

Cerebral parese – hvilken rolle spiller genetikken?

1. reservelæge Gija Rackauskaite, overlæge Thomas Balslev & overlæge Jens Michael Hertz

Viborg Sygehus, Børneafdelingen,
Århus Universitetshospital, Børneafdelingen og Klinisk Genetisk Afdeling

Resumé

Såvel genetiske som miljømæssige faktorer kan øge risikoen for, at et barn får cerebral parese (CP). Hjernemalformationer er en hyppig årsag til CP. Der er lokaliseret gener for lissencefali og schizencefali. Der er ligeledes lokaliseret gener for enkelte, sjældne, familiære former for CP uden hjernemisdannelse. I enkelte studier er det fundet, at faktor V_{Leiden} -mutation er hyppigere blandt børn med CP og porencefali end blandt andre børn, men koagulationsdefektens rolle som risikofaktor for CP er ikke endeligt klarlagt. Dyskinetisk CP med koreoatetose efter *Kernicterus* er et godt eksempel på, at CP kan forebygges, også når årsagen er genetisk.

Cerebral parese (CP) er en gruppe af permanente, men ikke uforanderlige forstyrrelser af bevægelse og/eller stilling. Forstyrrelserne skyldes en nonprogressiv læsion eller abnormitet opstået i den umodne hjerne og må ikke være episodiske [1]. Denne definition åbner mulighed for, at de kliniske tegn kan ændres pga. hjernens udvikling og modning i barnealderen. CP klassificeres efter typen af motorisk dysfunktion. Spastisk CP, hvor der ses hastighedsafhængig tonusforøgelse og hyperrefleksi, ses hos 85% af patienterne [2, 3]. Dyskinetisk CP kendetegnes af ufrivillige, ukontrollerede bevægelser og deles i dyston CP (hypokinesi og hypertoni) og koreoatetotisk CP (hyperkinesi og hypotoni). Ataktisk CP karakteriseres af dysmetri og manglende koordination. CP kan være ledsaget af epilepsi, kognitive vanskeligheder, synsforstyrrelser og nedsat hørelse. CP kan også ses som led i et mere omfattende syndrom, hvor andre symptomer kan være mere fremtrædende. Forekomsten er 1,2-3,0 pr. 1.000 levendefødte børn [4]. *B & G Hagbergs* undersøgelser fra Vest-sverige viste svingende forekomst siden 1954. Disse svingninger skyldtes ændringer i forekomsten af CP blandt præmature børn, mens forekomsten blandt børn, der var født til tiden, var næsten konstant [5]. I danske registerstudier er der tilsvarende fund [6, 7].

I de seneste år har resultaterne af epidemiologiske og molekylærgenetiske undersøgelser samt undersøgelser inddragende magnetisk resonans (MR)-skanning bidraget med ny, væsentlig viden om årsagerne til CP [4, 8, 9]. På denne baggrund, og med klinikerne som målgruppe, gives der her en oversigt over de genetiske årsager til CP.

Metoder

Oversigten er baseret på en systematisk gennemgang af engelsksprogede artikler og monografier fundet ved litteratursøgning på MEDLINE (søgeord: *cerebral palsy* [MESH] AND *genetics*, *cerebral palsy* [MESH] AND *etiology*) samt Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM) (søgeord: *cerebral palsy, lisse**), samt ved hånd søgning i litteraturlister fra oversigtsartikler.

Ætiologi

Selv om der er talrige årsager til cerebral parese, er det i det enkelte tilfælde ofte ikke muligt at påvise en sikker årsag. Ætiologien kan være genetisk betinget som ved visse syndromer, hvor CP udgør en del af sygdomsbilledet. Der kan også være tale om en blanding af genetiske og miljømæssige faktorer, for eksempel en kombination af genetisk betingede koagulationsforstyrrelser og en abnorm graviditet eller fødsel. I andre situationer er CP udelukkende miljøbetinget.

Det skønnes, at 1-2% af CP-cases er udelukkende genetisk betingede [10].

Årsagerne klassificeres som præ-, peri- og postnatale [2]. En række årsager, risikofaktorer og deres kausale relationer illustreres grafisk i **Figur 1**.

Prænatale årsager

Her findes årsagen til den neurologiske skade før fødselens begyndelse.

Misdannelser af cerebrum

Hjernemisdannelser udgjorde ca. 9% af CP (15% ved gestationsalder (GA) >37 uger) i et svensk registerstudie [5]. I et populationsbaseret australsk studie af moderate og svære CP-tilfælde blev der påvist hjernemisdannelser hos 15,8% [4, 11]. Et MR-studie af børn med spastisk CP viste hjernemisdannelser hos 9,2% (21,3% ved GA >37 uger) [8].

Vær opmærksom på eventuel genetisk årsag til CP ved

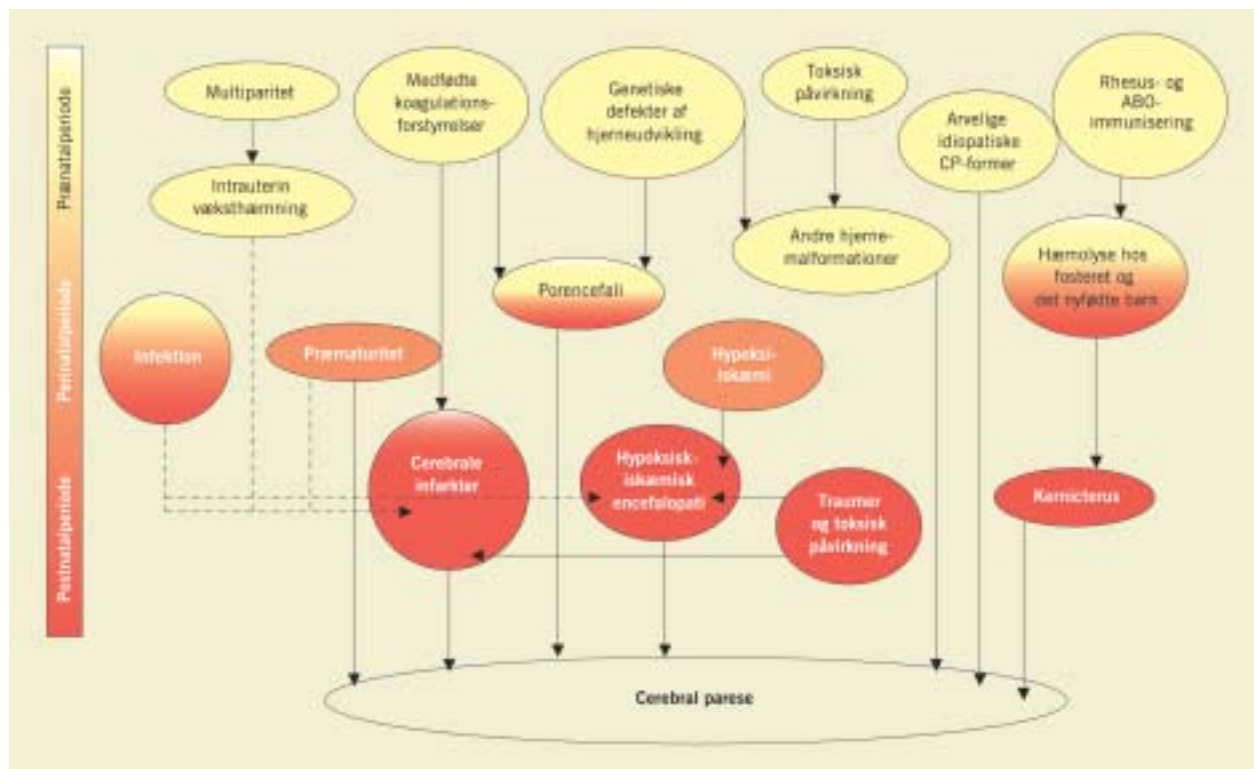
Anamnese og kliniske fund

- Konsangvinitet
- Familiære tilfælde
- Dysmorfe ansigtstræk

Fund ved magnetisk resonans-skanning af cerebrum

- Lissencefali
- Porencefali
- Schizencefali

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL



Figur 1. Begrebskort over årsager til cerebral parese. Fuldt optrukne pile indikerer kendte årsagssammenhænge. Stiplede pile indikerer kendte risikofaktorer, som medfører øget vulnerabilitet. Gul farve markerer prænatale årsager, orange farve perinatale årsager og rød farve postnatale årsager.

De hyppigste hjernemisdannelser ved CP er lissencefali, schizencefali, kortikal heterotopi, polymikrogyri og porencefali. Årsagen til misdannelserne kan være genetisk betingede neuromigrationsdefekter, koagulationsforstyrrelser med iskæmi eller blødning, infektioner eller endnu ukendte faktorer. En række sjældne CP-former med kendt genlokalisering eller formodet genetisk årsag ses i **Tabel 1**.

Ved lissencefali, hvor cortex cerebri er glat og tyk, ses CP, svær udviklingsforsinkelse og epilepsi (**Figur 2**). Vi vil her beskrive de fire lissencefalisyndromer, hvor CP er en tydelig del af det kliniske billede: isoleret lissencefalisyndrom (ILS), Miller-Dieker-syndrom (MDS) samt Norman-Roberts syndrom (NRS) med ledsagende ansigtsdysmorfologi og X-bundet lissencefali (XLIS).

Genet for ILS (*LIS1*) er lokaliseret til 17p13.3 og koder for et protein *platelet activating factor acetylhydrolase, isoform 1B, α -subunit* (PAFAH1B1), som har betydning for en optimal neuronmigration [12].

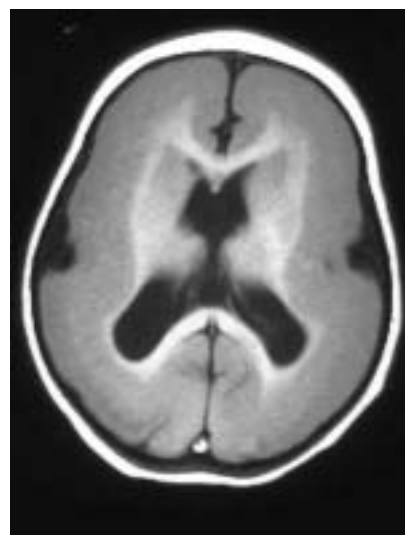
Det er også muligt, at *LIS1* regulerer deling af visse typer umodne neuroner [19]. Patienter med ILS har en deletion omfattende en større eller mindre del af *LIS1*, eller en punktmutation i genet.

Ved MDS er deletionen større [12] og inddrager både *LIS1* og nærliggende gener, som har betydning for normal ansigtsudvikling.

NRS kan være forårsaget af mutationer i *RELN*-genet,

lokaliseret til 7q22 [13]. Klinisk viser det sig med andre ansigts-træk end MDS.

Genet for X-bundet lissencefali (XLIS) er lokaliseret til Xq22.3-q23 [14]. Det koder for et protein, som er nødvendigt for den føtale migration af neuroner [15]. XLIS viser sig hos drenge som lissencefali (ledsages af svær mental retardering og epilepsi) og som subkortikal heterotopi hos piger (relateret til mildere mental retardering og epilepsi). På MR-skanning



Figur 2. Magnetisk resonans-skanningsfund fra et spædbarn med udviklingsforsinkelse og cerebral parese. Billedet viser, at cortex er abnormt glat og tyk: lissencefali.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

ses den subkortikale heterotopi som et tykt bånd af grå substans, adskilt fra neocortex af et bånd med hvid substans. Forandringerne er mest udtalte frontalt ved XLIS og parietalt ved ILS og MDS. Denne forskel kan hjælpe med at differentiere mellem disse typer [20].

Ved mild schizencefali (type I) ses unilateral spastisk CP og partiel epilepsi. Ved svær schizencefali (type II) ses mental retardering, epilepsi, spasticitet og blindhed [9]. På MR-skanning ses en mindre eller større spalte igennem hele hjernebarkens tykkelse, omringet af polymikrogyri. Hos en del patienter med svær schizencefali finder man mutation i et gen, *EMX2*, der har betydning for normal udvikling af cortex cerebri [16].

Andre kendte, arvelige CP-former

Mistanken om, at CP kunne have genetisk årsager, blev rejst efter tidlige epidemiologiske undersøgelser [21, 22]. De symmetriske former af spastisk CP (diplegi og tetraplegi), hvor der ikke kunne påvises andre årsager til CP, optrådte hyppigere familiært end andre former for spastisk CP [21]. Gentagelsesrisikoen var ca. en ud af ni.

Et locus for en autosomal recessiv arvelig symmetrisk form af CP blev i en undersøgelse fra 1999 af otte beslægtede familier fra Pakistan kortlagt til 2q24-25 [17]. Afficerede familiedlemmer havde diplegi eller tetraplegi, mere eller mindre forsinket udvikling og var mikrocefale. De kliniske manifestationer syntes ikke at være specifikke, idet man ikke ud fra kliniske undersøgelser kunne skelne mellem patienter med og uden koblingsrelation til 2q24-25. Patienter med en kendt perinatal årsag eller kendte underliggende diagnoser blev udelukket fra studiet.

Dyskinetisk CP blev tidligere forbundet med en gentagelsesrisiko på 10% hos søskende [23], uanset om der havde været hypoksi under fødslen eller ej. Man formodede, at den høje gentagelsesrisiko skyldtes endnu ukendte genetiske faktorer. Resultaterne af to nye australske studier tyder dog på, at gentagelsesrisikoen for dyskinetisk CP ikke er større end for CP generelt [24]. Ved at inkludere data fra fem andre populationsbaserede studier fandt forfatterne kun en gentagelsesrisiko

på 1,6% for dyskinetisk CP, hvilket er tæt på den generelle gentagelsesrisiko på 1% ved CP.

Gentagelsesrisikoen ved ataktisk CP er tidligere fundet at være 12% [22]. Et locus for ataktisk CP er kortlagt til 9p12-q12 i en indgift pakistansk familie [18]. Blandt to afficerede søskende par havde tre patienter ataksi, mens den fjerde havde både ataksi og spastisk diplegi. Der var ingen tegn på progression. Alle børn havde normal intelligens. Genet kendes endnu ikke.

Koagulationsforstyrrelser

Selv om visse koagulationsdefekter (antitrombin III-deficit, protein C-deficit, protein S-deficit, resistens mod aktiveret protein C) er arvelige, er deres rolle i patogenesen af CP fortsat uklar. Her skal refereres en deskriptiv, ikkepopulation-baseret undersøgelse [25] og en populationsbaseret undersøgelse af CP og arvelige koagulationsforstyrrelser [26].

Debus et al [25] fandt genetisk betingede risikofaktorer til trombofili hos 16 ud af 24 patienter med porencefali. Ud af de 24 havde 18 CP (to havde tetraplegi og 16 hemiplegi) og heraf var fire børn faktor V_{Leiden} (FV_{Leiden})-heterozygote, fem havde protein C-deficit, tre havde forhøjet lipoprotein (Lp) og et havde protein S-deficit. To CP-børn havde to risikofaktorer (FV_{Leiden} og Lp respektive FV_{Leiden} og protein S-deficit). Personer med FV_{Leiden} adskiller sig fra personer med normal faktor V ved at have resistens for protein C og øget risiko for venøse tromboser.

Ovennævnte arvelige koagulationsdefekter er hyppigt forekommende blandt raske personer, f.eks. har FV_{Leiden}-heterozygoti en prævalens på 6,6% hos danske nyfødte børn [27] og 3,5% hos raske voksne englændere [28]. Det er betydelig mindre end de 22%, der er fundet hos CP-børn i *Debus* studie. Derfor kan FV_{Leiden} mistænkes for at være en risikofaktor for CP med porencefali.

I en engelsk populationsbaseret undersøgelse [26] kunne man ikke finde en signifikant relation mellem trombofili og CP. Der var dog en tendens til hyppigere FV_{Leiden}-mutation hos CP-børn end hos hele populationen (7,4% versus 3,4%). Materialet muliggjorde dog ikke en vurdering af, om pa-

Tabel 1. Cerebral parese (CP)-former, hvor genets lokalisering er fundet, eller hvor der er rapporteret om familiære tilfælde.

| CP-type og sygdomsnavn | OMIM | Genlokalisering | Genets navn | Reference |
|---|---------|-----------------|-----------------|--|
| <i>Spastisk CP</i> | | | | |
| Isoleret lissencefali-syndrom | #601545 | 17p13.3 | <i>PAFAH1B1</i> | <i>Cardoso et al</i> , 2000 [12] |
| Norman-Roberts syndrom | #257320 | 7q22 | <i>RELN</i> | <i>Hong et al</i> , 2000 [13] |
| X-bundet lissencefali | #300067 | Xq22.3-q23 | <i>DCX</i> | <i>Des Portes et al</i> , <i>Gleeson et al</i> , 1998 [14, 15] |
| Schizencefali | #269160 | 10q26.1 | <i>EMX2</i> | <i>Faiella et al</i> , 1997 [16] |
| Autosom recessiv-symmetrisk spastisk CP | *603513 | 2q24-25 | Ukendt | <i>McHale et al</i> , 1999 [17] |
| <i>Ataktisk CP</i> | *605388 | 9p12-q12 | Ukendt | <i>McHale et al</i> , 2000 [18] |

OMIM = Online Mendelian Inheritance in Man.

*) = Fænotypen bestemmes af genet fra et bestemt locus.

#) = Fænotypen kan skyldes mutationer i et af to eller flere gener.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

tienter med porencefali havde øget forekomst af FV_{Leiden}-mutation.

Nelson *et al* [29] kunne i et retrospektivt studie påvise koagulationsforstyrrelse hos 20 ud af 31 børn med CP. Der var tale om antifosfolipidantistoffer (hos fire CP-børn mod ingen i kontrolgruppen), forhøjet koncentration af FV_{Leiden}-mutationsprodukt (otte mod et), forhøjet protein C-antigen (11 mod et) og protein S (syv mod ingen). Hos de 12 børn med CP, som havde antifosfolipidantistoffer eller mindst to andre abnorme koagulationsfaktorer, var placenta infarkter, intrauterin væksthæmning, 5 min Apgar score <6, ventilation på fødestuen og neonatale kramper hyppigere forekommende end hos andre børn med CP. Fundene peger i retning af, at autoimmune forstyrrelser og koagulationsforstyrrelser kan forårsage perinatal hjerneskade eller i det mindste være medvirkende årsag til, at en skade opstår.

Cerebrale infarkter og blødninger findes hos en væsentlig del af både præ-, peri- og postnatale CP-patienter: Sugimoto *et al* [30] har fundet cerebrale infarkter eller intrakranial blødning hos 24% og periventrikulær hyperintensitet hos 18,6% i en gruppe af 70 børn med CP.

Forfatterne fandt i alt billedmæssige tegn på vaskulær genese hos 43% af CP-patienterne. Disse resultater bør dog vurderes med forbehold, idet studiet ikke var populationsbaseret og kun inddrog patienter, som havde fået foretaget MR-skanning af hjernen.

Perinatale årsager

Den perinatale periode starter ved fødsels begyndelse og slutter med syvende levedøgn.

Præmaturitet og infektion

For tidlig fødsel er en kendt risikofaktor for CP. Derfor vil genetiske faktorer, som øger risikoen for præmatur fødsel, også kunne øge risikoen for CP. Årsagssammenhængen er dog ikke velbelyst.

I en case-kontrol-undersøgelse har man fundet relation mellem en polymorfi i TNF- α -genets promotor og præmatur membranruptur samt efterfølgende præmatur fødsel [31]. Der kendes to forskellige alleler i position -308 i promotoren. Den sjældent forekommende af disse er relateret til forstærket inflammatorisk respons [32]. Undersøgelsen viste øget forekomst af det sjældne allel hos kvinder, som fødte for tidligt pga. præmatur membranruptur ($p=0,008$, odds-ratio 3,18 (1,33-7,83 95%)), men ikke ved præterm fødsel generelt. Da præmatur fødsel, især i kombination med langvarig vandafgang og infektion [33], er relateret til øget CP-risiko, kan fundet af risikomarkører for præmatur fødsel måske medvirke til en mere målrettet forebyggelse af både præmaturitet og efterfølgende CP.

Asfyksi

Der foreligger nu en international konsensus [34] om krite-

rierne for, hvornår akut intrapartum hypoksi er årsag til CP. Det er kun tilfældet i 6-14% af CP-tilfældene [35, 36].

Børn med medfødte CP-former kan vise tegn på hypoksi under fødslen. Dette kan gøre klarlægningen af årsagssammenhængen vanskeligere.

Hyperbilirubinæmi og koreoatetotisk CP

Tidligere var *Kernicterus* den hyppigste årsag til koreoatetotisk CP og udgjorde 15-20% af alle CP-tilfælde i 1940-1950 i Sverige [2]. I industrialiserede lande forårsager *Kernicterus* nu kun enkelte CP-tilfælde (et ud af 277 i en svensk CP-registeropgørelse fra årgang 1991-1994 [5]). Problemet formodes at være større i ulande.

Forebyggelse af CP ved profylakse og effektiv behandling af rhesus- og AB0-immunisering er gode eksempler på, at hjerneskade af genetisk årsag kan forebygges. Fototerapi og udskiftningstransfusion er begge effektive behandlinger, men det største fald i antallet af koreoatetotisk CP er kommet, efter at forebyggelse med Anti-D-globulin til kvinder blev indført [4].

Postnatale årsager

De arvelige faktorer, som f.eks. koagulopati, kan bevirke hjerneskade i tidlig barnealder, men der findes kun få studier på området. Cerebrovaskulære årsager (både spontane og postoperative) udgør 16,5% af postnatal CP i et vestaustralsk registerstudie (121 børn, årgange 1980-1992) [4].

Perspektiver

Cerebral pareses ætiologi er særdeles kompleks og fortsat delvist uafklaret. Kun for enkelte tilstande med hjernemalformationer kendes de molekylærgenetiske mekanismer, som fører til CP. Når man står med den enkelte patient med CP, er MR-skanning af hjernen fortsat den væsentligste undersøgelse, fordi den ofte vil kunne afklare hjerneskadens karakter, omfang og tidspunkt for dens opståen. MR-skanning vil desuden kunne give et fingerpeg i retning af, om hjerneskaden er genetisk betinget eller har andre årsager.

Systematisk registrering af CP-patienter giver mulighed for ny forskning i årsagsmekanismerne for CP, og i den forbindelse er det glædeligt, at det danske CP-register nu er udvidet til også at omfatte Vestdanmark.

Korrespondance: Gija Rackauskaite, Lille Sct. Mikkelsgade 15, 3. tv, DK-8800 Viborg. E-mail: gija@dadlnet.dk

Antaget: 10. juni 2004

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. SCPE. Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. *Dev med Child Neurol* 2000;42:816-24.
2. Hagberg B, Hagberg G. The origins of cerebral palsy. *Rec Adv Paediatric* 1993;11:67-83.
3. Kavcic A, Perat MV. Prevalence of cerebral palsy in Slovenia: birth years 1981 to 1990. *Dev Med Child Neurol* 1998;40:459-63.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

4. Stanley F, Blair E, Alberman E. Cerebral palsies: epidemiology and causal pathways. Clin Dev Med nr. 151. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
5. Hagberg B, Hagberg G, Beckung E et al. Changing panorama of cerebral palsy in Sweden. VIII. Prevalence and origin in the birth year period 1991-1994. Acta Paediatr 2001;90:271-7.
6. Topp M, Uldall P, Greisen G. Cerebral palsy births in eastern Denmark, 1987-90: implications for neonatal care. Paediatr Perinat Epidemiol 2001;15:271-7.
7. Topp M. Preterm birth and cerebral palsy – a register based study [disp.] København: DIKE, 1997.
8. Okumura A, Kato T, Kuno K et al. MRI findings in patients with spastic cerebral palsy. II: Correlation with type of cerebral palsy. Dev Med Child Neurol 1997;39:369-72.
9. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University, Baltimore, and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine Bethesda, 2000. www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/ Marts 2004.
10. Hughes I, Newton R. Genetic aspects of cerebral palsy. Dev Med Child Neurol 1992;34:80-6.
11. Palmer L, Blair E, Petterson B et al. Antenatal antecedents of moderate and severe cerebral palsy. Paediatr Perinat Epidemiol 1995;9:171-84.
12. Cardoso C, Leventer RJ, Matsumoto N et al. The location and type of mutation predict malformation severity in isolated lissencephaly caused by abnormalities within LIS1 gene. Hum Molec Genet 2000;9:3019-28.
13. Hong SE, Shugart YY, Huang DT et al. Autosomal recessive lissencephaly with cerebellar hypoplasia is associated with human RELN mutations. Nat Genet 2000;26:93-6.
14. Des Portes V, Pinard MJ, Smadja D et al. Dominant X linked subcortical laminar heterotopia and lissencephaly syndrome XSCLH/LIS): evidence for the occurrence of mutation in males and mapping of a potential locus in Xq22. J Med Genet 1997;34:177-83.
15. Gleeson JG, Allen KM, Fox JW et al. Doublecortin, a brain specific gene mutated in human X-linked lissencephaly and double cortex syndrome, encodes a putative signaling protein. Cell 1998;92:63-72.
16. Faiella A, Brunelli S, Granata T et al. A number of schizencephaly patients including 2 brothers are heterozygous for germline mutations in the homeobox gene EMX2. Eur J Hum Gen 1997;5:186-90.
17. McHale DP, Mitchell S, Bunday S et al. A gene for autosomal recessive symmetrical spastic cerebral palsy maps to chromosome 2q24-25. Am J Hum Genet 1999;64:526-32.
18. McHale DP, Jackson AP, Campbell DA et al. A gene of ataxic cerebral palsy maps to chromosome 9p12-q12. Europ J Hum Genet 2000;8:267-72.
19. Faulkner NE, Dujardin DJ, Tai CY et al. A role of the lissencephaly gene LIS1 in mitosis and cytoplasmic dynein function. Nature Cell Biology 2000;2:784-91.
20. Dobyns WB, Truwit CL, Ross ME et al. Differences in the gyral pattern distinguish chromosome 17-linked and X-linked lissencephaly. Neurology 1999;53:270-7.
21. Bunday S, Griffiths MI. Recurrence risk in families of children with symmetrical -spasticity. Dev Med Child Neurol 1977;19:179-91.
22. Gustavson KH, Hagberg B, Sanner G. Identical syndromes of cerebral palsy in the same family. Acta Paediatr Scand 1969;58:330-40.
23. Fletcher NA, Marsden CD. Dyskinetic cerebral palsy: a clinical and genetic study. Dev Med Child Neurol 1996;38:873-80.
24. Amor DJ, Craig JE, Delatycki MB et al. Genetic factors in athetoid cerebral palsy. J Child Neurol 2001;11:793-7.
25. Debus O, Koch HG, Kurlemann G et al. Factor V Leiden and genetic defects of thrombophilia in childhood porencephaly. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1998;78:F121-4.
26. Smith RA, Skelton M, Howard M et al. Is thrombophilia a factor in the development of hemiplegic cerebral palsy? Dev Med Child Neurol 2001; 43:724-30.
27. Larsen TB, Lassen JF, Brandslund I et al. The Arg506Gln mutation (FV Leiden) among a cohort of 4188 unselected danish newborns. Thrombosis research 1998;89:211-5.
28. Beauchamp NJ, Daly ME, Hampton KK et al. High prevalence of a mutation in the factor V gene within the UK population: relationship to activated protein C resistance and familial thrombosis. Br J Haematol 1994;88:219-22.
29. Nelson KB, Dambrosia JM, Grether JK et al. Neonatal cytokines and coagulation factors in children with cerebral palsy. Ann Neurol 1998;44:665-74.
30. Sugimoto T, Woo M, Nishida N et al. When do brain abnormalities in cerebral palsy occur? An MRI study. Dev Med Child Neurol 1995;37:285-92.
31. Roberts AK, Monzon-Bordonaba F, Van Deerlin PG et al. Association of polymorphism within the promoter of the tumor necrosis factor a gene with increased risk of preterm premature rupture of fetal membranes. Am J Obstet Gynecol 1999;180:1297-302.
32. Dammann O, Durum SK, Leviton A. Modification of the infection-associated risks of the preterm birth and white matter damage in the preterm newborn by polymorphisms in the TNF-locus? Pathogenesis 1999;13:171-7.
33. Wu YW, Colford JM. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy. JAMA 2000;284:1417-24.
34. MacLennan A. A template for defining a causal relation between acute intrapartum events and cerebral palsy: international consensus statement. BMJ 1999;319:1054-9.
35. Blair E, Stanley F. Intrapartum asphyxia: a rare cause of cerebral palsy. J Pediatr 1988;112:515-9.
36. Nelson KB, Dambrosia JM, Ting T et al. Uncertain value of electronic fetal monitoring in predicting cerebral palsy. N Engl J Med 1996;334: 613-8.