

# 脑性瘫痪的定义、病因机制及治疗最新研究进展

张新恒<sup>1</sup>, 王德强<sup>1</sup>, 毕锋莉<sup>1</sup>, 陈雪<sup>1</sup>, 任爽爽<sup>1</sup>, 刘永禄<sup>1</sup>, 詹焱<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>滨州医学院附属医院, 山东 滨州

<sup>2</sup>滨州医学院烟台附属医院, 山东 烟台

Email: zhanyan2004@sina.com

收稿日期: 2021年2月17日; 录用日期: 2021年3月5日; 发布日期: 2021年3月22日

## 摘要

随着全球医疗卫生水平的不断的提高, 脑性瘫痪的研究不断深入, 在定义、病因机制、治疗等诸多方面出现最新研究, 脑性瘫痪(cerebral palsy, CP)准确的定义是对一类疾病的合理的归纳, 也对其之后的病因机制的研究提供帮助, 更是为治疗指明方向。基于当前先进的研究国内外科进展, 本文综述近年来脑瘫的最新研究进展, 阐述脑性瘫痪的定义、病因机制和治疗的最新研究成果, 期望可以为科研和临床专家们提供帮助。

## 关键词

脑性瘫痪, 病因, 机制, 运动功能障碍, 治疗, 综述

# The Definition, Etiological Mechanism and Treatment of Cerebral Palsy

Xinheng Zhang<sup>1</sup>, Deqiang Wang<sup>1</sup>, Fengli Bi<sup>1</sup>, Xue Chen<sup>1</sup>, Shuangshuang Ren<sup>1</sup>, Yonglu Liu<sup>1</sup>, Yan Zhan<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Binzhou Medical University Hospital, Binzhou Shandong

<sup>2</sup>Yantai Affiliated Hospital of Binzhou Medical University, Yantai Shandong

Email: zhanyan2004@sina.com

Received: Feb. 17<sup>th</sup>, 2021; accepted: Mar. 5<sup>th</sup>, 2021; published: Mar. 22<sup>nd</sup>, 2021

\*通讯作者。

文章引用: 张新恒, 王德强, 毕锋莉, 陈雪, 任爽爽, 刘永禄, 詹焱. 脑性瘫痪的定义、病因机制及治疗最新研究进展[J]. 临床医学进展, 2021, 11(3): 1172-1178. DOI: 10.12677/acm.2021.113169

## Abstract

With the continuous improvement of global medical and health care, the study of cerebral palsy continues to deepen, and the latest research appears in many aspects such as definition, etiological mechanism, and treatment. The accurate definition of cerebral palsy (CP) is a reasonable induction of a type of disease, and it also provides help for the study of its subsequent etiological mechanism, and also points out the direction for treatment. Based on the current advanced research progress at home and abroad, this article reviews the latest research progress of cerebral palsy in recent years, expounds the definition, etiological mechanism and treatment of cerebral palsy the latest research results, hoping to provide help for scientific research and clinical experts.

## Keywords

Cerebral Palsy, Etiology, Mechanism, Motor Dysfunction, Treatment, Review

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

脑性瘫痪(cerebral palsy, CP)是一组永久性的非进行性脑损伤综合症候群, 在全球的发病率为2‰~3.5‰ [1], 在我国脑瘫的发生存在地域差别, 自2010年统计中国十二省市小儿脑瘫调查报告指出1~6岁脑瘫发病率为2.48‰。发病的因素的复杂多样, 主要临床表现其运动功能障碍: 肌肉痉挛、运动和平衡障碍、手部精细运动、髋关节疾患、踝关节问题等; 同时还有伴随并发症: 压疮、骨质疏松症、精神心理问题等症。

## 2. 脑性瘫痪的定义发展历程

### 2.1. 19世纪到20世纪脑瘫定义的历程

自1827年, Cazauvieil [2]最先描述了这种瘫痪的临床症状, 随后Little [3]提出CP定义的雏形, 被后人称为“Little病(Little's disease)”的“痉挛性强直(spastic rigidity)”的概念, 提出基于出生异常和出生时损伤为基础, 造成出生后机械损伤或缺氧损害机制的“脑-脊髓源性”理论; 自此到1897年之间提出的CP概念, 是以“脑-脊髓源性”学说为基础的。到1897年, Freud [4]将这种婴儿期脑源性疾病定义为: 由意外病因的直接作用引起的婴儿期所有脑部疾病的概念, 且发生在胎儿期或出生后, 并影响一个或多个神经系统, 明确了CP是脑源性疾病而不是脊髓源性疾病。

从脑源性理论开始到20世纪, 长达100年的历史过程中, 脑瘫的学者专家们纷纷开展了激烈的探讨, 经过长时间的临床观察不断尝试归纳总结, 这期间1964年Bax [5]、1959年Mac Keith [6]、1992年Mutch [7]等三人提出的概念被称为脑瘫定义发展史上的三大经典定义, 为今后脑瘫的定义划分指明了方向。

### 2.2. 国内外最新脑瘫定义

直到2005年国际专家达成共识[5], 提出脑性瘫痪定义的七个要点: ① 一组永久性障碍; ② 运动和姿势发育; ③ 活动受限; ④ 因胎儿或婴儿大脑发育中的; ⑤ 非进行性障碍所致; ⑥ CP的运动障碍常

伴有感觉、知觉、认知、沟通和行为障碍；⑦ 可伴有癫痫和继发性肌肉骨骼问题等。

在我国所采用的是 2015 年中国脑性瘫痪康复指南[8]提出了结合国际专家的要点且符合我国国情的最新定义，它定义为一组持续存在的中枢性运动和姿势发育障碍、活动受限症候群，这种症候群是由于发育中的胎儿或婴幼儿脑部非进行性损伤所致；脑性瘫痪的运动障碍常伴有感觉、知觉、认知、交流和行为等障碍，以及伴或不伴癫痫、继发性肌肉、骨骼等问题。但是最近，有国外学者 Chabrier 等[9]提出新的认识，他认为脑性瘫痪不是一种诊断，而是一种评估，认为脑性瘫痪是脑功能损伤这类疾病发展过程的一个阶段，他把这类疾病分为早期脑损伤、脑性瘫痪和脑损伤后期，这个观点为促进了 CP 患者康复的积极愿景，并有助于凝聚家庭、专业人员、教育服务和环境机会之间的合作。

### 3. 脑瘫发病机制及病因的最新进展

#### 3.1. 脑瘫的发病机制

缺血缺氧、再灌注损伤及炎症等因素产生级联损伤，造成脑室周围白质软化，使轴突凝固性坏死和少突胶质前体细胞损害[10]。前者与神经功能缺损有关，表现为痉挛性肌张力增高；后者与认知障碍有关[11]。除了脑室周围白质软化，大脑皮层灰质、丘脑和小脑中继核团的相关神经元损伤可能有助于解释受影响儿童遇到的运动、学习、认知和癫痫等异常复杂问题[12]；皮质的损害的可能会造成学习障碍或癫痫[13]；小脑异常具有广泛的潜在临床相关性，涉及到运动障碍、认知障碍、注意力缺陷和社会情感障碍等方面[14]。

#### 3.2. 围产期因素

围产期危险因素更容易造成脑功能损害，当妊娠 23~34 周时，供应脑室周围白质的血管尚未成熟，此时的脑室周围白质在特别容易受到缺氧的损伤；少突胶质前体细胞也在此期开始形成髓鞘，容易受到氧自由基、谷氨酸和炎性细胞因子等因子的攻击[15]。大约 92% 的脑瘫病例是在围产期中产生的[16]，危险因素包括：早产儿、低出生体重、多胎妊娠、母体甲状腺异常、宫内病毒感染、遗传性血栓形成症、胎盘异常、缺氧缺血、抗生素滥用、酸中毒以及多胎妊娠等；约不到 10% 的病例是由产程中缺氧窒息造成[17]。

#### 3.3. 遗传因素

随着对脑瘫研究的深入，有报道称脑瘫出现家族聚集性[18]，专家学者认为由外部环境因素造成的脑瘫患者中，可能潜在着遗传的可能。大约有 30% 的可能是脑瘫患者由某种类型的遗传异常引起的，如：染色体结构异常、拷贝数变异、点突变，越来越多的证据表明，一些基因如：*AP4M1* 基因[19]、*ADD3* 基因[20]、*GADI* 基因突变[21]、*KANK1/KCNC3* 基因缺失[22]、*Olig1* 基因多态性[23]、*Apo E* 易感基因[24] 等参与遗传性脑瘫的发病过程，然而涉及的分子机制的细节仍不清楚。因此，需要更多的研究脑性瘫痪的遗传发病机制，以建立相应的治疗体系。

#### 3.4. 感染及其他因素

若产妇罹患感染、新生儿颅内感染等不同原因造成的感染，最常见的感染源是从下生殖道上升到上生殖道并感染绒毛膜腔和胎膜的感染，可导致诸如畸形、早产、胎儿生长受限、胎膜早破等异常。累积的证据支持宫内感染可导致胎儿血和脑细胞因子水平升高，这通过对少突胶质细胞的毒性作用，导致脑白质损伤和之后脑瘫的发生[25]。羊水、脐血和脑脊液中多种细胞因子、趋化因子、可溶性受体和生长因子与 CP 的发生发展有关[15]。

## 4. 脑瘫运动功能障碍的治疗方法

### 4.1. 一般治疗及综合治疗方法

脑瘫患者的治疗因具体症状而异，需要同家人讨论康复期望值和家庭的支持度，以帮助他们制定现实的目标，分析从运动功能障碍到并发症，并采用多学科专业康复团队模式制定康复治疗方案。同时，家庭和社会也要关注孩子成年后沟通、社交、学习和专业技能的发展，促进患儿可以掌握生活技巧、能够实现自己的价值。

有效的健康干预措施包括接受和承诺疗法、行动观察、双指甲训练、铸造、约束性运动疗法、丰富环境、健身训练、目标导向训练、家庭计划、识字干预、行动训练、口腔感觉运动、口腔感觉运动加电刺激、压力护理、力量训练、任务导向训练、跑步机训练、减重支持、跑步机训练和负重训练。有效的内外科干预措施包括抗惊厥药、双膦酸盐、肉毒杆菌毒素、肉毒杆菌毒素加作业治疗、安定、髋关节监护、鞘内巴氯芬、脊柱侧凸矫正、选择性脊神经后根切断术和脐带血细胞等众多治疗方法。

### 4.2. 痉挛治疗

痉挛的治疗除了控制疼痛和维持功能外，对于预防和纠正痉挛引起的骨关节畸变也很重要，事实证明解除痉挛可以改善运动功能和生活质量[26]。① 通过肌肉注射肉毒杆菌毒素 A (Botulinum toxin A, Botox A) 用于减少痉挛和畸形，改善较为严重的脑瘫儿童的活动能力和疼痛控制；一项荟萃分析[27]表明肌肉注射肉毒杆菌毒素 A 的结果好坏参半，证据质量不高，建议在指南的指导下使用。② 应用全身抗痉挛药物，如巴氯芬(利福瑞)和地西泮(安定)等药物是帮助放松肌肉群的短效药物，适用于较为严重的痉挛型脑瘫患儿，长期服用需要注意其副作用，如：镇静、头晕、神志不清、恶心、降低癫痫阈值和抑制中枢神经系统等[28]。③ 择性背根切断术(Selective dorsal rhizotomy, SDR)可以改善患者脊柱侧弯请跨国，一项 25 年远期观察[29]发现接受 SDR 后 25 年以上的随访中与进行 SDR15 年后的结果相比，没有发现脊髓异常，疼痛程度和残疾的进展，随着这一数据值得鼓舞，但很难确定 SDR 的作用。④ 鞘内注射巴氯芬(Intrathecal Baclofen)是一种通过限制全身用药来减少不良反应的选择，它适用于 GMFCS IV 级或 V 级脑瘫的不能活动儿童，它存在有创和侵入的风险。

### 4.3. 运动功能及平衡功能治疗

专业且具有针对性的运动治疗、作业治疗和理疗等一直是治疗脑瘫儿童和成人运动和平衡问题的基础方法：常规的康复训练：伸展、负重和平衡练习、跑步机使用、耐力训练、悬吊训练、感觉统合训练、电子生物反馈、经颅磁刺激、蜡疗、痉挛仪等康复综合训练。

有研究证实了高频重复经颅磁刺激联合物理治疗更有助于改善脑瘫儿童的运动和平衡功能，比单纯的物理治疗或作业治疗有更好的临床疗效[30]。一项最新的回顾性分析[31]认为脑瘫的运动障碍症状最好通过干细胞治疗纠正异常，其中自体脐带间充质干细胞可能是安全和最有效的治疗方法，但它在治疗其他症状方面并没有显示出任何明显的改善，比如言语缺陷、感觉或认知障碍，或者视觉障碍。

### 4.4. 手部精细运动功能治疗

限制诱导运动疗法(constraint-induced movement therapy, CIMT)和双手强化疗法旨在改善手的功能，在限制诱导运动疗法中，优势手受到限制，以鼓励偏瘫儿童非优势手的发展和使用时。双手强化疗法有相似的目标和任务，但鼓励使用双手。在一项对偏瘫脑瘫儿童的试验中，这两种策略都被证明可以改善功能，并在治疗完成六个月后持续。Kirton 等[32]研究发现强化治疗的基础上加用重复经颅磁刺激(rTMS)或强制诱导运动疗法(CIMT)是否偏瘫儿童的运动功能，经过 6 个月观察，其手功能评分，表明 rTMS 和

CIMT 联合使用可以提高偏瘫型脑瘫儿童治疗后的运动功能。

#### 4.5. 踝关节畸形治疗

马蹄畸形导致脑瘫患者典型的踝关节过度足底屈曲，背屈运动中的小幅度增加可以改善步态。足踝的 ICB 矫形鞋垫的使用，在保护踝关节具有一定的作用。踝关节矫形术可以帮助增加下肢运动和力量，从而改善行走功能和家长满意度[33]。

#### 4.6. 髋关节疾患治疗

髋关节疾患是脑瘫儿童最常见的肌肉骨骼问题之一，大约 36% 的脑瘫儿童患有髋关节疾病，而且随着年龄的增长，痉挛可导致髋关节疼痛和髋关节脱位，因此常规髋关节监测，包括定期检查和 X 光检查[34]；若发现患有髋关节移位者，可以进行髋关节姿势管理，有研究[35]选取 51 名 CP 的儿童，为期两年的髋关节畸形姿势管理随机对照研究计划，得出保守的髋关节畸形姿势管理有助于预防髋关节脱位的自然进展；更为严重者则需要外科手术治疗[36]。

### 5. 脑瘫并发症的处理

#### 5.1. 压疮

预防压疮对于任何活动受限的患者都是必要的，包括脑瘫患者。高危人群更应注意定时更换体位、使用气垫床、轮椅垫等康复护理手段[37]；对于复发或持续的压疮，建议进行伤口清创、补充营养、抗菌敷料等临床治疗措施。

#### 5.2. 骨质疏松

骨质疏松症在脑瘫患者中很常见，可能是由于生长发育不良和营养不良、非负重状态、有限的阳光暴露、晚发型青春期和抗惊厥药物的使用所致。据估计，80% 到 90% 的脑瘫儿童骨密度低，骨折风险增加，最常见的是股骨[38]。

对于 18 岁或 18 岁以上的患者，骨折风险评估工具可以用来确定患者的骨质疏松风险是否需要治疗，对于高风险患者进行 X 射线吸收测量法可以明确骨质疏松症的诊断[38]。骨质疏松症药物治疗可降低非创伤性骨质疏松(non-trauma fracture, NTFx)患者的发病风险，如钙、维生素 D 补充剂和双膦酸盐等药物，特别是初次使用这些药物的患者效果较为显著[39]。

#### 5.3. 精神心理

精神心理问题是脑瘫患者不容忽视的问题，多达四分之一的脑瘫儿童有行为或情感问题，还有部分人符合精神诊断的标准，如注意力缺陷/多动障碍、行为障碍、焦虑和抑郁[40]。脑性瘫痪成人患者比普通人群更有可能患有精神病，除成瘾相关疾病外，所有精神疾病在脑性瘫痪患者中都比普通人群更为常见。

建议首先进行评估，确保尽早给予干预治疗，维持积极的精神心理状态。通常采用是认知行为疗法，旨在帮助患者识别和重建消极的思想和行为，认知行为疗法已被证明有助于改善各种身心状况的行为和管理情绪。

### 6. 研究展望

总之，脑性瘫痪是一组症候群，它的准确描述将会给以后的科研、治疗提供方向，虽然目前国内外



统一当前的概念，但是仍有不少学者专家存有不同建议，因此，还需要更多的临床脑瘫病例进行总结归纳，分析特点，期望可以总结出一个更为准确、合理的脑性瘫痪描述。由于脑瘫多发生在为儿童时期，给患病家庭社会带来沉重的负担，儿童是人类的未来，探索出一套系统、科学、有效、经济的治疗方案，减轻家庭负担，是众多脑瘫家庭的期望和社会的责任，帮助他们自立自强，为脑瘫患儿带去曙光，实现自己的人生理想。

## 参考文献

- [1] Michael-Asalu, A., Taylor, G., Campbell, H., *et al.* (2019) Cerebral Palsy. *Advances in Pediatrics*, **66**, 189-208. <https://doi.org/10.1016/j.yapd.2019.04.002>
- [2] Cazauvieilh, J. (1827) Recherches sur la genèse de la paralysie congénitale. *Béchet Jeune (Paris)*, **5**, 347-366.
- [3] Little, W.J. (1969) On the Influence of Abnormal Parturition, Difficult Labours, Premature Birth, and Asphyxia Neonatorum, on the Mental and Physical Condition of the Child, Especially in Relation to Deformities. *Archives of Neurology*, **20**, 218-224. <https://doi.org/10.1001/archneur.1969.00480080118015>
- [4] 陈峭军, 王秀丽. 脑性瘫痪定义的演变[J]. 中国循证儿科杂志, 2007, 2(6): 455-464.
- [5] Robaina-Castellanos, G.R., *et al.* (2007) Definition and Classification of Cerebral Palsy: A Problem That Has Already Been Solved? *Revista de Neurologia*, **45**, 110-117. <https://doi.org/10.33588/rn.4502.2006595>
- [6] Peter, R., Nigel, P., Alan, L., *et al.* (2007) A Report: The Definition and Classification of Cerebral Palsy April 2006. *Developmental Medicine and Child Neurology. Supplement*, **109**, 8-14. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2007.tb12610.x>
- [7] Mutch, L., *et al.* (1992) Cerebral Palsy Epidemiology: Where Are We Now and Where Are We Going? *Developmental Medicine and Child Neurology*, **34**, 547-551. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1992.tb11479.x>
- [8] 唐久来, 秦炯, 邹丽萍, 等. 中国脑性瘫痪康复指南(2015): 第一部分[J]. 中国康复医学杂志, 2015, 30(7): 747-754.
- [9] Chabrier, S., Pouyfaucou, M., Chatelin, A., *et al.* (2019) From Congenital Paralysis to Post-Early Brain Injury Developmental Condition: Where Does Cerebral Palsy Actually Stand? *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, **63**, 431-438. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2019.07.003>
- [10] Vry, J., Linder-Lucht, M., Berweck, S., *et al.* (2008) Altered Cortical Inhibitory Function in Children with Spastic Diplegia: A TMS Study. *Experimental Brain Research*, **186**, 611-618. <https://doi.org/10.1007/s00221-007-1267-7>
- [11] Volpe, J.J. (2001) Neurobiology of Periventricular Leukomalacia in the Premature Infant. *Pediatric Research*, **50**, 553-562. <https://doi.org/10.1203/00006450-200111000-00003>
- [12] Ligam, P., Haynes, R.L., Folkerth, R.D., *et al.* (2009) Thalamic Damage in Periventricular Leukomalacia: Novel Pathologic Observations Relevant to Cognitive Deficits in Survivors of Prematurity. *Pediatric Research*, **65**, 524-529. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e3181998baf>
- [13] Hack, M. and Costello, D.K.N. (2005) Chronic Conditions, Functional Limitations, and Special Health Care Needs of School-Aged Children Born with Extremely Low-Birth-Weight in the 1990s. *JAMA*, **294**, 318-325. <https://doi.org/10.1001/jama.294.3.318>
- [14] Volpe, J.J. (2009) Cerebellum of the Premature Infant: Rapidly Developing, Vulnerable, Clinically Important. *Journal of Child Neurology*, **24**, 1085-1104. <https://doi.org/10.1177/0883073809338067>
- [15] Hoon, A.J. and Vasconcellos, F.A. (2010) Pathogenesis, Neuroimaging and Management in Children with Cerebral Palsy Born Preterm. *Developmental Disabilities Research Reviews*, **16**, 302-312. <https://doi.org/10.1002/ddrr.127>
- [16] Morgan, C., Fahey, M., Roy, B., *et al.* (2018) Diagnosing Cerebral Palsy in Full-Term Infants. *Journal of Paediatrics and Child Health*, **54**, 1159-1164. <https://doi.org/10.1111/jpc.14177>
- [17] Blair, E. and Stanley, F.J. (1988) Intrapartum Asphyxia: A Rare Cause of Cerebral Palsy. *The Journal of Pediatrics*, **112**, 515. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(88\)80161-6](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(88)80161-6)
- [18] 仪凌燕. 小儿脑性瘫痪病因研究进展[J]. 按摩与康复医学, 2020, 11(9): 17-19.
- [19] Annemieke, J.M.H. and Verkerk, R. (2009) Mutation in the AP4M1 Gene Provides a Model for Neuroaxonal Injury in Cerebral Palsy. *The American Journal of Human Genetics*, **85**, 40-52. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2009.06.004>
- [20] Kruer, M.C., *et al.* (2013) Mutations in Gamma Adducin Are Associated with Inherited Cerebral Palsy. *Annals of Neurology*, **74**, 805-814. <https://doi.org/10.1002/ana.23971>

- [21] Zhubi, A., Chen, Y., Guidotti, A., *et al.* (2017) Epigenetic Regulation of RELN and GAD1 in the Frontal Cortex (FC) of Autism Spectrum Disorder (ASD) Subjects. *International Journal of Developmental Neuroscience*, **62**, 63-72. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2017.02.003>
- [22] Kubota, N., Yokoyama, T., Hoshi, N., *et al.* (2018) Identification of a Candidate Enhancer for DMRT3 Involved in Spastic Cerebral Palsy Pathogenesis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **496**, 133-139. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.01.011>
- [23] Sun, L., Xia, L., Wang, M., *et al.* (2019) Variants of the OLIG2 Gene Are Associated with Cerebral Palsy in Chinese Han Infants with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *NeuroMolecular Medicine*, **21**, 75-84. <https://doi.org/10.1007/s12017-018-8510-1>
- [24] Lien, E., Andersen, G.L., Bao, Y., *et al.* (2014) Gene Sequences Regulating the Production of apoE and Cerebral Palsy of Variable Severity. *European Journal of Paediatric Neurology*, **18**, 591-596. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2014.04.003>
- [25] Leviton, A., *et al.* (2011) The Relationship between Early Concentrations of 25 Blood Proteins and Cerebral White Matter Injury in Preterm Newborns: The ELGAN Study. *The Journal of Pediatrics*, **158**, 897-903. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.11.059>
- [26] Flett, P.J. (2003) Rehabilitation of Spasticity and Related Problems in Childhood Cerebral Palsy. *Journal of Paediatrics and Child Health*, **39**, 6-14. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1754.2003.00082.x>
- [27] Blumetti, F.C., *et al.* (2019) Botulinum Toxin Type A in the Treatment of Lower Limb Spasticity in Children with Cerebral Palsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 10, D1408. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001408.pub2>
- [28] Pavone, V., Testa, G., Restivo, D.A., *et al.* (2016) Botulinum Toxin Treatment for Limb Spasticity in Childhood Cerebral Palsy. *Frontiers in Pharmacology*, **7**, 29. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00029>
- [29] Veerbeek, B.E., *et al.* (2020) A Long-Term Follow-Up Study of Spinal Abnormalities and Pain in Adults with Cerebral Palsy and Spastic Diplegia More than 25 Years after Selective Dorsal Rhizotomy. *Journal of Neurosurgery Spine*, 1-8. <https://doi.org/10.3171/2020.6.SPINE20751>
- [30] Naro, A., Leo, A., Russo, M., *et al.* (2017) Breakthroughs in the Spasticity Management: Are Non-Pharmacological Treatments the Future? *Journal of Clinical Neuroscience*, **39**, 16-27. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2017.02.044>
- [31] Vankeshwaram, V., Maheshwary, A., Mohite, D., *et al.* (2020) Is Stem Cell Therapy the New Savior for Cerebral Palsy Patients? A Review. *Cureus*, **12**, e10214. <https://doi.org/10.7759/cureus.10214>
- [32] Kirton, A., Andersen, J., Herrero, M., *et al.* (2016) Brain Stimulation and Constraint for Perinatal Stroke Hemiparesis: The Plastic Champs Trial. *Neurology*, **86**, 1659-1667. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002646>
- [33] Wren, T.A.L., *et al.* (2015) Comparison of 2 Orthotic Approaches in Children with Cerebral Palsy. *Pediatric Physical Therapy: The Official Publication of the Section on Pediatrics of the American Physical Therapy Association*, **27**, 218-226. <https://doi.org/10.1097/PEP.0000000000000153>
- [34] Larsen, S.M., *et al.* (2021) Hip Pain in Adolescents with Cerebral Palsy: A Population-Based Longitudinal Study. *Developmental Medicine and Child Neurology*. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14782>
- [35] Picciolini, O., *et al.* (2016) Can We Prevent Hip Dislocation in Children with Cerebral Palsy? Effects of Postural Management. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, **52**, 682-690.
- [36] Wordie, S.J., *et al.* (2021) Hip Displacement in Children with Cerebral Palsy. *The Bone & Joint Journal*, **103-B**, 411-414. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.103B2.BJJ-2020-1528.R1>
- [37] Novak, I., Morgan, C., Fahey, M., *et al.* (2020) State of the Evidence Traffic Lights 2019: Systematic Review of Interventions for Preventing and Treating Children with Cerebral Palsy. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, **20**, 3. <https://doi.org/10.1007/s11910-020-1022-z>
- [38] Simm, P.J., *et al.* (2018) Consensus Guidelines on the Use of Bisphosphonate Therapy in Children and Adolescents. *Journal of Paediatrics and Child Health*, **54**, 223-233. <https://doi.org/10.1111/jpc.13768>
- [39] Whitney, D.G., *et al.* (2021) The Effect of Osteoporosis Medication on Risk Attenuation of Non-Trauma Fracture among Adults with Cerebral Palsy: A Propensity Score-Matched Observational Study. *Clinical Epidemiology*, **13**, 91-102. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S294202>
- [40] Bjorgaas, H.M., *et al.* (2012) Psychiatric Disorders among Children with Cerebral Palsy at School Starting Age. *Research in Developmental Disabilities*, **33**, 1287-1293. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2012.02.024>