

© Cuzneț Ludmila<sup>1,2</sup>, Hadjiu Svetlana<sup>1,2</sup>, Călcii Cornelia<sup>1,2</sup>, Feghiu Ludmila<sup>1,3</sup>, Lupușor Nadejda<sup>1</sup>, Grîu Corina<sup>1</sup>, Tihai Olga<sup>1</sup>, Racoviță Stela<sup>1</sup>, Sprîncean Mariana<sup>1,2</sup>, Revenco Ninel<sup>1,2</sup>

CUZNEȚ LUDMILA, HADJIU SVETLANA, CĂLCÎI CORNELIA, FEGHIU LUDMILA,  
LUPUȘOR NADEJDA, GRÎU CORINA, TIHAI OLGA, RACOVIȚĂ STELA,  
SPRÎNCEAN MARIANA, REVENCO NINEL

## MODIFICĂRI IMAGISTICE ÎN PARALIZIA CEREBRALĂ SPASTICĂ LA COPII

<sup>1</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu",

<sup>2</sup>IMSP Institutul Mamei și Copilului,

<sup>3</sup>Centrul National de Epileptologie, Chisinau, Republica Moldova

### SUMMARY

#### IMAGING CHANGES IN SPASTIC CEREBRAL PARALYSIS IN CHILDREN

**Keywords:** cerebral palsy, imaging, child

**Introduction.** MRI imaging is quite commonly used in the investigation of children with cerebral palsy (PC) to recognize the etiology of this condition. This investigation suggests hope for future therapeutic interventions for children with PC. **The aim is to study** the relationship between spastic PC type and brain imaging aspects.

**Material and methods.** In the years 2018-2020, 78 imaging results of children with spastic PC (age older than 5 years) were analyzed: 28 — tetraplegic PC (PCT), 26 — hemiplegic (PCH), 24 — diplegic form (PCD). The imaging results were analyzed by a trained specialist.

**Results.** Structural brain abnormalities relevant to spastic PC types were detected in 72 (92.3% [II 99.19-95.61],  $p = 0.01$ ) children. In the PCT, changes were detected in all children. In those with PCD — at 22 (91.7% [II 97.34-86.06],  $p = 0.05$ ). In PCH — in 25 (96.2% [II 99.97-92.43],  $p = 0.01$ ) cases. Common: ventriculomegaly (55.1%) — in PCT and PCD, cerebral atrophy (53.8%) — in PCT, unilateral porencephalic cerebral cyst (30.8%) — in PCH; bilateral cysts (29.5%) with various locations (cortical — 30.4% in PCT and subcortical — 69.6% in PCD). Other abnormalities: atrophic lesions in the region of the basal ganglia and thalamus (5.1%); diffuse porencephaly (2.6%), periventricular gliotic changes (17.9), etc.

**Conclusions:** Structural brain abnormalities, common PC, are varied, can be detected frequently by advanced imaging techniques and reflect the relationship between the shape of the PC and the characteristic imaging lesions. Early detection of brain abnormalities in children with PC may suggest remote prognosis of the disease and proper management of affected children.

### РЕЗЮМЕ

#### ВИЗУАЛИЗИРУЮЩИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ СПАСТИЧЕСКОМ ЦЕРЕБРАЛЬНОМ ПАРАЛИЧЕ У ДЕТЕЙ

**Ключевые слова:** детский церебральный паралич, визуализация, ребенок

**Цель.** МРТ-визуализация довольно часто используется при обследовании детей с церебральным параличом (ПК) для выявления этиологии этого состояния. Это исследование дает надежду на будущие терапевтические вмешательства для детей с ПК. Цель состоит в том, чтобы изучить взаимосвязь между типом спастического ПК и аспектами визуализации головного мозга.

**Материал и методы.** В 2018-2020 годах были проанализированы 78 результатов визуализации детей со спастическим ПК (возраст старше 5 лет): 28 — тетраплегический ПК (PCT), 26 — гемиплегический (PCH), 24 — диплегическая форма (PCD). Результаты визуализации были проанализированы квалифицированным специалистом.

**Результаты.** Структурные аномалии головного мозга, относящиеся к спастическим типам ПК, были выявлены у 72 (92,3% [II 99,19-95,61],  $p = 0,01$ ) детей. При проведении ПКТ изменения были обнаружены у всех детей. У лиц с ПКД — на 22 (91,7% [II 97,34-86,06],  $p = 0,05$ ). При ПЧ — в 25 (96,2% [II 99,97-92,43],  $p = 0,01$ ) случаях. Распространенные: вентрикуломегалия (55,1%) — при PCT и PCD, церебральная атрофия (53,8%) — при PCT,

односторонняя порэнцефалическая киста головного мозга (30,8%) — при РСН; двусторонние кисты (29,5%) различной локализации (кортикальные — 30,4% при РСТ и подкорковые — 69,6% при РСД). Другие аномалии: атрофические поражения в области базальных ганглиев и таламуса (5,1%); диффузная порэнцефалия (2,6%), перивентрикулярные глиотические изменения (17,9) и др.

**Выводы:** Структурные аномалии головного мозга, распространенный ПК, разнообразны, часто могут быть обнаружены с помощью передовых методов визуализации и отражают взаимосвязь между формой ПК и характерными поражениями визуализации. Раннее выявление аномалий головного мозга у детей с ПК может предполагать отдаленный прогноз заболевания и надлежащее ведение пострадавших детей.

## INTRODUCERE

Imagistica prin RMN este destul de frecvent utilizată în investigația copiilor cu paralizie cerebrală (PC) pentru recunoașterea etiologiei acestei afecțiuni. Această investigație sugerează speranța în viitoarele intervenții terapeutice ale copiilor cu PC. Paralizia cerebrală (PC) este un termen folosit pentru a descrie un spectru larg de dizabilități motorii non-progresive care rezultă din leziunile cerebrale la perioadele prenatale și/sau perinatale de dezvoltare. Este una dintre cele mai frecvente forme de **dizabilitate severă** care apare în copilărie, în special după nașterea prematură [1, 2].

La nivel Mondial ratele de **prevalență** variază între 1,5 și 3,8 (aproximativ 2,1) la 1000 de nașteri raportate în întreaga lume [3]. În plus, pe lângă manifestările motorii, copiii cu PC prezintă frecvent deficiențe cognitive și senzoriale, epilepsie, dificultăți de hrănire, și altele. Cu excepția celor mai ușoare cazuri, PC are un impact substanțial asupra bunăstării familiilor și a costurilor sociale de îngrijire a sănătății [4, 5]. Copiii care la începutul vieții sale prezintă o întârziere în dezvoltarea funcției motorii trebuie să fie evaluați pentru unele fenotipuri clinice caracteristice, pentru a reduce erorile de diagnostic. Imagistica prin RMN este destul de frecvent utilizată în investigația copiilor cu PC pentru recunoașterea etiologiei acestei afecțiuni. Această investigație sugerează speranța

în viitoarele intervenții terapeutice ale copiilor cu PC. Necâtând la faptul, că progresele în domeniul geneticii moleculare au revoluționat, la noi în țară, deseori, este dificil de a efectua unele examinări, astfel, că recunoașterea etiologiei PC poate deveni o problemă. **Scopul** constă în studierea relației dintre tipul PC spastică și aspectele imagistice cerebrale. De a studia relația dintre tipul de PC spastică și aspectele de imagistică prin rezonanță magnetică a creierului (adaptate la clasificarea MRICS).

## MATERIAL ȘI METODE

În anii 2018-2020 au fost analizate 78 rezultate imagistice ale copiilor cu PC spastică (vârsta mai mare de 5 ani): 28 – PC tetraplegică (PCT), 26 – hemiplegică (PCH), 24 – forma diplegică (PCD). Rezultatele imagistice au fost analizate de un specialist pregătit.

## REZULTATE

Au fost depistate anomalii structurale cerebrale relevante pentru tipurile de PC spastică la 72 (92,3% [ÎI 99,19-95,61],  $p = 0,01$ ) copii. În PCT modificările au fost depistate la toți copiii. La cei cu PCD – la 22 (91,7% [ÎI 97,34-86,06],  $p = 0,05$ ). În PCH – în 25 (96,2% [ÎI 99,97-92,43],  $p = 0,01$ ) cazuri. Frecvent: ventriculomegalie (55,1%) – în PCT și PCD, atrofie cerebrală (53,8%)

Tipul anomaliei structurale cerebrale	%	Tipul PC
Ventriculomegalie	55,1%	PCT și PCD
Atrofie cerebrală	53,8%	PCT
Chist cerebral porencefalic unilateral	30,8%	PCH
Chisturi atrofice bilaterale cu diferite localizări	29,5%	PCT
1. → corticale	30,4%	PCD
subcorticale	69,6%	
Alte anomalii:	5,1%	PCT și PCD
1. → leziuni atrofice în regiunea ganglionilor bazali și talamici	2,6%	
2. → porencefalie difuză	17,9	
modificări gliotice periventriculare		

– în PCT, chist cerebral porencefalic unilateral (30,8%)  
– în PCH; chisturi bilaterale (29,5%) cu diverse localizări (cortical – 30,4% în PCT și subcortical – 69,6% în PCD). Alte anomalii: leziuni atrofice în regiunea ganglionilor bazali și talamică (5,1%); porencefalie difuză (2,6%), modificări gliotice periventriculare (17,9), etc. Imagistica prin RMN cerebrală este destul de frecvent utilizată în investigarea copiilor cu PC. Există beneficii potențiale ale imagisticii pentru îmbunătățirea înțelegerii cauzelor PC.

Această investigație sugerează speranța în viitoarele intervenții terapeutice ale copiilor cu PC.

Academia Americană de Neurologie recomandă ca toate cazurile de PC de origine necunoscută să fie supuse examenului neuroimagic.

Capacitatea RMN de a prezice rezultatele neurodezvoltării și de a îmbunătăți diagnosticul PC a fost demonstrată în diferite studii.

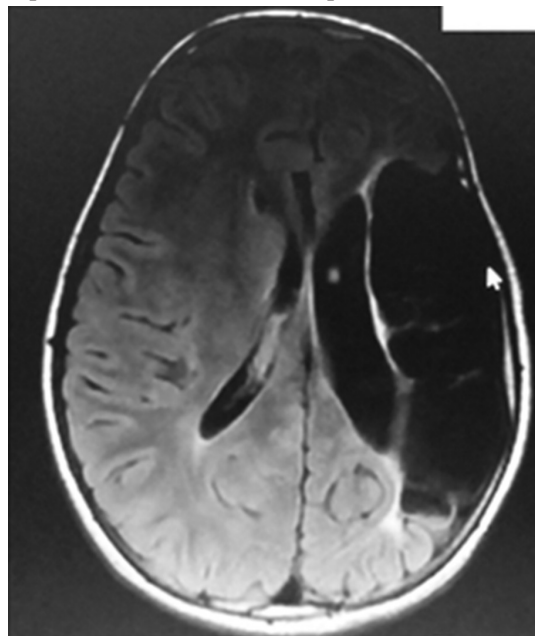
Printre acestea cităm studiul european al PC [5] care a clasificat pacienții în funcție de leziunile cerebrale depistate la RMN cerebral. Autorii au folosit un sistem de clasificare bazat pe presupusa sincronizare și natura insultei care a dus la PC. Studiul a inclus atât etiologii genetice, cât și non-genetice, cum ar fi malformații corticale genetice și leziuni hipoxic-ischemice. Un studiu neuroradiologic a efectuat revizuire retrospectivă a imaginilor neuroimagistice în rândul pacienților pediatrici, care au frecventat Ayder Comprehensive Specialized Hospital în perioada ianuarie 2016 – august 2019, îndeplinind criteriile de studiu. Au fost incluse imaginile prin RMN și CT examinate de un neuroradiolog și/sau neurolog pediatru. Vârsta medie la neuroimagică a fost de 2 ani. Au fost mai mulți bărbați (54,5%) decât femei (45,5%), cu un raport bărbați: femei de 1,2:1.

Majoritatea pacienților au avut RMN (81,8%), spre deosebire de CT (18,2%).

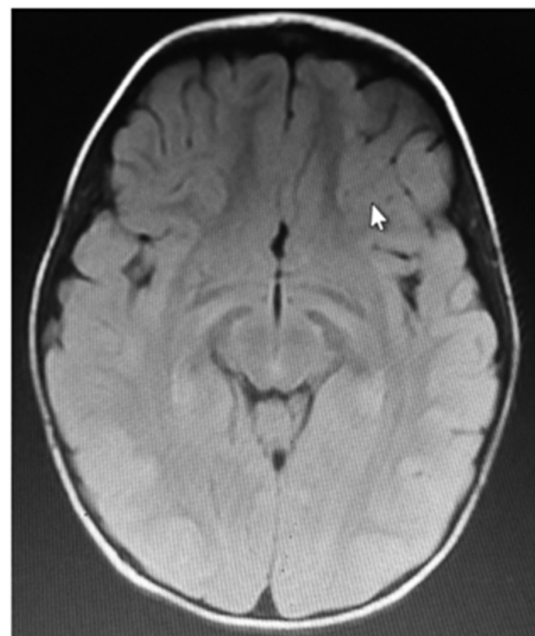
Majoritatea pacienților (69,7%) s-au născut la termen cu tetraplegie spastică (33,3%), considerată a fi principalul tip de PC. 30,3% dintre pacienți au avut studii neuroimagistice normale, în timp ce 69,7% au avut anomalii neuroimagistice. Se cunoaște că majoritatea copiilor cu PC (83%) prezintă constatări neuroradiologice anormale, exprimate prin afectarea substanței albe – cea mai frecventă anomalie întâlnită. Patologiile au fost clasificate în anomalii ale materiei albe, ganglioni bazali și talamus, cortex și lobi, ventricule laterale, chisturi, corp calos și anomalii cerebeloase. Cele mai frecvente anomalii au fost găsite în cortex și lobi observate mai ales la pacienții cu tetraplegie spastică. Acești pacienți au avut, de asemenea, cel mai mare număr de alte anomalii asociate. Anomaliile combinate ale substanței gri și albe sunt mai frecvente la copiii cu hemiplegie. Anomaliile izolate ale substanței albe sunt mai frecvente în spasticitatea bilaterală sau atetoză cu ataxie. Deteriorarea izolată a substanței cenușii este cea mai puțin întâlnită constatare. Aproximativ 10% din PC este atribuibilă malformațiilor cerebrale. 17% din cazurile

de PC nu prezintă nicio anomalie detectabilă prin imagistica RM sau CT convențională.

RMN cerebrală a unui pacient de sex masculin de 13 ani născut la termen cu hemipareză spastică dreaptă, este prezentă atrofie corticală și subcorticală cu spațiu subarahnoidal crescut și hiperintensitate T2 adiacentă; cel mai probabil datorită unui AVC perinatal.



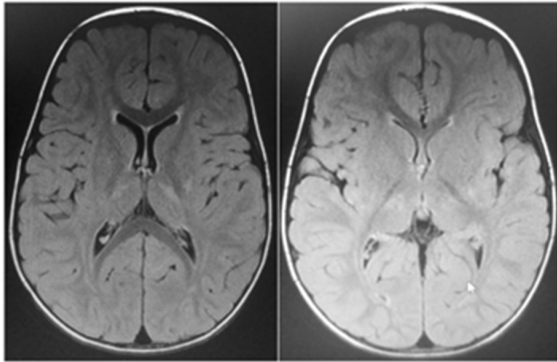
RMN la o pacientă de 3 ani, născută la termen, care prezintă PC coreoatetoidă, prezentând pierderea bilaterală a volumului lobului frontal comparativ cu formațiunile temporo-parietale și occipitale și hiperintensitatea posterioară a ganglionilor bazali bilaterali pe flierul axial T2.



RMN al unui pacient de sex masculin de 3 ani cu formă de PC nespecificată.

Imagini RMN ale unui copil de sex masculin de 3 ani livrat născut la termen care nu a plâns imediat după

naștere. Imagini axiale T2 flair MR care prezintă gangli-  
oni bazali bilaterali și hiperintensități talamice.



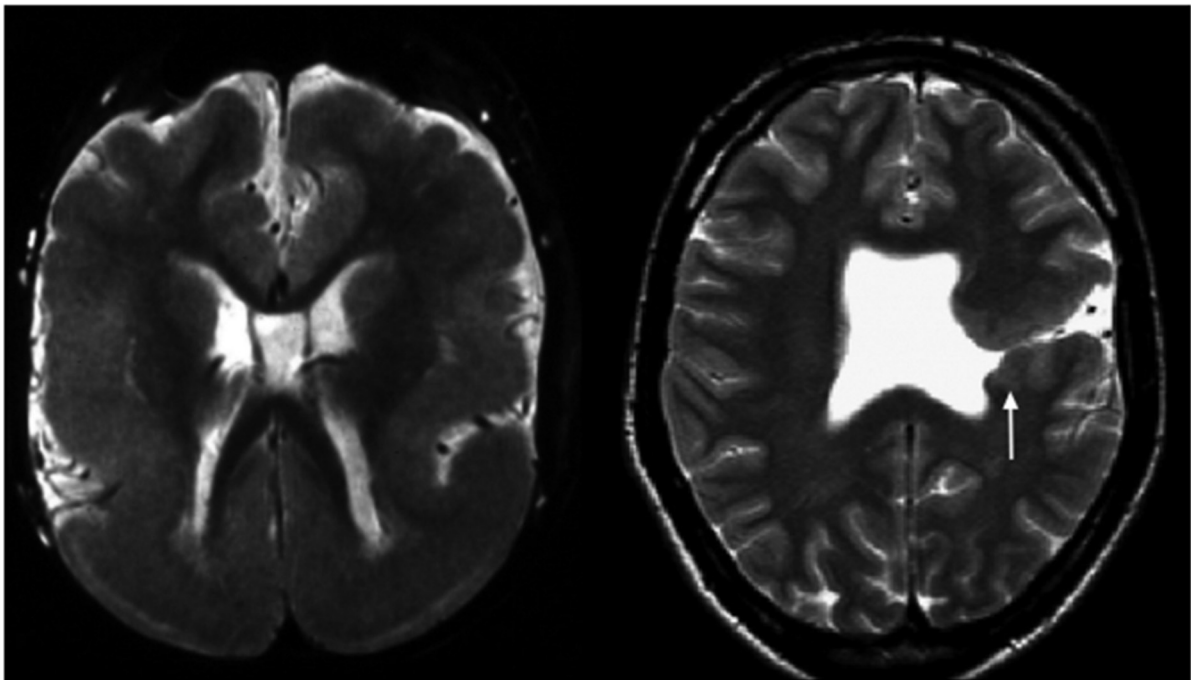
A fost elaborat Sistemul de clasificare MRI (MRICS), dezvoltat în Europa privitor la supravegherea PC. Sunt descrise tiparele tipice ale RMN cerebrală asociate cu sincronizarea specifică a vulnerabilității în diferite zone ale creierului. Clasificarea reprezintă un sistem de clasificare calitativ (tipare de timp diferit) și cantitativ, deoarece sunt introduși parametri precum unilateralitatea sau bilateralitatea, iar pentru anumite tipare — cum ar fi PVL sau leziunile diencefalice —, de asemenea, aspecte ale extinderii leziunii. Au fost incluse exemple și definiții — cum ar fi implicarea unilaterală sau bi-

laterală sau amploarea ușoară versus severă a unei leziuni din PC. Toate exemplele au indicat vârsta copilului, subtipul PC și severitatea conform GMFCS, precum și topografia leziunii și relația acesteia cu subtipul PC.

Aspectul topografiei și al consecințelor funcționale a fost evidențiat într-un capitol specific.

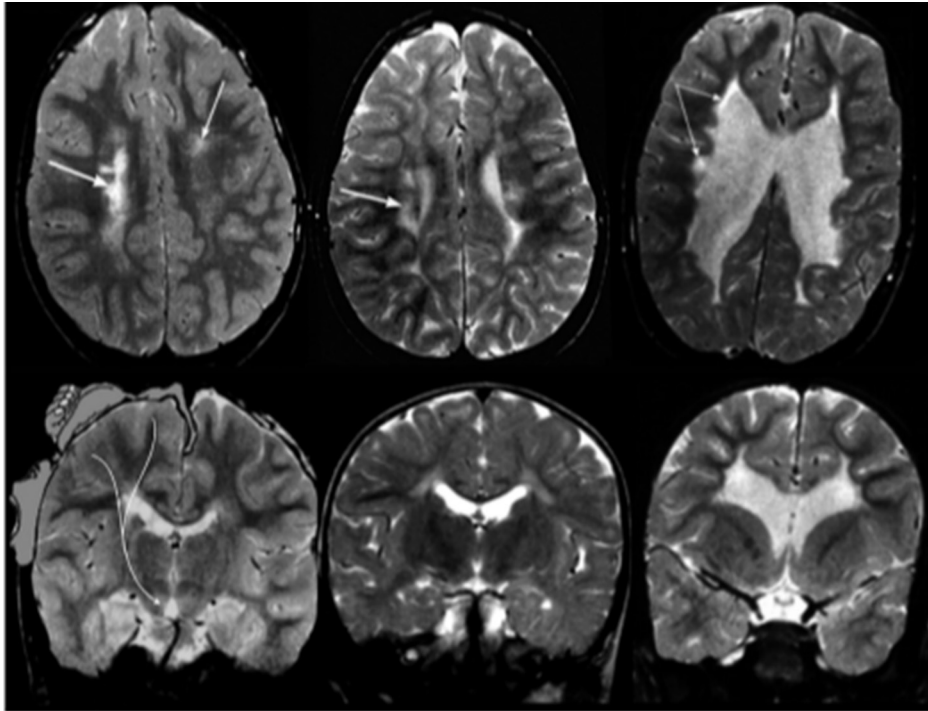
Sunt exemplificate rezultatele RMN în categoriile A, B și C și în ceea ce privește morfologia — funcția. În a doua parte a manualului, rapoartele clare de caz ale copiilor cu PC au integrat RMN în contextul clinic. Scanările RMN au fost grupate în funcție de tiparul principal lezional. Au arătat că leziunile produse de imaturitatea materiei albe (WMDI, inclusiv PVL) au fost cele mai frecvente descoperiri. Urmate de leziuni ale ganglionilor bazali, leziuni corticale / subcorticale. Și de malformații cerebrale, infarcte focale și leziuni diverse. Rezultatele normale ale RMN sugerează necesitatea examinărilor ulterioare.

Grupul de copii cu PC tetraplegie spastică a fost cel mai afectat în toate zonele și practic toți nu puteau merge, fiind cu abilități de comunicare limitate. Copiii cu PC spastică bilaterală (diplegie spastică) sunt deseori capabili să meargă și au careva abilități de comunicare. Copiii cu PC spastică unilaterală (hemiplegie spastică) sunt deseori capabili să meargă și au abilități de comunicare.

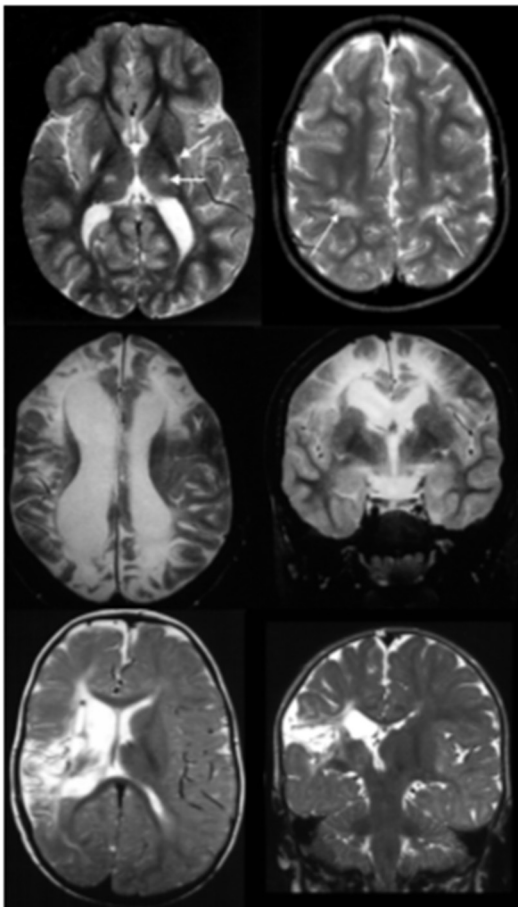


A: Tulburări de dezvoltare. (1) Stânga: **lisencefalie cu cortex larg**, agiric în special în regiunea parietooccipitală (axial T2w; vârsta de 16 ani, PC spastică bilaterală, GMFCS grad V, mutație genică LIS1). (2) Dreapta: **schizencefalie unilaterală pe partea stângă**, o bandă de cortex polimicrogirikă mărginește fanta (săgeată, axială T2w; vârsta de 12 ani, PC spastică unilaterală pe partea dreaptă, GMFCS grad I).

PC — paralizie cerebrală; GMFCS — Sistem brut de clasificare a funcției motorii.



**B: Leziune predominantă a substanței albe.** (1) **Leucomalacia periventriculară** este exemplificată în trei forme diferite de severitate. Stânga: o formă ușoară asimetrică, care implică tractul motor de partea dreaptă, indicată de săgeata mare, în timp ce săgeata mică indică glioză frontală (vârsta de 6 ani, PC spastică unilaterală pe partea stângă, GMFCS nivel I); (2) la mijloc o formă simetrică ușoară, care implică tractul motor de ambele părți, săgeata indică glioză periventriculară (vârsta de 3 ani, PC spastică bilaterală, GMFCS nivel I). (3) Dreapta: o formă severă cu glioză bilaterală, indicată de săgeți, și pierderea țesuturilor (6 ani, PC spastică bilaterală, GMFCS nivel V). Rândul superior arată imagini axiale T2w. Rândul inferior prezintă imagini coronare T2w în domeniul tractelor motorii, ilustrând leziunile în raport cu tractele motorii.



**C: Leziune predominantă a substanței cenușii.** Superior: (1) **Leziuni ale ganglionilor bazali și talamusului:** imaginile axiale T2w ilustrează implicarea nucleelor gri profund pe stânga (talamul medio-lateral, partea posterioară a nucleului lentiformis) asociate cu leziuni cortico-subcorticale suplimentare în regiunea centrală (săgeți, dreapta) (vârsta 7 ani, născut la termen, encefalopatie hipoxico-iscemică, PC diskinetică cu trăsături spastice, GMFCS nivel IV). (2)

La mijloc: **Leziune parasagittală,** imagini T2w în orientare axială (stânga) și coronală (dreapta) care prezintă leziuni cortico-subcorticale în distribuția parasagittală, lobul temporal este relativ ferit (vârsta de 10 ani, născut la termen, encefalopatie hipoxică-iscemică severă, PC spastică bilaterală, GMFCS nivelul V).

(3) **Infarctul arterei cerebrale medii cu defecte ale ganglionilor / talamusului cortico-subcortical și bazal,** indicând stadiul final după distrugerea țesutului, imaginea axială T2w (stânga), imaginea coronariană T2w (dreapta) (vârsta 18 luni, PC spastică unilaterală, nivel GMFCS I).

## CONCLUZII

Anomaliile structurale cerebrale, comune PC, sunt variate, pot fi depistate frecvent prin tehnici avansate de imagistică și reflectă relația dintre forma PC și leziunile imagistice caracteristice. Detectarea precoce a anomaliilor cerebrale la copiii cu PC poate sugera prognosticul la distanță al bolii și managementul corect al copiilor afectați. Studiul nostru a relevat leziuni cerebrale corticale și subcorticale ca fiind cele mai comune caracteristici anatomice observate în imaginile RMN și CT cerebrală ale pacienților cu PC. S-a constatat că tetraplegia spastică a fost cea mai frecventă formă de PC. Anomaliile structurale cerebrale, comune PC, sunt variate, pot fi depistate frecvent prin tehnici avansate de imagistică și reflectă relația dintre forma PC și leziunile imagistice caracteristice. Detectarea precoce a anomaliilor cerebrale la copiii cu PC poate sugera prognosticul la distanță al bolii și managementul corect al copiilor afectați. În viitor, pe măsură ce tehnicile de imagistică mai sofisticate vor fi aplicate în PC, descoperirile morfologice specifice vor putea fi legate de evenimente etiologice sau expuneri, ducând astfel la căi potențiale de prevenire a PC. Toți copiii cu PC ar trebui să aibă o scanare RMN cerebrală pentru a furniza informații cu privire la momentul și amploarea leziunii. Detectarea precoce a anomaliilor cerebrale la copiii cu PC poate sugera prognosticul la distanță al bolii și gestionarea corectă a copiilor afectați.

## BIBLIOGRAFIE

- Sharma N and Dhande R. Study of Magnetic Resonance Imaging (MRI) of Brain in Children with Cerebral Palsy International Journal of Anatomy, Radiology and Surgery. 2017. October, Vol-6(4): RO31-RO38 [Google Scholar]
- Himmelman K, Hagberg G, Beckung E, Hagberg B, Uvebrant P. The changing panorama of cerebral palsy in Sweden IX. Prevalence and origin in the birth-year period 1995-1998. *Acta Paediatr.* 2005;94:287-94. 10.1111/j.1651-2227.2005.tb03071.x [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Bax M, Goldstein M, Rosenbaum P, Leviton A, Paneth N, Dan B, et al. Proposed definition and classification of cerebral palsy, April 2005. *Dev Med Child Neurol*, 47 (2005), pp. 571-576. [PubMed] [Google Scholar]
- Kuban K and Leviton A. Cerebral palsy. *N Engl J Med.* 1994;330:188-95. 10.1056/NEJM199401203300308 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Towsley K, Shevell M, Dagenais L. Population-based study of neuroimaging findings in children with cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2011;15:29-35. 10.1016/j.ejpn.2010.07.005 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Bax M, Tydeman C, Flodmark O. Clinical and MRI Correlates of Cerebral Palsy: The European Cerebral Palsy Study. *JAMA* 2006, 296(13):1602-1608. 10.1001/jama.296.13.1602 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Yokochi K, Aiba K, Kodama M, Fujimoto S. Magnetic resonance imaging in athetotic cerebral palsy children. *Acta Paediatr Scand* 1991, 80(8-9):818 10.1111/j.1651-2227.1991.tb11955.x [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Volpe JJ. *Neurology of the Newborn*. 5th ed Philadelphia, Pa: WB Saunders; 2008. [Google Scholar]
- Boyd RN, Jordan R, Pareezer L et al. Australian Cerebral Palsy Child Study: protocol of a prospective population based study of motor and brain development of preschool aged children with cerebral palsy. *BMC Neurol* 2013;13:57 10.1186/1471-2377-13-57 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Donald KA, Kakooza AM, Wammanda RD, Mallewa M, Samia P, Babakir H, et al. Pediatric Cerebral Palsy in Africa: Where Are We? *Journal of Child Neurology.* 2015;30(8):963-71. 10.1177/0883073814549245 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII Phase 2. The National Academies Press; Washington, D.C.: 2006. Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation and National Research Council. [Google Scholar]
- Brenner D, Elliston C, Hall E, Berdon W. Estimated risks of radiation-induced fatal cancer from pediatric CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2001. February;176(2):289-296. Chodick G, Ronckers CM, Shalev V, Ron E. Excess lifetime cancer mortality risk attributable to radiation exposure from computed tomography examinations in children. *Isr Med Assoc J.* 2007 Aug;9(8):584-587. 10.2214/ajr.176.2.1760289 [CrossRef] [Google Scholar]
- Pearce MS, Salotti JA, Little MP, McHugh K, Lee C, Kim KP et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2012. August 4;380(9840):499-505. 10.1016/S0140-6736(12)60815-0 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Anderson PJ, Treyvaud K, Neil JJ, et al. Associations of Newborn Brain Magnetic Resonance Imaging with Long-Term Neurodevelopmental Impairments in Very Preterm Children. *J Pediatr.* 2017;187:58-65.e1. 10.1016/j.jpeds.2017.04.059 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- de Vries LS, van Haastert IC, Benders MNJL, Groenendaal F. Myth: Cerebral palsy cannot be predicted by neonatal brain imaging. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2011;16(5):279-87 10.1016/j.siny.2011.04.004 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

16. Bearden DR, Monokwane B, Khurana E, Baier J, Baranov E, Westmoreland K, et al. Pediatric Cerebral Palsy in Botswana: Etiology, Outcomes, and Comorbidities. *Pediatr. Neurol.* 2016;59:23–9. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
17. Moifo B, Nguetack S, Zeh O, Obi F, Tambe J, Mah E, et al. Computed tomography findings in cerebral palsy in Yaounde- Cameroon. *J AfrImag Med.* 2013;5(3):134–42. [Google Scholar]
18. O’Callaghan ME, MacLennan AH, Gibson CS, et al. Epidemiologic associations with cerebral palsy. *Obstet Gynecol* 2011;118: 576–82. 10.1097/AOG.0b013e31822ad2dc [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
19. Stanley F, Blair E, Alberman E. *Cerebral palsies: epidemiology and causal pathways.* MacKeith Press; London (United Kingdom) 2000;151. [Google Scholar]
20. Jacquemont S, Coe BP, Hersch M, et al. A higher mutational burden in females supports a “female protective model” in neurodevelopmental disorders. *Am J Hum Genet* 2014;94: 415–25. 10.1016/j.ajhg.2014.02.001 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
21. Aggarwal M, John J, Lakhkar B. MRI in white matter diseases- clinico radiological correlation. *Indian Journal of Radiology and Imaging.* 2002;12(2):43–50. [Google Scholar]
22. Moster D, Lie RT, Markestad T. Long-term medical and social consequences of preterm birth. *N Engl J Med.* 2008;359(3):262–273 10.1056/NEJMoa0706475 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
23. Ejeliogu EU, Ebonyi AO, John C, Yiltok ES and Toma BO. An Evaluation of Risk Factors for Cerebral Palsy in Children in Jos, Nigeria. *BJMMR.* 2017;21(4):1–13. [Google Scholar]
24. Wu YW, Croen LA, Shah SJ, Newman TB, Najjar DV. Cerebral Palsy in a Term Population: Risk Factors and Neuroimaging Findings. *Pediatrics.* 2006;118;690 10.1542/peds.2006-0278 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
25. Ashwal S, Russman BS, Blasco PA, Miller G, Sandler A, Shevell M et al. Practice parameter: diagnostic assessment of the child with cerebral palsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology.* 2004.