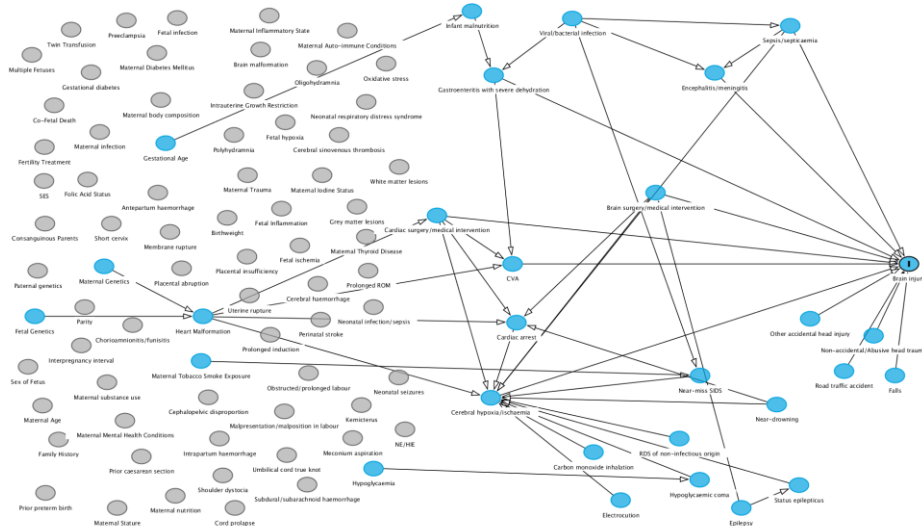


* Eight cases had overlapping risk factors (3 bleeding and P-PROM; 5 bleeding and placental abruption)

Slightly adapted from Blair & Stanley

Ett sätt att visualisera ett händelseförlopp

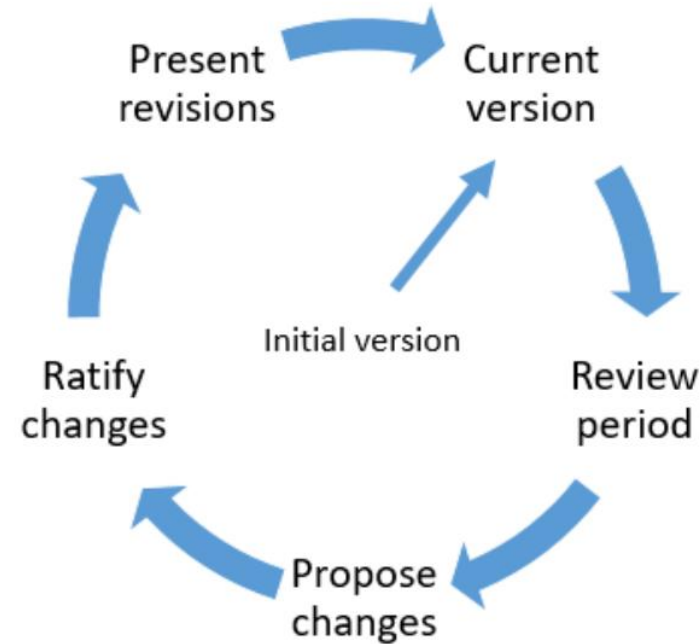
Ett sätt att visualisera ett händelseförlopp



Noder: Riskfaktorer med evidens

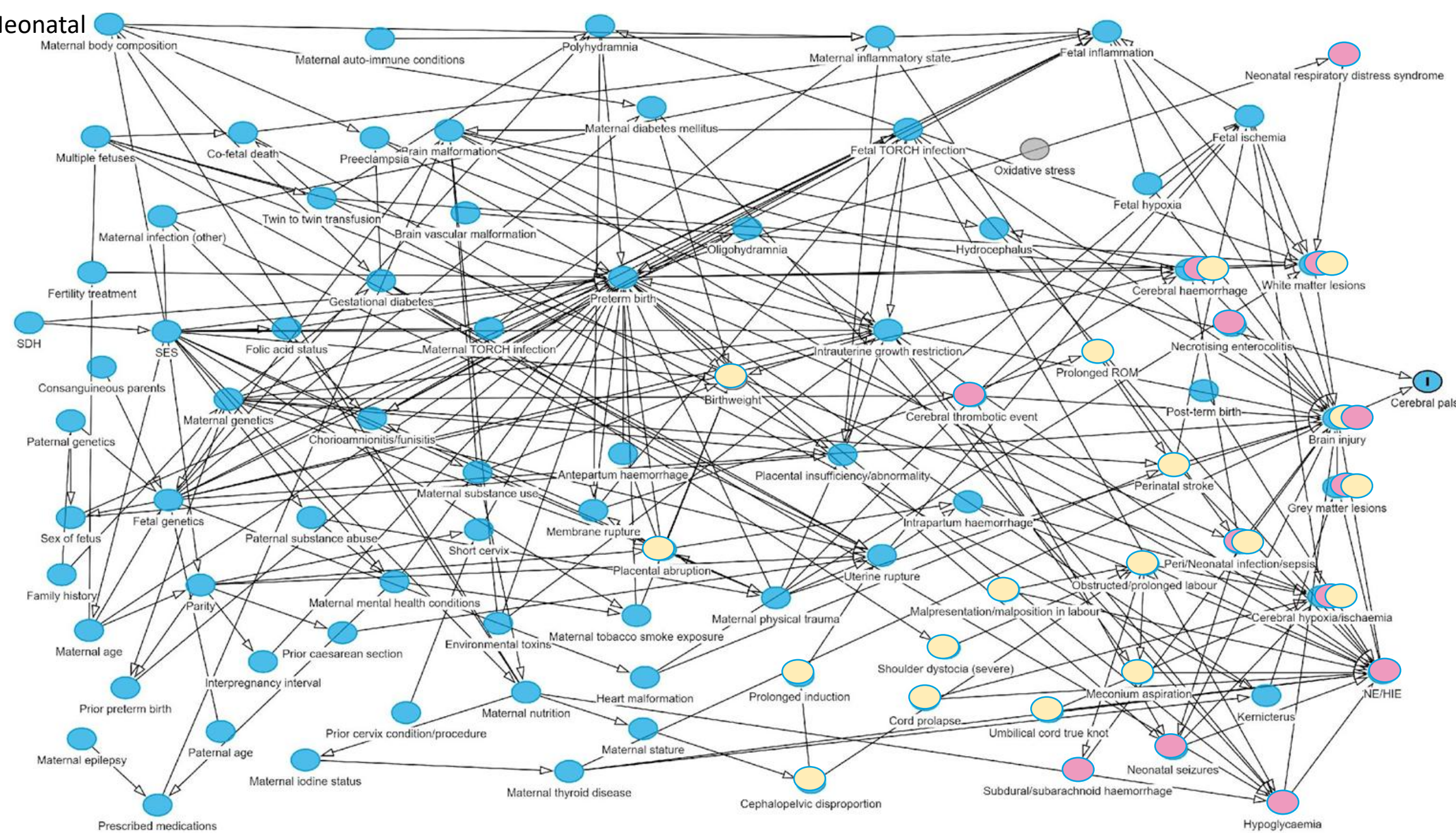
Pilar: Orsakssamband, endast i en riktning

THE DEVELOPMENT OF A CAUSAL DIAGRAM FOR CEREBRAL PALSY

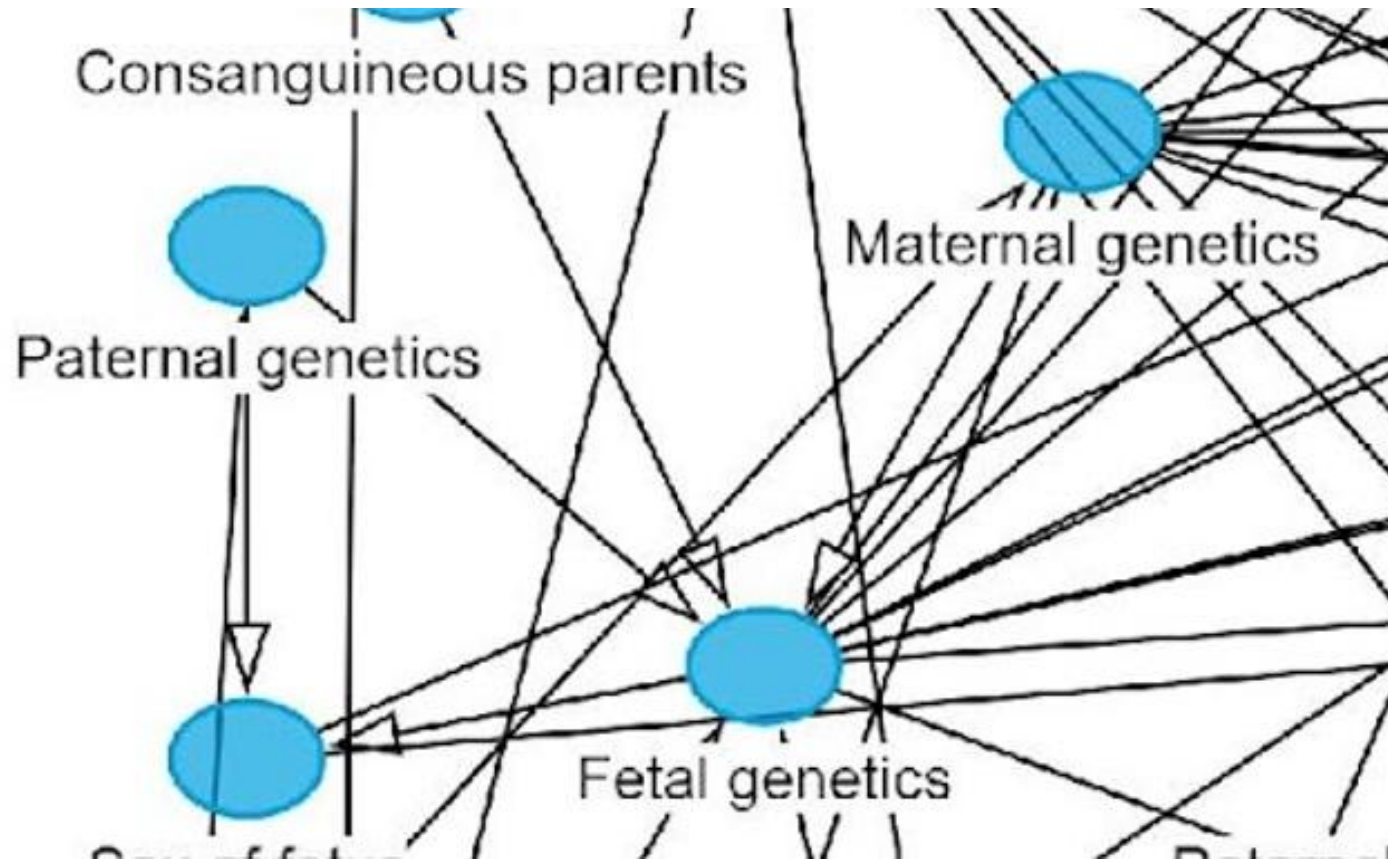


- Prenatal
- Perinatal
- Neonatal

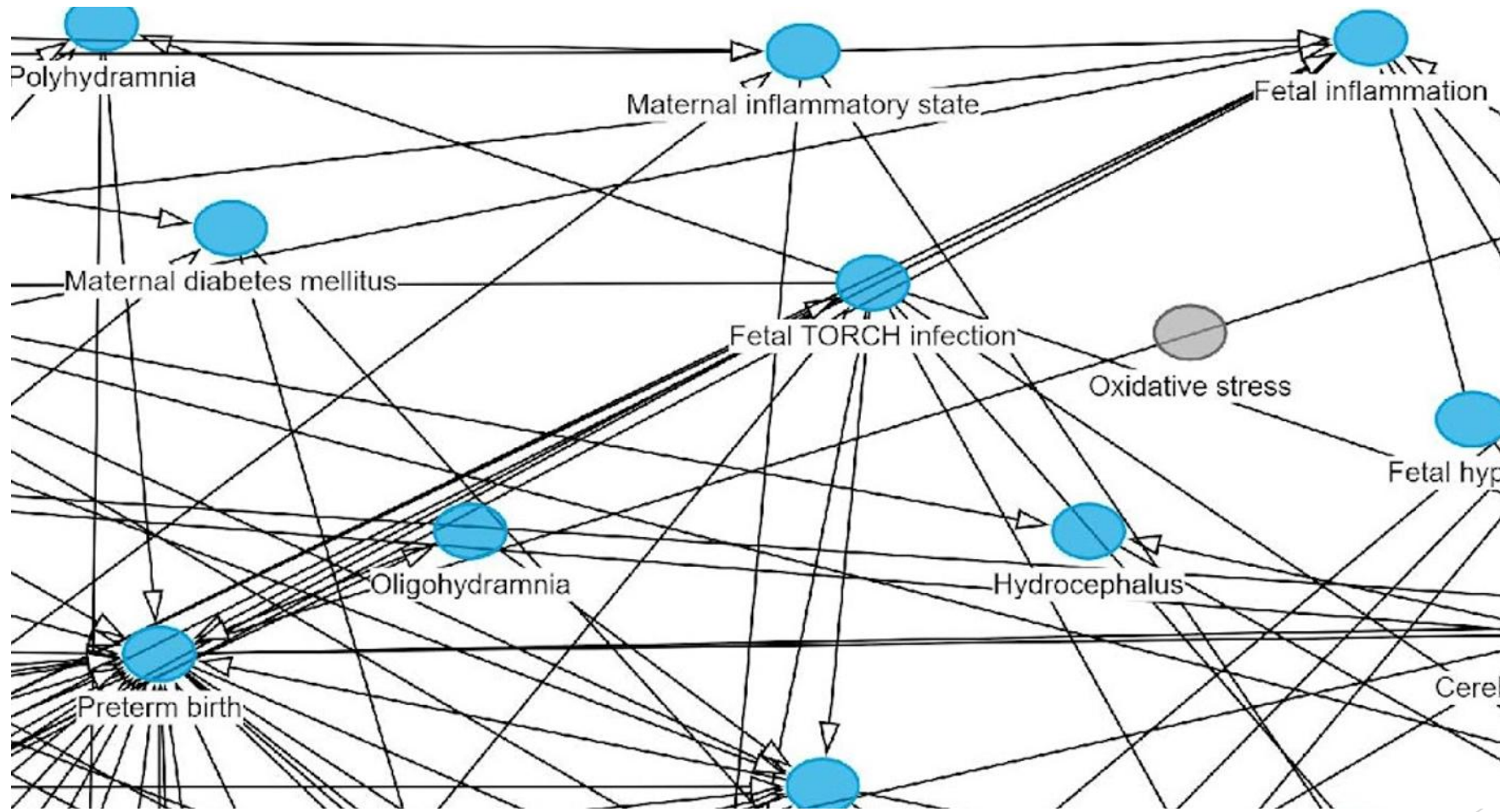
Tidig version pre/peri/neonatal CP-DAG 87 nodes 236 links



Genetik - ökande kunskap

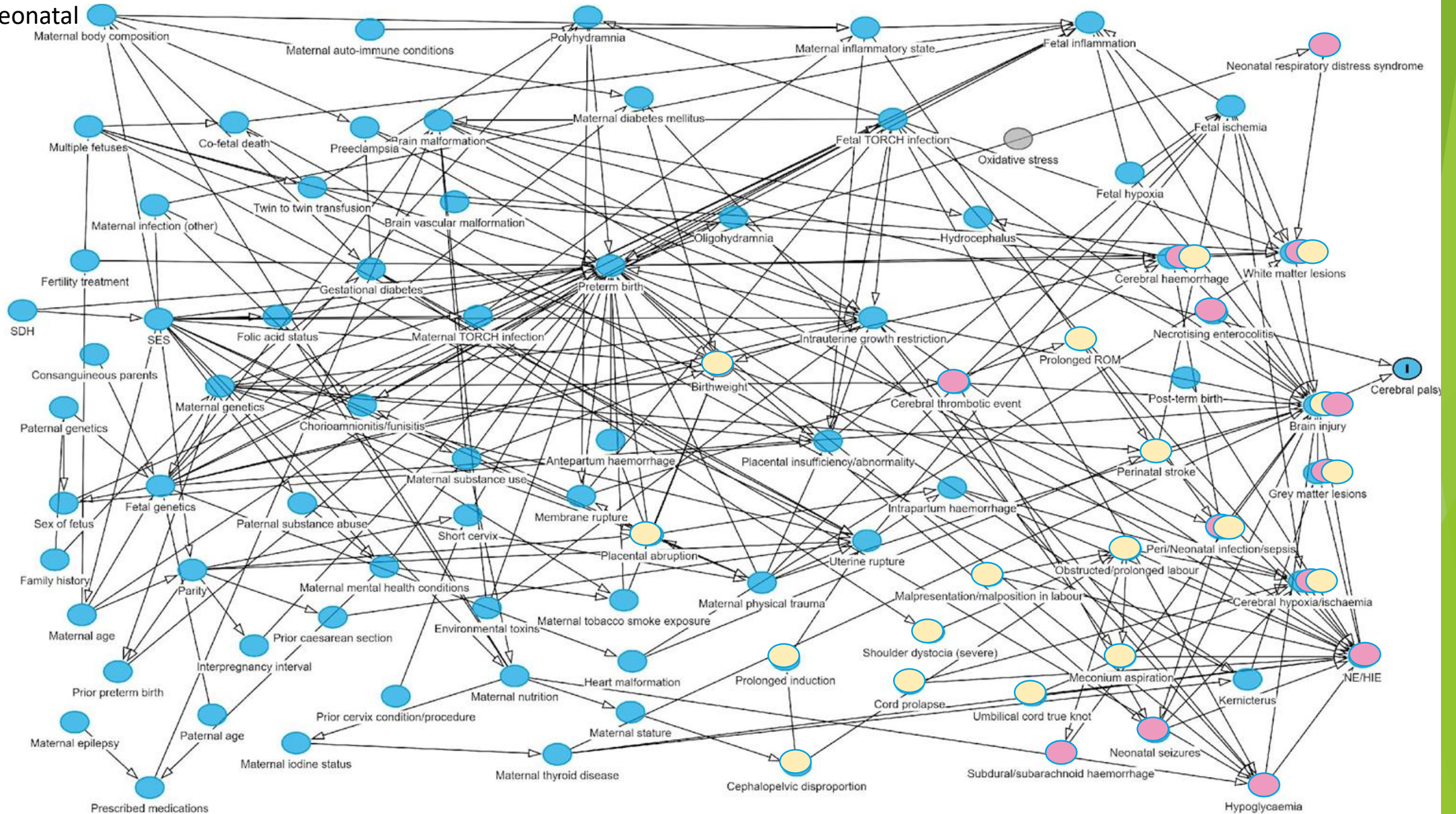


Inflammation, infektion hos moder och/eller foster



Tidig version

pre/peri/neonatal CP-DAG 87 nodes 236 links



Möjligheter till prevention

Kylbehandling för fullgångna barn med neonatal encefalopati

Effekt på fr.a. dyskinetisk och bilateral spastisk CP (GMFCS, MR, cognition)

Magnesiumsulfat vid förtida värkarbete för att skydda barnets hjärna

Effekt på CP-prevalens

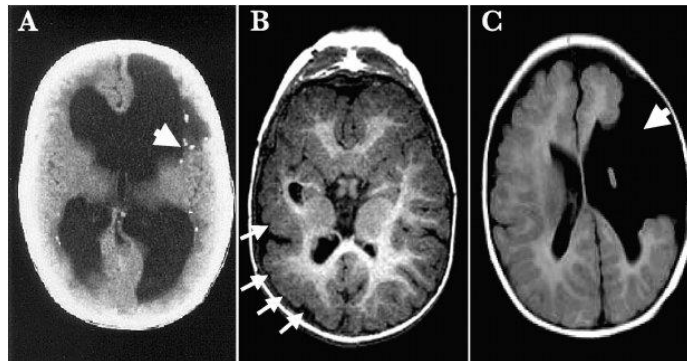
CMV infektion (bidrar med 1.5% of CP)

I neonatal screening finns CMV hos 9.6% of children med CP, och 0.6% i populationen

Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy

William D Rawlinson, Suresh B Boppana, Karen B Fowler, David W Kimberlin, Tiziana Lazzarotto, Sophie Alain, Kate Daly, Sara Doutré, Laura Gibson, Michelle L Giles, Janelle Greenlee, Stuart T Hamilton, Gail J Harrison, Lisa Hui, Cheryl A Jones, Pamela Palasanthiran, Mark R Schleiss, Antonia W Shand, Wendy J van Zuylen

Congenital cytomegalovirus is the most frequent, yet under-recognised, infectious cause of newborn malformation in *Lancet Infect Dis* 2017



THE JOURNAL OF PEDIATRICS • www.jpeds.com

ORIGINAL
ARTICLES

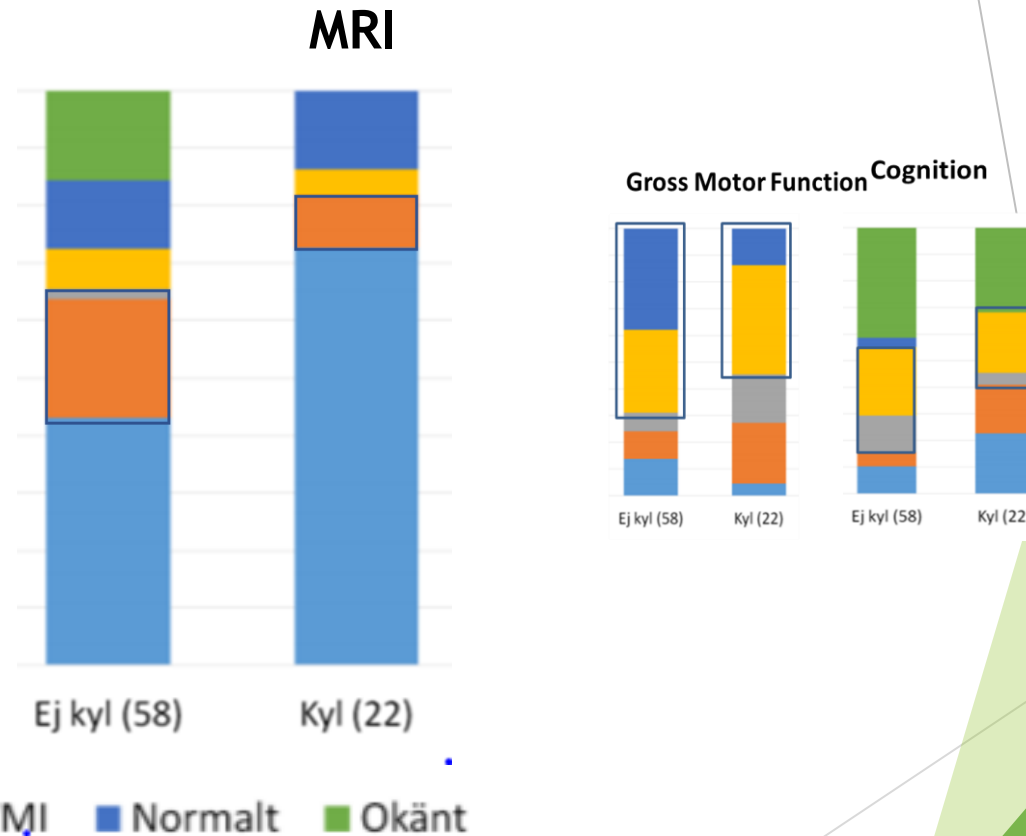
Congenital Cytomegalovirus among Children with Cerebral Palsy

Hayley Smithers-Sheedy, PhD^{1,2,3}, Camille Raynes-Greenow, PhD⁴, Nadia Badawi, PhD^{2,3}, Marian A. Fernandez, PhD^{1,2,*}, Alison Kesson, PhD^{1,2}, Sarah McIntyre, PhD^{3,5}, Kin-Chuen Leung, PhD², and Cheryl A. Jones, PhD^{1,2}

Objectives To determine the proportion of children with cerebral palsy (CP) and cytomegalovirus (CMV) DNA detected retrospectively in their newborn screening cards (NBSC), to compare the proportion of children with CMV DNA in their NBSC across spastic subtypes of CP, and to compare the sex and other characteristics of children with CP and CMV detected on their NBSC with those in whom CMV DNA was not detected.

CPUP Svenskt kvalitetsregister för cerebral pares

Svår asfyxia ± cooling
Effekt av intervention



Kylbehandling

...ur Svenska neonatalvårdsregistrets årsrapport 2024

- ▶ Antalet barn som erhållit neonatal kylbehandling och som skrevs ut levande 2018-2022 var som högst 2021 (109 barn). Antalet kylbehandlingar bland överlevande barn varierade mellan storregioner från omkring 10 till 25 per år.
- ▶ Andel neonatalt kylbehandlade barn som vid **2 årsuppföljningen** (nationell statistik):
 - ▶ var inskrivna barnhabiliteringen: 20%
 - ▶ diagnosticerats med cerebral pares (CP): 13%
 - ▶ hade grav synnedsättning: 0,3%
 - ▶ hade grav hörselnedsättning: 0%

Magnesiumsulfat som neuroprotektion

- ▶ Infördes nationellt i Sverige i februari 2020
- ▶ Ges till den gravida kvinnan vid hotande förtidsbörd före 32 veckors graviditet för att minska risken för CP och andra neurologiska komplikationer
- ▶ Studie för att utvärdera effekten (jämförelse med historisk kohort)
 - ▶ Internationellt använt länge, rutin i USA, Australien och England, och rekommenderas av WHO.

”Magnesium may reduce vascular instability, prevent hypoxic damage, and mitigate cytokine or excitatory amino acid damage, all of which threaten the vulnerable preterm brain”.

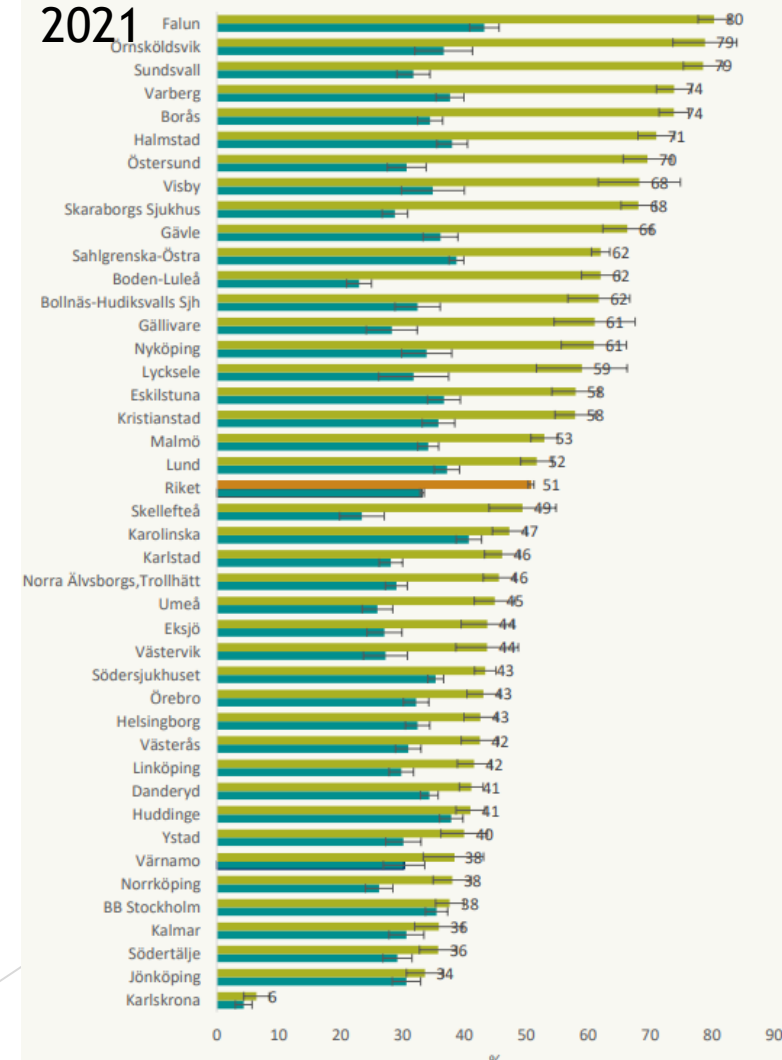
Rouse et al. 2008

Nya rekommendationer och debatt om igångsättning

- ▶ Danmark: sedan 2009 rekommendation att inducera förlossning <42 veckor.
- ▶ Sverige: Randomiserad kontrollerad studie (igångsättning vecka 41 eller avvakta till v. 42) fick avbrytas 2019 då sex barn i kontrollgruppen dött före förlossningen eller strax efter.
- ▶ Delar av Sverige har infört igångsättning innan överburenhet.
- ▶ 2020-21 Drygt 50% av alla som passerat vecka 41 har satts igång (tidigare 30-35%)
- ▶ Färre barn dör efter vecka 42.

NPO Kvinnosjukdomar och förlossning (och WHO): Alla kvinnor bör ha fött eller vara i värkarbete innan vecka 42+0

Ur Graviditetsregistrets årsrapport 2021



Postneonatal CP

Skada som inträffar efter första månaden till 2 års ålder

► Surveillance of Cerebral Palsy in Europe har skapat en ny klassifikation för orsaker till postneonatal CP

- Infektioner
- Trauma
- Medicinska eller kirurgiska händelser
- Cerebrovaskulär händelse
- Annan anoxi
- Övrigt



Classification of primary causes of post-neonatal cerebral palsy	
A Infections	
A1	Encephalitis (all origins, except autoimmune origin) and/or meningitis (bacterial, viral, fungal, ...)
A2	Severe sepsis, septicaemia, or septic shock
A3	Other infections and consequences (Reye's syndrome, gastroenteritis with severe dehydration, respiratory infections, varicella, malaria, encephalopathies with [suspected] infectious origin, ...)
B Head Injury	
B1	Road traffic accident
B2	Other accidental injury
B3	Non-accidental injury
B4	Unspecified
C Brain injury related to surgery or other medical interventions	
C1	Cardiac
C2	Brain
C3	Other organs
C4	Unspecified
D Cerebrovascular Accident non-traumatic (including ischaemic, haemorrhagic or unspecified CVA)	
E Anoxic brain damaging event of other origin	
E1	Near-miss sudden infant death syndrome
E2	Near-drowning
E3	Respiratory distress syndrome of non-infectious origin (traumatic or related to foreign body in respiratory tract etc. ...)
E4	Cardiac arrest and heart infarction
E5	Anoxic of other origin or without precision (Co inhalation, hypoglycaemic coma, electrocution...)
F Miscellaneous	
F1	Status epilepticus, convulsions
F2	Others

Det finns mycket vi inte vet ännu...



Tidig upptäckt av CP?

- Tecken på CP kan upptäckas redan före 5 månaders ålder med standardiserade metoder

JAMA Pediatrics | Review

Early, Accurate Diagnosis and Early Intervention in Cerebral Palsy Advances in Diagnosis and Treatment

Iona Novak, PhD; Cathy Morgan, PhD; Lars Adde, PhD; James Blackman, PhD; Roslyn N. Boyd, PhD; Janice Brunstrom-Hernandez, MD; Giovanni Cioni, MD; Diane Damiano, PhD; Johanna Darrah, PhD; Ann-Christin Eliasson, PhD; Linda S. de Vries, PhD; Christa Einspieler, PhD; Michael Fahey, PhD; Darcy Fehlings, PhD; Donna M. Ferriero, MD; Linda Fetters, PhD; Simona Fiori, PhD; Hans Forssberg, PhD; Andrew M. Gordon, PhD; Susan Greaves, PhD; Andrea Guzzetta, PhD; Mijna Hadders-Algra, PhD; Regina Harbourne, PhD; Angelina Kakooza-Mwesige, PhD; Petra Karlsson, PhD; Lena Krumlinde-Sundholm, PhD; Beatrice Latal, MD; Alison Loughran-Fowlds, PhD; Nathalie Maitre, PhD; Sarah McIntyre, PhD; Garey Noritz, MD; Lindsay Pennington, PhD; Domenico M. Romeo, PhD; Roberta Shepherd, PhD; Alicia J. Spittle, PhD; Marelle Thornton, DipEd; Jane Valentine, MRCP; Karen Walker, PhD; Robert White, MBA; Nadia Badawi, PhD



Info →

Making a 3 minute video of your baby

Your baby should be:

- Lying on his/her back
- Awake and moving
- Happy (not crying)
- Wearing singlet and nappy only

Tips

- Take out dummy
- Take away toys
- Try not to get your baby's attention
- Keep hands and feet in view