

**Színes gyermekneurológia:
a gyakori betegségektől a ritka kórképekig**



MTA doktora pályázat tézisei

Dr. Hollódy Katalin

PTE ÁOK KK Gyermekgyógyászati Klinika

2020

TARTALOM

Rövidítések jegyzéke

1. Bevezetés	6
2. Célkitűzések	7
3. A cereбрalis paresis epidemiológiája, patogenezise, közgazdasági hatásai	9
3.1. Nemzetközi együttműködésben végzett kutatások	9
3.2. Önálló munkacsoportban végzett kutatások	9
3.3. A CP prevalenciájának alakulása Európában 1980-2003 között (S1)	10
3.4. A posztneonatális CP prevalenciájának és jellemzőinek alakulása Európában 1976-98 között. A megelőzés lehetőségei (S2)	12
3.5. Congenitalis szimptomás cytomegalovírus fertőzés által okozott CP klinikai jellemzői (S3)	14
3.6. A képalkotó vizsgálatok szerepe a CP patogenezisének megállapításában. Az MRICS (MRI Classification System) használhatósága, megbízhatósága (S4)	16
3.7. Az MRICS alkalmazhatósága a CP patogenezisének megállapításában magyar CP-s betegpopulációban (S5)	17
3.8. West-szindróma és CP együttes előfordulása. Változik az epilepszia prognózisa? (S6)	20
3.9. A cereбрalis paresis epidemiológiája, költségei és közgazdasági hatásai Magyarországon (S7)	23
3.10. CP és plexus brachialis paresis együttes előfordulása (S8)	25
4. Újszülött- és csecsemőkori paroxysmalis jelenségek – Csecsemőkori epilepszia	26
4.1. Paroxysmusokban jelentkező nem epilepsziás események az újszülött- és csecsemőkorbán (S9)	26
4.2. Újszülött- és csecsemőkori, paroxysmusokban jelentkező epilepsziás és nem epilepsziás eredetű kórképek differenciáldiagnosztikája (S10)	27
4.3. Különbözik-e a neonatológus, a gyermekneurológus és a neurológus véleménye az újszülött- és csecsemőkori paroxysmalis jelenségek megítélését illetően? (S11)	30
4.4. Az infantilis spasmusok kezelésére használt vigabatrin látótér defektust okozó hatása (S12)	31

5. Antiepileptikumok központi idegrendszerre gyakorolt hatásainak vizsgálata	33
5.1. A carbamazepin, oxcarbazepin, valproát, lamotrigin kvantitatív EEG-re gyakorolt hatásának vizsgálata és klinikai alkalmazhatósága (S13)	33
5.2. A lamotrigin csökkenti az EEG szinkronizációt idiopathiás generalizált epilepsziás betegekben (S14)	34
6. A binokularitás megjelenése koraszülött és érett újszülött csecsemőkben. A vizuális tapasztalat hatása a térlátás fejlődésére (S15)	38
7. Ritka neurológiai kórképek a gyermekkorban	41
7.1. Pantotenát-kináz-asszociált neurodegeneráció (PKAN, korábbi nevén Hallervorden-Spatz-betegség) – életet fenyegető status dystonicus kezelése pallido-thalamotomiával (S16)	41
7.2. Autoimmun encephalitisek – Anti-NMDAR-encephalitis	41
7.2.1 Anti-NMDAR-encephalitis - Az első magyar betegről szóló esetközlés (S17,18,19)	
7.2.2. Anti-NMDAR-encephalitis és droghasználat együttes előfordulása 17 éves serdülőben. A molekuláris mimikri vagy a cannabinoid-receptorok fokozott stimulációjának oki szerepe? (S20)	
8. Válaszok a célkitűzésekben feltett kérdésekre	42
9. Az új eredmények összefoglalása	45
10. Az értekezés alapjául szolgáló közlemények (a PhD értekezés óta)	47
11. Köszönetnyilvánítás	55

A fejezetek címe utáni számok a hivatkozott közleményre utalnak (S1-S20).

Rövidítések jegyzéke

BFMF - Bimanual Fine Motor Function – Finom mozgás megítélésére szolgáló skála
CAR – correct answer rate – helyes válaszok aránya
cCMV – congenitalis cytomegalovírus fertőzés
CP – cerebralis paresis
CT – komputer tomográfia
DRDC – dinamikus random pont korrelogramm
EEG – elektroencefalográfia
ELBW - extrém alacsony születési súly <1000 g
GMFCS - Gross Motor Function Classification System – Nagy motoros mozgás megítélésére szolgáló skála
IQ – intelligencia kvóciens
JRC – Joint Research Center
MLBW - mérsékelten alacsony születési súly 1500-2499 g
MR – mágneses rezonancia
MRI – magnetic resonance imaging – mágneses rezonanciás képalkotás
MRICS - Magnetic Resonance Imaging Classification System
NBW - normális születési súly ≥ 2500 g
NMDAR – N-metil-D-aszpartát receptor
NPV – negatív prediktív érték
PKAN - pantotenát-kináz-asszociált neurodegeneráció
PPV – pozitív prediktív érték
PR-VEP - sakktabla mintaváltásos vizuális kiváltott válasz
PTE ÁOK – Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar
QEEG – kvantitatív elektroencefalográfia
SCPE – Surveillance of Cerebral Palsy in Europe
SWI – Susceptibility Weighted Imaging (szuszeptibilitás súlyozott képalkotás)
UH – ultrahang
VEP – vizuális kiváltott válasz
VLBW- nagyon alacsony születési súly 1000-1499 g

Az értekezésben „Az orvosi helyesírási szótár” (Akadémiai Kiadó, 1992) instrukcióit követtem.

1. BEVEZETÉS

A gyermekneurológia palettája színes, a drámai tünetekkel (pl. konvulzió, eszméletvesztés, paresis) jelentkező akut betegségektől, a sokszor évekig a tüneteket hordozó állapotokig (pl. izomgyengeség, értelmi vagy beszédfejlődés elmaradása) tart. Gyermekneurológiai konzíliumra szükség van a sürgősségi és intenzív osztályokon, a perinatális intenzív centrumokban, az onkológiai osztályokon, vagyis az újszülöttkortól kezdve a kamaszkorig, a felnőtt korba való átlépésig vizsgálunk betegeket. A szakma külön szépsége a sokszor évekig tartó gondozás (epilepszia, izombetegségek stb.), ami különleges kapcsolatot alakít ki a gyermekkel és családjával. A gyermekneurológia fontosságát mutatja, hogy 1984 óta ráépített szakvizsga szerezhető a témából.

A klinikai neurofiziológia alapvetően négy fő részterülettel foglalkozik, az elektroencefalográfiával (EEG), a különböző kiváltott válaszokkal, az elektromiográfiával/elektroneurográfiával és az alvással. Az utóbbi két évtizedben úgy tűnt, hogy a képpalkotó vizsgálatok széleskörű elterjedése háttérbe szorítja ezeket a vizsgálatokat, elsősorban az EEG-t. Az elmúlt évek kutatási eredményei azonban azt bizonyítják, hogy a videó-EEG-monitorozás, az alvás alatti EEG-regisztrálás, a kvantitatív EEG-vizsgálatok továbbra is kiemelt jelentőséggel bírnak és nem csak a neurológiai, de a pszichiátriai betegségek diagnosztikai folyamataiban is hasznosak lehetnek. A klinikai neurofiziológia jelentőségét felismerve Magyarországon 2008 óta lehet ráépített szakvizsgát tenni a tárgyból.

Az agy betegségei jelentős egészséggazdasági és szociális terhet jelentenek a civilizált társadalom számára. Gustavsson és mtsai (2011) 789 milliárd euróra becsülték 2010-ben Európában az agy betegségeivel járó 1/ közvetlen egészségügyi ellátási, 2/ közvetlen nem orvosi jellegű (pl. szociális ellátás) és 3/ közvetett (pl. elveszett munkanapok) költségeket. Más betegségek ráfordításaival összehasonlítva ez a szám rendkívül magas. Számításaik szerint a cardiovascularis-, a krónikus pulmonalis- és malignus megbetegedésekre, diabetesre, rheumatoid arthritisre összességében fordított kiadások (kb. 500 milliárd euró) nem érik el az idegrendszeri eredetű kórképekre fordított költségeket. A neurológiai, és így a gyermekneurológiai betegségek kezelésében is újabb és újabb, sokszor igen drága terápiák válnak elérhetővé (pl. nusinersen, onasemnogen abeparvec, enzimpótló terápiák), így a betegek várható élettartama nő, ami további egészséggazdasági és szociális kiadásokat jelent a társadalom számára. Egy gyermek krónikus neurológiai betegsége természetesen nem csak anyagi természetű kiadásokkal jár, hanem elsősorban az őt ellátó család, szűkebb és tágabb környezete számára jelent életreszóló feladatokat, ezért ezen betegségek megelőzése az elsődleges cél.

2. CÉLKITŰZÉSEK

A gyermekneurológiai kórképek vizsgálata során az alábbi célkitűzéseket fogalmaztam meg:

1. Magyarországon nincs a cerebralis paresisben (CP) szenvedő gyermekekről országos regiszter. Célul tűztem ki, hogy összegyűjtöm a dél-dunántúli régió három megyéjében (Baranya, Somogy, Tolna) élő CP-s gyermekek epidemiológiai és klinikai adatait. Az Európai Unió fennhatósága alatt működő JRC-SCPE (Joint Research Center – Surveillance of Cerebral Palsy in Europe) nemzetközi munkacsoporthoz csatlakozva, a PTE vonzáskörzetében élő magyar CP-s gyermekek klinikai vizsgálati adatainak a nemzetköziesítéssel való összehasonlítását, harmonizálását és a nemzetközi CP adatbázisban alkalmazott vizsgálati tesztek rutinszerű használatát kívántam bevezetni. Az SCPE szervezettel való tudományos együttműködésben, a nemzetközi regiszter adatait felhasználva kívántuk vizsgálni a CP össz- és születési súly szerinti prevalenciájának alakulását 1980-2003 között Európában. **(3.4. fejezet)**
2. Tanulmányozni kívántam az SCPE szervezettel való nemzetközi együttműködésben a posztneonatólis eredetű CP prevalenciájának alakulását 1976-98 között. Választ kívántunk kapni a kérdésekre, miszerint csökkent-e a posztneonatólis CP előfordulása a vakcinációs program kiterjesztésével, a gyermekbalesetek megelőzésével kapcsolatos szülői edukációs programok bevezetésével és a gyermek-intenzív ellátás műszerezettségének a fejlődésével? **(3.5. fejezet)**
3. A betegség ritka előfordulására való tekintettel nemzetközi kollaborációban kívántuk vizsgálni a szimptomás congenitalis cytomegalovírus (cCMV) fertőzéssel átesett gyermekek cerebralis paresisének klinikai jellemzőit. **(3.6. fejezet)**
4. A nemzetközi munkacsoport magyarországi tagjaként részt vettem a szakemberek közötti egységes nyelvezetet megeremtő MRI Klasszifikációs Rendszer (MRICS=MRI Classification System) megbízhatóságának és más klasszifikációs rendszerekkel való összehasonlíthatóságának a vizsgálatában, illetve harmonizációjában. Tanulmányozni kívántuk az MRICS magyarországi alkalmazhatóságát a délnyugat-dunántúli régióban élő CP-s gyermekpopulációban. A CP-oknak minél pontosabb meghatározására törekedtünk az anamnézis, a klinikai adatok és a koponya MR-felvételek komplex ismeretében. A PTE Gyermekgyógyászati Klinika Neurológiai Osztályán gondozott West-szindrómás betegek klinikai és koponya MRI vizsgálati adatainak összegyűjtésével, ezen ritka betegpopulációban is tanulmányoztuk a CP előfordulását. A képalkotó vizsgálatok elemzésével a CP és az epilepszia szindróma valószínű etiológiájára próbáltunk következtetni. Összehasonlítottuk a West-szindrómás és cerebralis pareticus, valamint a West-szindrómás és nem cerebralis paretikus betegek legfőbb klinikai jellemzőit (járóképeség, kognitív képességek, epilepsziás status) és ezek alapján kívántuk meghatározni, hogy a közös előfordulás mennyiben befolyásolja a beteg kórjórását? **(3.7; 3.8. és 3.9. fejezet)**

5. Minden 1000 élveszületett gyermek közül 2-3 lesz CP-s, vagyis Magyarországon a születésszámot figyelembe véve évente kb. 200-300 gyermek születésével számolhatunk (a mortalitást és a posztneonatalis okokat nem vettük figyelembe). Ezek a gyermekek egész életük folyamán folyamatos orvosi és rehabilitációs ellátásra szorulnak. Célul tűztük ki a magyar cerebrális paresisben szenvedő betegek életminőségének és ellátásuk költségeinek meghatározását. **(3.10. fejezet)**
6. Tudásunk szerint Magyarországon elsőnek közöltük egy nagyon ritka betegségtársulást, a perifériás eredetű plexus brachialis lézió és a központi idegrendszeri eredetű cerebrális paresis együttes előfordulását egy beteg kapcsán. **(3.11. fejezet)**
7. Célul tűztük ki az újszülött- és csecsemőkorban jelentkező epilepsziás és nem epilepsziás események képi és videós megjelenítését a differenciáldiagnosztika megkönnyítése céljából, valamint fel kívántuk mérni, hogy különbözik-e az eltérő egészségügyi képzettséggel rendelkező csoportok, valamint a neonatológusok és a gyermekneurológusok véleménye ezen jelenségek megítélését illetően?
(4.1; 4.2. és 4.3. fejezet)
8. Célunk volt megvizsgálni, hogy az infantilis/epilepsziás spasmusok kezelésére használt vigabatrin okoz-e látótérdefektust és ha igen, akkor hogyan védhető ki?
(4.4. fejezet)
9. Az antiepileptikumok központi idegrendszerre gyakorolt hatását kvantitatív EEG (QEEG) vizsgálatokkal terveztük tanulmányozni. Célul tűztük ki, hogy meghatározzuk, vajon a monoterápiában alkalmazott egyes antiepileptikumok jellemzően mely QEEG-változókat befolyásolják?
(5.1. és 5.2. fejezet)
10. Célul tűztük ki a koraszülött és érett újszülött csecsemőkben a térlátás időbeli megjelenésének vizsgálatát. Meg kívántuk válaszolni a kérdést, miszerint a koraszülöttek térlátása mennyi idővel a megszületésük után alakul ki és eltér-e az éretten születettétől? Ha igen, akkor a korai fejlesztés során alkalmazott vizuális és motoros/szenzoros ingerek korai alkalmazása elősegíti-e a vizuális funkció fejlődését? **(6. fejezet)**
11. Két ritka gyermekneurológiai kórkép (pantotenát-kináz-asszociált neurodegeneráció és anti-NMDA-receptor-encephalitis) diagnosztikáját és terápiáját ismertetem.
(7.1. és 7.2. fejezet)

Az egyes vizsgálatokat önálló fejezetekben tárgyalom.

3. A CEREBRALIS PARESIS EPIDEMIOLÓGIÁJA, PATOGENEZISE, KÖZGAZDASÁGI HATÁSAI

3.1. NEMZETKÖZI EGYÜTTMŰKÖDÉSBN VÉGZETT KUTATÁSOK

- A cereбрalis paresis prevalenciájának alakulása Európában 1980-2003 között – többközpontú, európai népesség alapú tanulmány.
- A posztneonatólis CP prevalenciájának és jellemzőinek alakulása: európai regiszter-alapú tanulmány.
- A congenitalis szimptomás cytomegalovírus (cCMV) infekció által okozott CP jellemzői.
- CP-s gyermekek koponya mágneses rezonanciás vizsgálatain alapuló klasszifikációs rendszer (MRICS) fejlesztése, megbízhatósága, ajánlások a használatára.

3.2. ÖNÁLLÓ MUNKACSOPORTBAN VÉGZETT KUTATÁSOK

- Az MRICS alkalmazhatósága a CP patogenezisének megállapításában – a dél-dunántúli CP-regiszter adatai alapján.
- A magyar CP-s betegek életminősége, ellátásuk költségei.
- A cereбрalis paresis előfordulása West-szindrómás betegekben.
- Plexus brachialis paresis és cereбрalis paresis ritka társulása.

Gyermekneurologiai munkám során kerültem kapcsolatba a „Surveillance of Cerebral Palsy in Europe” (SCPE) szervezettel, amely 1998-ban alakult azzal a céllal, hogy az Európa különböző országaiban dolgozó gyermekgyógyászokat, gyermekneurologusokat, epidemiológusokat és terapeutákat közös gondolkodásra és kutató munkára készítse (Surveillance of Cerebral Palsy in Europe, 2000). Az európai adatbázis kialakítása lehetővé teszi az epidemiológiai adatok gyűjtését, a CP-s gyermekek klinikai jellemzőinek szélesebb körű megismerését, a különböző európai országokban az ellátás harmonizálását és a nemzetközi kollaborációban végzett kutató munkát. A szervezet fontosnak tartja a CP prevalencia alakulásának folyamatos nyomonkövetését és a CP okainak jobb megértését.

2016 óta az SCPE szervezete az Európai Unió fennhatósága alatt dolgozik (JRC-SCPE). Jelenleg több mint 20 európai országból gyűjti az adatokat (<https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/scpe/en>).

Az általam vezetett magyar központ (C23) 2007-ben csatlakozott az európai projekthez.

A Pécsi Tudományegyetem vonzáskörzetébe tartozó Baranya, Somogy és Tolna megye területén élő anyák CP-s gyermekeinek epidemiológiai, klinikai adatait gyűjtjük és anonimizált módon juttatjuk el évenként az európai adatbázisba. Az SCPE munkacsoportja évenként tart 3 napos munkakonferenciákat és rendszeresek a videóértekezletek.

3.3. A CP PREVALENCIÁJÁNAK ALAKULÁSA EURÓPÁBAN 1980-2003 KÖZÖTT (S1)

Bevezetés

A neonatális és a perinatális ellátás jelentős fejlődésével párhuzamosan felmerült az a nézet, miszerint az egyre alacsonyabb súllyal vagy gesztációs korról született csecsemők túlélésének javulásával a CP prevalenciája növekedni fog.

Célkitűzés

Az SCPE adatbázisának felhasználásával a CP prevalencia születési súly szerint csoportosított alakulásának meghatározása Európában 1980 és 2003 között.

Módszerek

A vizsgálatba az 1980-2003 között született CP-s gyermekek adatait vontuk be. Az adatok gyűjtése, harmonizációja az SCPE alapelvei szerint történt (<http://www.scpnetwork.eu>). A statisztikai vizsgálatokat khi-négyzet-próbával, Poisson-modell alkalmazásával végeztük.

Eredmények

Hús, népesség alapú európai regiszter által gyűjtött 10756 gyermek anonimizált adata került feldolgozásra (a posztneonatális eredetű esetek kizárásra kerültek). A délnyugat-dunántúli régió CP-s gyermekeinek adatait az 1999-es születési évtől küldtük be a nemzetközi regiszterbe. Az összes CP prevalenciája az első vizsgálati évtől (1980) az utolsóig (2003) 1,9/1000 élveszülöttről 1,77 értékre csökkent, az átlagos évi csökkenés 0,7 % volt (95% CI - 0,3–1%). A születési súly és a CP súlyossága szerinti prevalencia alakulását szemlélteni az *I. ábra*. A ≥ 2500 g születési súly esetén (NBW) az összes CP (1,17 \rightarrow 0,89) és a közepesen súlyos/súlyos CP (0,52 \rightarrow 0,39) prevalenciájának alakulásában nem találtunk statisztikailag szignifikáns csökkenést ($p=0,22$). A mérsékelten alacsony (MLBW) és nagyon alacsony születési súly (VLBW) esetén a prevalencia csökkenése statisztikailag szignifikánsnak bizonyult, mind az összes CP-t, mind a közepesen súlyos/súlyos CP-s eseteket illetően ($p<0,001$). A <1000 g születési súly (ELBW) esetén 1992-ig statisztikailag nem szignifikáns, enyhén emelkedő tendenciát figyelhettünk meg ($p=0,84$).

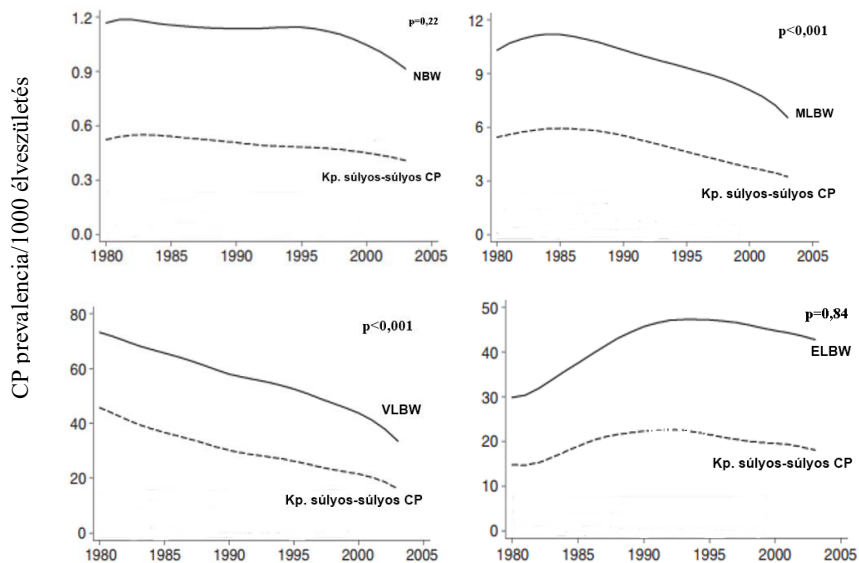
A neonatális mortalitás az 1980-2003 közötti időszakban statisztikailag szignifikánsan csökkent mind a négy súlykategóriában

Megbeszélés

Tudomásunk szerint ez volt az első nemzetközi közlemény, ami mind az összes CP, mind a közepesen súlyos/súlyos CP prevalenciájának statisztikailag szignifikáns csökkenéséről számolt be Európában a fenti vizsgálati időszakban. A összes CP prevalencia 1,9/1000 élveszületés értékről 1,77/1000 élveszületés értékre csökkent. Mind a mérsékelten alacsony, mind a közepesen alacsony születési súllyal születettek esetén statisztikailag szignifikánsan csökkent a CP prevalenciája, és ezen belül a közepesen súlyos/súlyos CP-s esetek előfordulása is. Ezen adatok jelentőségét még inkább hangsúlyozza, hogy a vizsgált időperiódusban a

neonatális mortalitás is kb. a felére csökkent a születési súly szerinti kategóriákban, ami a morbiditási eredményeket még kedvezőbbé teszi.

Sajnálatos módon a normális és az extrémén alacsony születési súllyal született gyermekek esetében a CP prevalenciája nem csökkent statisztikailag szignifikánsan. Ugyanakkor az extrémén alacsony születési súlyú (ELBW), legnagyobb rizikójú csoportban a <750 g születési súllyal születettek aránya 12 %-ról 33 %-ra emelkedett, ami magyarázhatja a CP prevalenciájának ilyen módon való alakulását.



1. ábra A CP prevalenciájának alakulása 1980-2003 között a négy születési súly kategória szerint. Folyamatos vonallal az összes CP, szaggatott vonallal a közepesen súlyos/súlyos CP prevalenciájának alakulása látható.

NBW \geq 2500g; MLBW 1500-2499 g; VLBW 1000-1499 g; ELBW <1000 g

Következtetések

A nemzetközi, több központú vizsgálattal, az SCPE adatbázisa segítségével először tudtuk kimutatni - azonos elvek és módszertan alapján gyűjtött harmonizált adatok alapján - a CP prevalenciájának csökkenő tendenciáját egy 23 éves időperiódus, 1980-2003 között Európában. A neonatális mortalitás és a CP prevalenciájának csökkenése is bizonyítja a neonatális intenzív ellátásban bekövetkezett jelentős pozitív változásokat. Nem találtunk azonban statisztikailag szignifikáns CP prevalencia csökkenést az extrémén alacsony és normális születési súllyal születettek csoportjában, itt van még teendője a szülészeknek, neonatológusoknak, fejlődésneurológusoknak.

3.4. A POSZTNEONATÁLIS CP PREVALENCIÁJÁNAK ÉS JELLEMZŐINEK ALAKULÁSA EURÓPÁBAN 1976-98 KÖZÖTT. A MEGELŐZÉS LEHETŐSÉGEI (S2)

Bevezetés

Posztneonatalis eredetűnek tekintjük a CP-t, ha a 28. életnap és 2 éves életkor között történt az az esemény, ami a mozgássérülés kialakulásához vezetett.

Célkitűzés

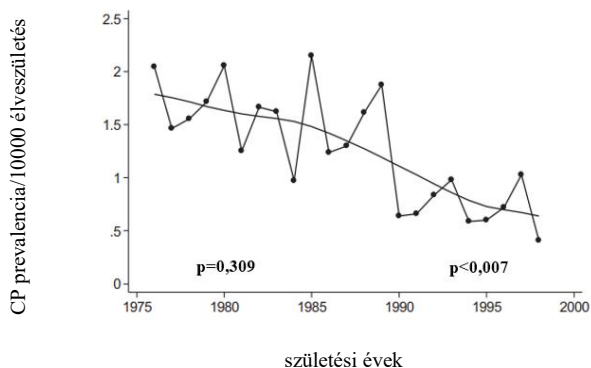
A Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE) munkacsoport magyarországi résztvevőjeként nemzetközi munkacsoportban dolgoztuk fel az 1976-98 között született, posztneonatalis eredetű CP-s betegek prevalenciájának alakulását és klinikai jellemzőit. Az alábbi kérdést kívántuk megválaszolni: vajon csökkent-e a posztneonatalis CP előfordulása a vakcinációs program kiterjesztésével, a gyermekbalesetek megelőzésével kapcsolatos szülői edukációs programok bevezetésével, a gyermek-intenzív ellátás műszerezettségének javulásával és a szakmai tapasztalatok fejlődésével?

Betegek és módszerek

Az SCPE adatbázisából tíz centrum 7285 betegének adatit dolgoztuk fel. A posztneonatalis CP-s betegek bevonása, illetve kizárása az SCPE kritériumok alapján történt (<http://www.scpnetwork.eu>). Vizsgáltuk a CP szubtypusát, a járóképességet, az intellektust, a látás- és halláskárosodás mértékét, a társuló epilepszia fennállását. A statisztikai számításokat chi-négyzet-próbával és Poisson-regressziós modellel végeztük.

Eredmények

A prevalencia alakulása



2. ábra A posztneonatalis CP prevalenciájának alakulása 1976-98 között

Az átlagos prevalencia 1,2/10000 élveszületés volt (95% CI 1,08-1,31); 1976-ban 2,05 (95% CI 1,07-3,02), 1998-ban 0,41 (95% CI 0,14-0,67). 1976-89 között statisztikailag nem szignifikáns ($p=0,309$), majd 1990-96 között statisztikailag szignifikánsan csökkenő irányt figyeltünk meg ($p=0,007$); (2. ábra).

A CP súlyossága

A betegek kb. egy-egyharmada tartozott a súlyos, a közepesen súlyos és az enyhe CP-s tüneteket mutató csoportba. A súlyos esetekben az inzultus korábban, átlagosan $7\pm 0,5$ hónaposan érte a fejlődésben lévő agyat, míg a közepesen súlyos és enyhe esetekben $9\pm 0,6$ hónapos korban ($p=0,078$). A súlyos posztneonatalis CP-s esetek prevalenciája a vizsgált 23 éves időperiódusban statisztikailag szignifikáns csökkenést mutatott ($p<0,001$), míg az enyhe és közepesen súlyos posztneonatalis CP prevalenciája nem változott statisztikailag szignifikáns mértékben.

A CP etiológiája

A betegek 46,2 %-ában központi idegrendszeri infekció, 15,3 %-ában koponyasérülés, 19,5 %-ában valamilyen vascularis esemény okozta a későbbi CP-t. A vascularis eredetű események között szinte ugyanolyan számban fordultak elő az ischaemiás és vérzéses eredetű kórképek, mint a szív- vagy az egyéb (például idegsebészeti) műtétek után kialakult CP.

Megbeszélés

Az európai CP-regiszterből tíz centrum 7285 betegét vontuk be a vizsgálatba, közülük 404 (5,5 %) gyermeknek volt posztneonatalis eredetű a mozgássérülése. A posztneonatalis CP átlagos prevalenciája a vizsgált időperiódusban 1,2/10000 élveszületés volt. 1976 és 1998 között a prevalencia értéke 2,05 értékről 0,41 értékre csökkent

Statisztikailag szignifikáns mértékben csökkent a súlyos besorolású posztneonatalis CP prevalenciája. Az 1990-es évektől bekövetkező statisztikailag szignifikáns prevalencia csökkenési irány nagy valószínűséggel összefüggésbe hozható a Haemophilus influenzae és a Pneumococcus baktériumok okozta fertőzések elkerülése végett bevezetett és széleskörűen elterjedt védőoltási programmal.

Sajnálatos módon a betegek több mint felében (55 %) a fejsérülés nem véletlenül történt. A szándékosan előidézett koponyatraumán átesett gyermekek mozgássérülése és a társuló tünetek is súlyosabbak voltak, mint a véletlen bekövetkezett balesetek esetében.

41/404 (10 %) esetben a posztneonatalis CP eredete szív vagy más jellegű műtétekkel volt kapcsolatba hozható (saját beteganyagunkban pl. epilepszia sebészeti vagy craniostenosis műtét után).

Következtetések

A posztneonatalis eredetű CP ugyan összességében jóval ritkábban fordul elő, mint a pre- és perinatális etiológiájú, mégis minden 20. gyermek esetében a 28. életnap után elszenvedett ok igazolható. Leggyakrabban a csecsemőkorban előforduló központi idegrendszeri gyulladások, a véletlen vagy szándékos koponyatraumák, a főleg kardiológiai vagy idegsebészeti műtétek után bekövetkező neurológiai események tehetők felelőssé a mozgássérülésért és a vele járó társbetegségek kialakulásáért.

Hogyan csökkenthetnénk tovább a posztneonatalis CP előfordulását? A védőoltások szélesebb körű bevezetésével a központi idegrendszeri infekciók és szövődmények száma várhatóan tovább fog csökkenni. Elsősorban a szülők és gondozók edukációjával, széles körű felvilágosító munkával mindent meg kell tenni a csecsemőkori véletlen vagy szándékosan előidézett súlyos koponyasérülések elkerülésére. A szív és agyi műtétek után kialakuló neurológiai szövődmények minél korszerűbb eszközökkel való kivédése, a műtétek optimális időpontban való elvégzése is csökkentheti a posztneonatalis CP prevalenciáját.

3.5. CONGENITALIS SZIMPTÓMÁS CYTOMEGALOVÍRUS FERTŐZÉS ÁLTAL OKOZOTT CP KLINIKAI JELLEMZŐI (S3)

Bevezetés

A cytomegalovírus (CMV) a herpesvírusok családjába tartozik, a méhlepényen való áthaladásával megfertőzi a magzatot, a fejlődésben lévő agyat. A CMV infekció az élvesszülések egy százalékában fordul elő, az újszülöttek túlnyomó része a születéskor tünetmentes. A fertőzésen átesett gyermekek kb. tíz százaléka szimptómás. A születéskor tünetmentes csecsemők 10-15 százaléka mutat megkésett fejlődést, főleg halláskárosodást a neonatális kor után. Mind a szimptómás, mind az aszimptómás congenitalis CMV (cCMV) infekción átesett gyermekek elmaradást mutathatnak a fejlődésükben. A klinikai képet a microcephalia, a látás, a hallás-, a mentális-, a beszéd- és a motoros fejlődés súlyos elmaradása, epilepsziás rohamok jellemzik. A vírusfertőzés megelőzése világszerte probléma (Midgley és mtsai, 2018).

Betegek és módszerek

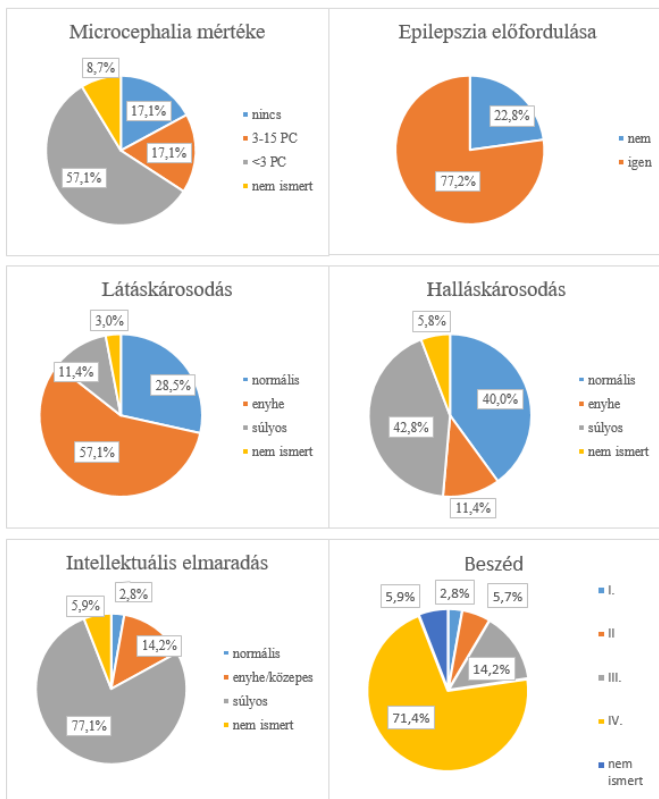
Hat európai CP regiszter (Horvátország, Ausztria, Magyarország, Németország, Portugália, Szlovénia) harmincöt, laboratóriumiilag igazolt cCMV fertőzésen átesett CP-s gyermekét vontuk be a tanulmányba. A betegek az 1994-2009 években születtek, mindegyik a résztvevő intézmények valamelyikében állt rendszeres gondozás alatt. A klinikai adatokat az SCPE által használt kérdőíven gyűjtöttük össze. A statisztikai számítások során a konfidencia intervallumokat (95 %) Clopper-Pearson-tesztel határoztunk meg.

Eredmények

13 fiú és 22 leány került a vizsgálatba. A fiú-leány arány 1:1,69 volt. Életkoruk 4-18,5 év (Δ 12,5 év) volt. A betegek 80 %-a terminusra jött a világra. A megszületéskor 13/35 csecsemő volt microcephal. A betegek 85,7 %-a (3/35) a spasticus bilateralis szubtípusba tartozott (CI 69,7-95,2). 25/35 (71,4 %) beteg nem tudott járni. A kézmozgás funkcióját vizsgáló BFMF skála alapján a gyermekek 62,8 %-a (22/35) tartozott a IV-V. kategóriába. A betegek 11,4 %-ának súlyos látáskárosodása, 42,8 %-ának súlyos hallássérülése. Egyetlen gyermeknek volt normális az intellektusa. A Viking-tesztel felmért expresszív beszéd 25/35 (71,4 %) betegben hiányzott. Epilepsziás volt a gyermekek 77,2 %-a (95% CI 59,9-89,6), antiepileptikum kezelést kapott 26 fő (76,4 %);(3. ábra).

Megbeszélés

Nemzetközi kollaborációban - tudásunk szerint - először foglaltuk össze a szimptómás congenitalis CMV fertőzésen átesett gyermekek klinikai jellemzőit a CP és a társuló tünetek függvényében. Érdekes módon a congenitalis szimptómás CMV infekción átesett 35 vizsgált betegünk 63 %-a leány volt. Ez az arány nagyobb, mint az átlagos CP-s populáció 1,33:1 fiú-leány megoszlása (SCPE, 2002). Ellentétben az átlagos CP-s populációval, ahol a betegek megközelítőleg fele koraszülöttként jön a világra, a cCMV fertőzésen átesett, a vizsgálatba bevont gyermekek négyötöde éretten született.



3. ábra A szimptomás cCMV fertőzésen átesett CP-s gyermekek klinikai jellemzői

A legsúlyosabb bilaterális spasticus szubtypusba tartozott a betegek többsége (85,7 %), ami lényegesen magasabb arány, mint az általános CP-s populációban mért 54,9 % (SCPE 2002). A motoros szubtypusnak megfelelően a nagy és finom motoros funkció, az intellektus és a beszédfejlődés súlyos elmaradását is magasabb arányban találtuk a vizsgált cCMV-s betegcsoportban, mint az átlagos CP-s populációban.

Következtetések

Bár a tanulmányunkban az esetszám viszonylag alacsony és nincs kontroll csoport, felhívtuk a figyelmet a congenitális szimptomás CMV fertőzésen átesett gyermekek sokkal súlyosabb CP-statusára és a sokkal súlyosabb társuló rendellenességekre, mint az általános CP-s populációban.

A cCMV fertőzés a fejlett országokban a leggyakoribb intrauterin fertőzés. Valószínűsíthető, hogy a cCMV fertőzés előfordulása magasabb arányú a CP-s gyermekek között, mint ahogyan azt a rendszeres cCMV szűrés hiánya nélkül gondoljuk. A cCMV fertőzés korai felismerése azért is fontos (lenne), mert a betegség megelőzhető és hatásos - legalábbis a tüneteket enyhítő - antivirális kezelés alkalmazható a késői neurológiai károsodások megelőzésére.

3.6. A KÉPALKOTÓ VIZSGÁLATOK SZEREPE A CP PATOGENEZISÉNEK MEGÁLLAPÍTÁSÁBAN. AZ MRICS (MRI CLASSIFICATION SYSTEM) HASZNÁLHATÓSÁGA, MEGBÍZHATÓSÁGA (S4)

Bevezetés

A koponya mágneses rezonanciás vizsgálata segítségünkre van a CP patogenezisének feltárásában, és kisebb mértékben hozzájárulhat az etiológia megfejtéséhez is. A CP-s betegek több mint 80 %-ában MR-vizsgálattal kimutatható patológias eltérés található az agyban.

Célkitűzés

Az SCPE-MRI-munkacsoport által kidolgozott MRICS-rendszer megbízhatóságának értékelése, más MRI-klasszifikációs rendszerekkel való összehasonlítása és az ezekkel való harmonizációja.

Módszerek

Klinikusokat és epidemiológusokat kértünk fel CP-s betegek koponya MR-felvételeinek és azok írásos leleteinek értékelésére és legalább az öt fő MRICS kategória (A,B,C,D,E) valamelyikébe történő besorolásra. Az értékelők közötti megbízhatóságot Cohen-féle kappa-tesztel határoztuk meg (95 % konfidencia intervallum).

Eredmények

Az MRICS jól használható a CP-s betegek koponya MR-felvételeinek és leleteinek osztályozásában. A kappa-érték 0,69 (95% CI 0,54; 0,82) volt, ami jónak tekinthető. Az értékelők közötti megbízhatóság 0,57 (95% CI 0,38; 0,72) volt az MR-felvételek megítélésében és 0,81 (95 % CI 0,66; 0,92) a szöveges riportok értékelésében. A legnagyobb nehézséget a normális és a kevert eltéréseket mutató MR-képek besorolása okozta. A legmagasabb megbízhatóságot az elsődlegesen fehérállományi vagy szürkeállományi léziók értékelésénél kaptuk.

Megbeszélés, következtetések

Az MRICS létrehozása hozzásegített a CP-s betegekkel foglalkozó szakemberek közös nyelvének kialakításához a mágneses rezonanciás vizsgálatok eredményeinek osztályozását illetően. Az értékelők közötti megbízhatóság jó volt, az MR-képek leleteinek osztályozásánál pedig nagyon jónak bizonyult.

A klasszifikáció szempontjából az MR-vizsgálat optimális időpontja a 2 éves életkor, amikor az agy myelinisatiója már kezd beteljesedni. Abban az esetben, ha a korábban elvégzett MR-vizsgálat nem mutat eltérést, érdemes megismételni 2 éves életkor után. Amennyiben a CP patogenezise a korábbi felvételekkel is egyértelműen azonosítható, nem indokolt újabb képalkotó vizsgálat a 2 éves életkor után.

3.7. AZ MRICS ALKALMAZHATÓSÁGA A CP PATOGENEZISÉNEK MEGÁLLAPÍTÁSÁBAN MAGYAR CP-S BETEGPOPULÁCIÓBAN (S5)

Bevezetés

A dél-dunántúli CP-regiszterben szereplő betegeket hosszú évek óta gondoztam/gondozom, így lehetőségem nyílt a részletes perinatális adatok, a CP-s status és a társuló rendellenességek ismeretében arra, hogy az előzőekben ismertetett, nemzetközi együttműködésben kidolgozott MRI Klasszifikációs Rendszer (MRICS) magyarországi alkalmazhatóságát is megvizsgáljam.

Célkitűzés

Célul tűztem ki a CP okának minél pontosabb meghatározását a beteg gyermek anamnézisének, klinikai adatainak és koponya MR-felvételeinek ismeretében. A kapott adatokat össze kívántam hasonlítani a nemzetközi eredményekkel. Feltételeztem, hogy nem találunk lényeges különbséget a CP patogenezt, okait illetően.

Betegek és módszerek

Obszervációs, népességalapú vizsgálatot terveztünk. Baranya, Somogy és Tolna megyékben 1990-2015 között született és 4 éves korukban ezekben a megyékben élő CP-s gyermekek adatait dolgoztuk fel. A jelen tanulmányba csak azokat vontuk be, akiknek elérhető koponya MR-felvételük volt. Az egyes évekhez tartozó epidemiológiai adatokat a Baranya megyei Statisztikai Hivatal (KSH) bocsátotta rendelkezésünkre, illetve a KSH honlapjáról nyertük ki. A számításokat az SPSS Statistics 24 (IBM Corp, New York, USA) és az RStudio (RStudio, Inc., Boston, MA) programokkal végeztük. A különböző CP-s csoportok és MR-eredmények közötti prognosztikai faktorok elemzésére chi-négyzet-próbát és Fisher-tesztet használtunk. A kategorikus változókat chi-négyzet-próbával vizsgáltuk, a folytonos változókat (születési súly, gesztációs kor) összehasonlítását az MRI-vel rendelkező és nem rendelkező csoportok között Kruskal-Wallis-tesztel végeztük. A $p < 0,05$ értékeket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

Eredmények

Összesen 418 CP-s beteget vontunk be a vizsgálatba. Közülük 16 fő került kizárára, mert a CP típusa nem volt ismert számunkra. Legalább egy koponya MR-vizsgálati eredmény 257 betegnél állt rendelkezésünkre (61,5 %).

I. A vizsgálatba bevont összes CP-s gyermek klinikai jellemzői (402 fő)

Nem, születési súly és gesztációs kor: az összes vizsgált CP-s beteg 60,4 %-a volt fiú. Koraszülött volt betegeink 46,5 %-a, 2500 grammnál nagyobb súllyal született 51 %.

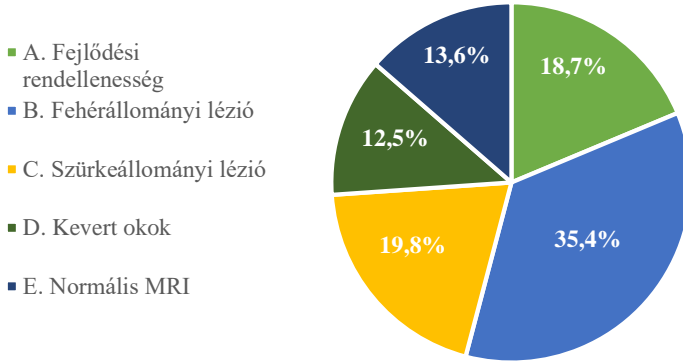
CP szubtípusa: vizsgált betegeink többsége (86,6 %-a) spasticus típusú CP jeleit mutatta, közülük 60,2 % volt kétoldali és 26,4 % egyoldali.

Nagy motoros és finom motoros funkciók: betegeink 36,8 %-a tartozott a legrosszabb, vagyis a GMFCS V. értéket mutató csoportba, míg a finom mozgások értékelése alapján (BFMF skála) 29,9 % mutatta a legrosszabb funkciókat.

Intellektus: a vizsgált betegek több mint fele (53,7 %) közepesen súlyos vagy nagyon súlyos értelmi elmaradást mutatott.

Epilepszia: CP-s betegeink 57,1 %-a volt epilepsziás valaha az élete során. Gyakrabban voltak epilepsziások, akik már az életük első 72 órájában görcsöltek (35/176;19,9 % versus 14/133;10,5 %; $p=0,026$).

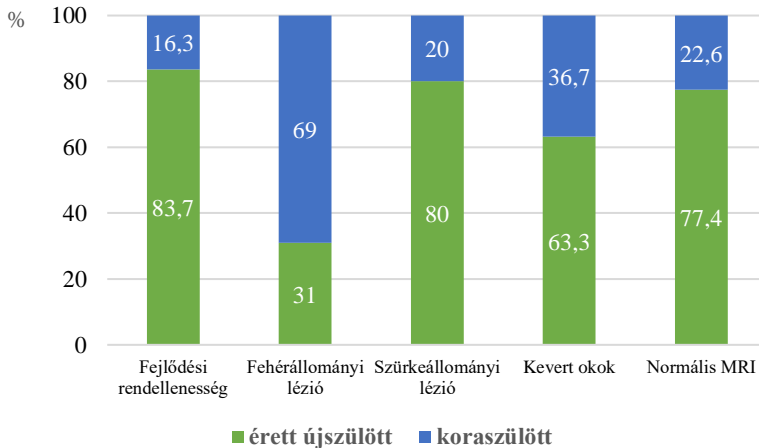
II. A CP-s betegek eredményei az MRICS alapján (257 fő); (4. ábra)



4. ábra CP-s betegek koponya MR-vizsgálatainak osztályozása az MRICS (Magnetic Resonance Imaging Classification System) öt kategóriája alapján

A gesztációs kor és az MRICS

A fehérállományi léziós csoport betegeinek 69 %-a koraszülöttként jött a világra. A 28. gesztációs hét előtt születettek 87,5 %-ának (21/24), a 28-36. hét között születettek 53,6 %-ának (37/69) volt dominánsan fehérállományi léziója. Éretten született az agyi fejlődési rendellenességet mutató betegek 83,7 %-a, a szürkeállományi eltéréssel rendelkezők 80 %-a; (5. ábra). A születési súly és a gesztációs kor alapján vizsgált értékek jól korreláltak egymással.



5. ábra Az érett újszülöttek és koraszülöttek aránya az MRICS kategóriák szerint

CP szubtypusok és az MRICS

Betegeink több mint fele (144/257; 56 %) tartozott a kétoldali spasticitást mutató csoportba, közülük 57-nél (39,6 %) láttunk fehérállományi léziót. Az unilateralis spasticus CP-s betegek közel kétharmadában (64,7 %) szürkeállományi eltérést vélelmeztünk.

Motoros skálák és az MRICS

Betegeink nagyobb arányban tartoztak a súlyosan károsodott motoros funkciót mutató GMFCS III-V. csoportba. A finom motoros mozgást mérő BFMF skálán kapott értékeink csak kissé maradnak el a nemzetközi eredményektől.

Intellektus és az MRICS

A leggyengébb értelmi képességű betegek ($IQ \leq 49$) az agyi fejlődési rendellenességek és a kevert típusú eltérések csoportjaiban voltak (74,4 % és 82,1 %). $IQ > 70$ érték szürkeállományi érintettség és normális MRI esetén volt a leggyakoribb (56,8 % és 41,9 %).

Epilepszia és az MRICS

Valamennyi MRICS csoportban 60 % feletti volt az epilepszia előfordulása, kivéve azokat a betegeket, akiknek az agyi MR-vizsgálata normális eredményt adott.

Megbeszélés

CP-s betegeink több mint fele normális súllyal (≥ 2500 g; 51,1 %), és több mint a fele terminusra született (≥ 36 gesztációs hét; 53,5 %). A császármetszések aránya nemcsak Magyarországon, hanem Európában is folyamatosan emelkedik. A császármetszések aránya 2016-ban megegyezett a vizsgált CP-s betegek esetében talált 39,3 százalékos értékkel.

Betegeink 8,5 %-a született ikerterhességéből. A nemzetközi irodalmi adatokkal megegyezően, CP-s betegek több mint negyötöde (87,1 %) normális (7-10) Apgar-értéket kapott a megszületés után 5 perccel. Mindezek alapján két lehetőség merül fel: 1/ az Apgar-értékek megbízhatósága több tényezőtől függ, ezért óvatosan kezelendők, 2/ a hypoxia-asphyxia nem játszik olyan nagy szerepet a CP kialakulásában, mint ahogyan azt korábban gondoltuk.

A CP szubtypusait vizsgálva: a spasticus CP aránya (86,6 %) a vizsgálatba bevont CP-s betegekben szinte teljesen megegyezett az SCPE-munkacsoport által közölt értékkel (85,75 %); (SCPE 2002).

Következtetések

Adataink harmonizálnak a nemzetközi közlésekkel a CP-s betegek közötti fiú dominanciát, a születési súly megoszlását, a koraszülöttség és a császármetszések arányát, az Apgar értékeket, valamint a spasticus CP arányát illetően. A koraszülöttség értelemszerűen főleg fehérállományi eltéréseket okozott. Az érett újszülöttekben agyi fejlődési rendellenességet és szürkeállományi léziókat találtunk leggyakrabban. A nagy és finom motoros teljesítmények és az intellektus azokban a betegekben volt kedvezőbb, akiknek szürkeállományi eltérésük volt, vagy koponya MR-vizsgálatuk nem mutatott patológiát. Fontos megállapításnak tartjuk, hogy betegeink 13,6 %-ában nem találtunk semmiféle eltérést a koponya képalkotó (MRI) vizsgálattal. Ez felhívja a figyelmet arra, hogy egyéb, például genetikai okok keresendők ezekben a betegekben. Tudomásunk szerint ez az első magyar, a CP-s gyermekek klinikai jellemzőit és koponya MR- eltéréseit bemutató munka.

3.8. WEST-SZINDRÓMA ÉS CP EGYÜTTES ELŐFORDULÁSA. VÁLTOZIK AZ EPILEPSZIA PROGNOZISA? (S6)

Bevezetés

A West-szindróma 5-10 hónapos korban kezdődő ritka epilepszia. Incidenciája 2-5/10000 éveszülött. Epilepsziás (infantil) spasmusok, a pszichomotoros fejlődés elmaradása és az EEG-felvételen észlelhető hypersarrhythmia triásza jellemzi. Több tanulmány foglalkozott a West-szindrómás betegek koponya MR-vizsgálataival, de egyik sem hasonlította össze a CP-vel társuló és nem társuló West-szindrómás betegek körlefoiyását.

Célkitűzés

- A PTE Gyermekklinika Neurológiai Osztályán diagnosztizált és gondozott West-szindrómás betegek klinikai állapotának felmérése, az esetlegesen társuló cerebális paresis típusának, súlyosságának a megítélése.
- Képkötő vizsgálatok (elsődlegesen koponya-MRI) segítségével a West-szindróma és a CP valószínű patogenezisének, etiológiájának meghatározása.
- A két csoport, vagyis a CP-vel társuló és nem társuló West-szindrómás betegek legfontosabb klinikai jellemzőinek (járóképeség, intellektuális teljesítmény és epilepszia status) felmérése és összehasonlítása, elsősorban a prognózis megítélése szempontjából.

Betegek és módszerek

Retrospektív, egyközpontú, obszervációs jellegű vizsgálatot végeztünk. Az 1987-2016 között, a PTE KK Gyermekgyógyászati Klinika Neurológiai Osztályán West-szindrómával kezelt gyermekek adatait az elektronikus és papír alapú adatbázisokból gyűjtöttük össze.

Két betegcsoportot állítottunk fel és hasonlítottunk össze:

1. West-szindrómás beteg, akinek cerebális paresise is van (CP-s csoport),
2. West-szindrómás beteg, akinek nincs cerebális paresise (nem CP-s csoport).

A statisztikai számításokat független mintás t-próbával, Chi-négyzet-próbával és Fisher-tesztel végeztük. A $p < 0,05$ értékeket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

Eredmények

Klinikai jellemzők

Összesen 62 gyermek került bevonásra a kritériumok szerint. West-szindrómás betegeink 63 százaléka cerebális pareticus is volt. A koraszülöttek aránya közel kétszer olyan magas volt a CP-s betegeink között, mint a CP-vel nem sújtott csoportban (41 % versus 21,7 %).

A képkötő-vizsgálatok (MRI) eredményei (1. és 2. táblázat)

West-szindrómás betegeink 89 %-ában bizonyítottunk patológiás eltérést az agyi MR-vizsgálattal.

1. táblázat A koponya MRI-vizsgálatok eredményei/oki tényezők a CP-s és a nem CP-s csoportban

MRI-vizsgálatok eredményei/oki tényezők	CP-s	nem CP-s
Pre/perinatális hypoxia/ischaemia	12	1
Cerebrovascularis infektus	7	1
• Pre- és perinatális infarktusz	3	0
• Intraventricularis vérzés	4	1
Agyi malformáció	10	11
• Lissencephalia	3	0
• Colpocephalia	1	1
• Corticalis dysplasia	2	1
• Polymicrogyria	1	1
• Aicardi-szindróma	1	0
• Subependymalis heterotopia	0	1
• Sclerosis tuberosa	0	3
• Egyéb	2	4
Infekció	7	0
• Intrauterin toxoplazmózis	2	0
• Intrauterin cytomegalovírus fertőzés	1	0
• Szerzett központi idegrendszeri fertőzés	4	0
Anyagszervezavar/fehérállományi lézió	0	2
• Leigh-szindróma	0	1
• Leukodystrophia	0	1
Egyéb (cerebrális atrophia)	2	2
Negatív	1	6
Összesen	39	23

CP: cerebralis pareticus; nem CP-s: nem cerebralis pareticus

2. táblázat Az MR-vizsgálatok eredményeinek összehasonlítása a CP-s és a nem CP-s csoportokban

MRI-eltérések	CP-s (39 fő)	Nem CP-s (23 fő)	p-érték
Negatív MRI	1 (2,6%)	6 (26,1%)	0,009 (b)
Corpus callosum eltérések	14 (35,9%)	4 (17,4%)	0,12 (a)
Egyéb patológiás fehérállományi eltérések	24 (61,5%)	5 (21,7%)	0,002 (a)
Corticalis dysgenesis	9 (23,1%)	7 (30,4%)	0,52 (a)
Thalamus rendellenességek	4 (10,3%)	1 (4,3%)	0,64 (b)
Hippocampalis anomáliák	6 (15,4%)	9 (39,1%)	0,035 (a)
Basalis ganglion léziók	8 (20,5%)	1 (4,3%)	0,14 (b)

„a”: Chi-négyzet-próbával; „b”: Fisher-tesztel

CP-s: cerebralis pareticus; nem CP-s: nem cerebralis pareticus

A CP-s betegek anamnézisében szereplő West-szindróma még kedvezőtlenebb prognózisa utal a kognitív funkciókat és a járóképességet tekintve (3. táblázat).

3. táblázat *A járóképeség, az epilepsziás és a kognitív status a CP-s és a nem CP-s csoportokban*

Csoport	CP-s (37 fő)	nem CP-s (21 fő)	p-érték
Járóképes?			p<0,001 (a)
• igen	8 (22%)	19 (90%)	
• nem	29 (78%)	2 (10%)	
Epilepsziás status			0,02 (b)
• AED szedése nélkül rohammentes	5 (14%)	4 (19%)	
• AED szedése mellett rohammentes	12 (32%)	3 (14%)	
• AED szedése mellett sem rohammentes	20 (54%)	14 (67%)	
Kognitív status			0,04 (b)
• normális intellektus (IQ≥70)	0	3 (14%)	
• enyhe deficit (IQ 51-69)	5 (14%)	5 (24%)	
• közepes deficit (IQ 21-50)	1 (3%)	9 (43%)	
• súlyos deficit (IQ≤20)	31 (84%)	4 (19%)	p<0,001 (a)

„a”: *Chi-négyzet-próbával*; „b”: *Fisher-tesztel*

CP-s: *cerebralis pareticus*; nem CP-s: *nem cerebralis pareticus*; AED: *antiepileptikum*

Megbeszélés, következtetések

Kutatásunkban arra kerestük a választ, hogy a West-szindróma prognózisát mennyire befolyásolja a CP, mint komorbiditás jelenléte.

A CP-s gyermekekben a pre/perinatális hypoxia/ischaemia, az agyi malformációk, a cerebrovascularis inzultusok és a központi idegrendszeri infekciók voltak a leggyakoribb kórokok, míg a nem CP-s csoportban az agyi malformáció fordult elő a leggyakrabban és epilepsziás statusuk is kedvezőtlenebb volt.

Statisztikailag szignifikáns különbségeket találtunk a CP-s és a nem CP-s csoport koponya MR-eredményeit illetően. A hippocampalis anomáliák a nem CP-s betegekben voltak statisztikailag szignifikánsan gyakoribbak. A corpus callosum eltérések magas aránya felveti a kéréstest és West-szindróma közötti kapcsolat részletesebb vizsgálatának igényét.

További kutatásokat szükségesnek a hippocampus és a corpus callosum, valamint West-szindróma közötti kapcsolat tisztázására.

3.9. A CEREBRALIS PARESIS EPIDEMIOLOGIÁJA, KÖLTSÉGEI ÉS KÖZGAZDASÁGI HATÁSAI MAGYARORSZÁGON (S7)

Bevezetés

A CP és a vele járó társbetegségek ellátása jelentős egészségügyi, családi és ösztársadalmi feladat Egy CP-s beteg egészségére, rehabilitációjára, taníttatására, szociális ellátására országonként különböző összegeket fordítanak.

Célkitűzés

Felmérni a CP-s betegek ellátására fordított direkt is indirekt egészségügyi és szociális költségeket Magyarországon.

Betegek és módszerek

A Borsod-Abaúj-Zemplén megyei Központi Kórház neurológiai, rehabilitációs és nefrológiai adatbázisában szereplő 6-18 éves CP-s betegeket vontuk be a vizsgálatba. Vizsgáltuk a CP rizikófaktorait, típusát és a fennálló társbetegségeket (epilepszia, intellektuális elmaradás, inkontinencia, látás- és hallásproblémák, kontraktúrák). Először egy betegre állapítottuk meg a 0-18 éves életkor közötti direkt és indirekt egészségügyi költségeket, otthoni és intézeti, minimum és maximum áron, majd ez alapján becsültük meg az egyéves populációs költséget.

Eredmények

A CP prevalenciáját 2,1 ezreléknek találtuk Borsod-Abaúj-Zemplén megye epidemiológiai adatait figyelembe véve. Számításaink szerint Magyarországon egy CP-s beteg ellátása 18 éves korig 73 millió forintba kerül (251.724 euró);(4. táblázat). A fiatalabb életkorban magasabbak a költségek. Egy CP-s gyermek otthoni ellátása 18 éves korig 43-90 millió forintba kerül (kerekített adatok). Az intézeti ellátás minimum és maximum értéke 57-101 millió forint, vagyis az otthoni ellátás költséghatékonyabb.

Megbeszélés

Magyarországon egy CP-s beteg ellátása 18 éves korig 73 millió forintba kerül (251.724 euró). A várható élettartam alapján a fenti költségek 3-4-szeresével kell számolni. A számított adatokat több országgal összehasonlítva a magyar költségérték a fejlett nyugat-európai országok és a koreai, kínai értékek közé esik.

4. táblázat Az egészségügyi ellátás költségei 0-18 éves kor között egy betegre számolva és magyar forintban kifejezve

KÖLTSÉGEK	Középtérték forint	OTTHONI ELLÁTÁS		INTÉZETI ELLÁTÁS	
		Minimális	Maximális	Minimális	Maximális
Eü. ellátás	34 444 649	21 654 944	25 182 156	43 702 145	47 229 354
Segédeszköz	9 119 201	6 808 359	11 430 040	6 808 359	11 430 040
Gyógyszer	24 191 783	6 373 678	42 009 887	6 373 678	42 009 887
Hallókészülék	109 799,8	33 599,4	186 000,2	33 599,4	186 000,2
Szemüveg	109 425,7	59 850,2	159 001,2	59 850,2	159 598,6
Családi juttatás	4 538 735	7 916 400	10 238 543	0	0
Útiköltség	272 159,2	0	1 088 640	0	0
Teljes költség	72 999 960	42 846 920	90 294 110	56 977 750	101 020 000
Jövedelem kiesés	31 579 840				

Forrás: dr. Fejes Melinda PhD hallgató közleménye alapján

Következtetések

Egy ország egészségügyi-szociális kiadásai tervezhetők, számszerűsíthetők. Számokban azonban nem lehet kifejezni egy mozgássérült beteg és családjának fizikai és lelki terheit, ami a CP és a hozzá kapcsolódó társbetegségek okoznak/okozhatnak. Mint minden betegség esetében, itt is a CP megelőzése lenne az elsődleges feladat. Magyarországon tudomásunk szerint nem készült még hasonló egészségügyi-közgazdasági tanulmány.

3.10. CP ÉS PLEXUS BRACHIALIS PARESIS EGYÜTTES ELŐFORDULÁSA (S8)

Bevezetés

A cereбрalis paresis és a plexus brachialis paresis együttesen igen ritkán fordul elő. Irodalomkutatás során egy magyar nyelvű szerző tollából megjelent közleményt találtunk, amely megemlíti, hogy plexus brachialis lézió mellett előfordult cereбрalis paresis is (Iffy és mtsai, 1994).

Esetismertetés

6. ábra 8 éves fiú. Jól látható a jobb kar plexus brachialis léziója (rövidebb ez a kar és befelé rotált, addukált pozícióban van). A bal oldali alsó végtag vékonyabb, a bal lábfej befelé rotált helyzetben, bal kéz mozgása ügyetlen.



Következtetések

Tudomásunk szerint az első olyan magyar esetismertetést publikáltuk, ahol egy gyermekben együttesen fordult elő a perifériás jellegű plexus brachialis paresis és az ellenkező oldali centralis eredetű hemiparesis. A plexus brachialis lézió a markánsabb tünetek miatt korán felfedezésre került. Az enyhébb tüneteket mutató hemiparesisre csak a fokális jellegű epilepsziás görcs eredetének tisztázása céljából végzett vizsgálatok elvégzése után derült fény (neurológiai, EEG és koponya-MR vizsgálat).

4. ÚJSZÜLÖTT- ÉS CSECSEMŐKORI PAROXYSMALIS JELENSÉGEK – CSECSEMŐKORI EPILEPSZIA

4.1. PAROXYSMUSOKBAN JELENTKEZŐ NEM EPILEPSZIÁS ESEMÉNYEK AZ ÚJSZÜLÖTT- ÉS CSECSEMŐKORBAN (S9)

Bevezetés

A paroxysmusokban jelentkező események prevalenciája a csecsemőkorban kb. 9 %, ennek azonban csupán egytizedét teszik ki az epilepsziás rohamok.

Betegek és módszerek

Az „Epileptic Disorders” a Nemzetközi Epilepszia Liga (International League Against Epilepsy) folyóirata, melynek honlapján edukációs célú videófelvételek is megtekinthetők, epilepsziás és nem epilepsziás jelenségekről. A fenti folyóiratban megjelent közleményünkben öt olyan csecsemő vagy kisgyermek kórosnak vélt mozgásait mutatjuk be, akik a neurológiai szakrendelésemen jelentek meg epilepszia beküldő diagnózissal.

1. Benignus neonatális/csecsemőkori alvási myoclonus
2. Visszatérő tremor vagy jitteriness
3. Csecsemő-kisdedkori borzongás (shuddering attack)
4. Infantilis maszturbáció (gratification behaviour, self-stimulation)
5. Benignus tónusos felfelé tekintés

Megbeszélés, következtetések

Az újszülött- és csecsemőkorban jelentkező paroxysmalis események differenciálása nem mindig egyszerű. Az eseményről készített videófelvétel, az anamnézis ismerete többnyire segít a mozgásjelenség helyes megítélésében. Azonban sokszor még tapasztalt gyermekorvosokat is meglepészhathet a furcsa mozgás. A paroxysmusokban jelentkező benignus mozgásjelenségek a legtöbbször epilepsziás roham gyanúját keltik a szülőben vagy az orvosban, vagyis az epilepsziás rohamtól való elkülönítés alapvetően szükséges. Kétes esetben videó-EEG-vizsgálat vagy monitorozás segít a pontos diagnózis megállapításában.

A fenti mozgásjelenségek pillanatfelvételen rögzített bemutatásával elsősorban a háziorvosoknak, sürgősségi orvosoknak, kezdő gyermekneurológusoknak kívántuk bemutatni a benignus mozgásjelenség természetét, ezzel segítve a helyes döntést a diagnosizok felállítását illetően. A betegeinkről készített videófelvételek a folyóirat honlapján megtekinthetők.

4.2. ÚJSZÜLÖTT- ÉS CSECSEMŐKORI, PAROXYSMUSOKBAN JELENTKEZŐ, EPILEPSZIÁS ÉS NEM EPILEPSZIÁS EREDETŰ KÓRKÉPEK DIFFERENCIÁLDIAGNOSZTIKÁJA (S10)

Bevezetés

Az újszülött- és csecsemőkorban induló konvulziók korai és helyes kórismézése és időben megkezdett kezelése kruciális fontosságú. Az ebben az életkorban jelentkező görcsök egy része életkorhoz kötött, benignus, spontán szűnő mozgásjelenség, kezelést nem igényel. A paroxysmusokban jelentkező nem epilepsziás események helyes felismerésével elkerülhetők a felesleges diagnosztikai vizsgálatok és antikonvulzívumok, antiepileptikumok indokolatlan adása.

Célkitűzés

Újszülött- és csecsemőkori, paroxysmusokban jelentkező epilepsziás és nem epilepsziás jelenségek értékelése/osztályozása orvosi képzettséggel rendelkező és nem rendelkező csoportok által. Feltételeztük, hogy minél magasabb képzettségű az egyén, annál nagyobb arányban fog helyesen dönteni a látott esemény epilepsziás vagy nem epilepsziás voltáról.

Betegek és módszerek

A vizsgálatban részt vevő gyermekek

Obszerváción alapuló kutatást végeztünk. Valamennyi, a vizsgálatban részt vevő gyermeket a PTE ÁOK KK Gyermekgyógyászati Klinika Neurológiai Osztályán vagy Szakrendelésén vizsgáltam a szülők által szokatlannak ítélt, ismétlődően jelentkező mozgásjelenségek miatt. A kivizsgálásuk részeképpen videó-EEG-felvétel készült róluk (5. táblázat).

A vizsgálatban részt vevő személyek

Hat csoportot alakítottunk ki és kértük meg őket a videófelvételek megtekintésére, valamint annak eldöntésére, hogy epilepsziás vagy nem epilepsziás eredetű mozgásjelenséget látnak-e? Minden videófelvétel és csoport esetében kiszámoltuk a helyes válasz arányát (correct answer rate; CAR). A CAR értékek közötti különbséget egyutas varianciaanalízissel és Bonferroni Post-Hoc teszttel vizsgáltuk. A jó válasszal való egyetértést (interrater agreement) Cohen- és Fleiss-kappa-értékekkel jellemeztük. Az egyes csoportokhoz szenzitivitást, specificitást, pozitív és negatív prediktív értékeket is számoltunk (PPV és NPV).

Eredmények

Háromszázhetvennégy résztvevőtől összesen 5610 választ gyűjtöttünk össze. A legmagasabb helyes válasz arányt (CAR) a gyermekneurológusok érték el (67,4 %); (7. ábra).

Az egyes videófelvételekhez tartozó helyes válaszok aránya (CAR) a hat vizsgált csoportban

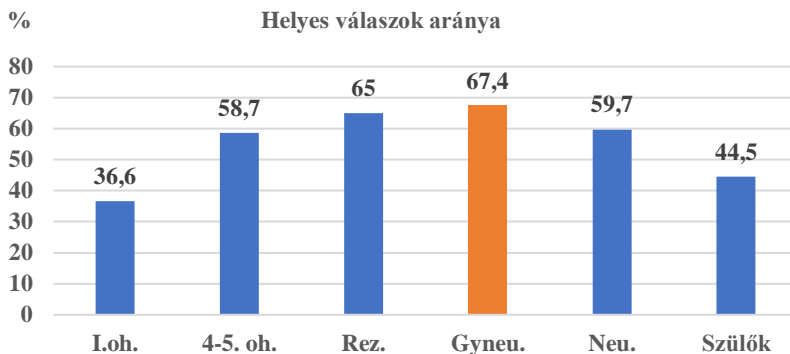
Az egyutas varianciaanalízis statisztikailag szignifikáns különbséget mutatott a 15 különböző videófelvételhez tartozó csoportspecifikus CAR-értékekben ($p=0,007$). Bonferroni Post Hoc-analízissel statisztikailag szignifikáns eltérést állapítottunk meg az 1. évfolyamos orvostanhallgatók és a gyermekgyógyász rezidensek ($p=0,045$), valamint az 1. évfolyamos orvostanhallgatók és a gyermekneurológusok ($p=0,02$) eredményei között.

5. táblázat A videófelvételeken szereplő 15 csecsemő életkora, a mozgás rövid leírása és a megállapított ok/diagnózis az alapbetegséget, illetve az epilepsziát illetően

	Kor	Mozgásjelenség	Kórkép	Epilepszia igen/nem
1.	2 nap	négy végtagi clonusok	hypoxia/ischaemia	igen
2.	2 hó	végtagok tremora	jitteriness	nem
3.	4 hó	jobb kar clonusa	bal temporo-occipitalis corticalis dysplasia	igen
4.	7 nap	horizontális nystagmus	congenitalis hydrocephalus	igen
5.	4 nap	startle-reakció orrkoppintásra	hyperekplexia	nem
6.	5 hó	fej oldalirányú rázása, csámcsogás	Alexander-leukodystrophia	igen
7.	5 hó	bal kéz ujjainak pénzszámoló mozgása	septo-opticus dysplasia	igen
8.	7 nap	generalizált myoclonusok	non-ketotikus hyperglycinaemia	igen
9.	2 hó	alvás alatti myoclonusok	benignus neonatális alvási myoclonus	nem
10.	5 nap	tremor alsó végtagokon	jitteriness	nem
11.	2 hó	érintésre megszűnő tremor az alsó végtagokon	jitteriness	nem
12.	10 nap	négy végtagi durva tremor	heroinfüggő mater csecsemőjének tremora	nem
13.	2 hó	generalizált durva myoclonusok	non-ketotikus hyperglycinaemia	igen
14.	2 nap	karok hirtelen felemelésével járó tónusfokozódás	polymicrogyria	igen
15.	5 hó	epilepsziás spasmus	West-szindróma	igen

A helyes válasszal való egyetértés (Cohen-kappa) és a csoporton belül a válaszok közötti egyetértés

A helyes válasszal való egyetértésben a legmagasabb értéket a gyermekneurológusok (0,34) és a gyermekgyógyász rezidensek (0,31) érték el. Az első évfolyamos orvostanhallgatók Cohen-kappa-értékét találtuk a legalacsonyabbnak (-0,24). A csoporton belüli válaszok között viszont az 1. éves orvostanhallgatók között volt a legnagyobb az egyetértés (0,511), ami utalhat arra, hogy egységesen helytelenül ítélték meg a videófelvételen látott mozgásjelenségeket.



7. ábra A helyes válaszok aránya a hat csoportban

I.oh.=első évfolyamos orvostanhallgató; 4-5.oh.=negyed-ötöd évfolyamos orvostanhallgató; Rez.=gyermekgyógyász rezidens; Gyneu.=gyermekneurológus; Neu.=felöltt neurológus. Forrás: dr. Nagy Eszter PhD értekezés, PTE, 2019

Szenzitivitás, specificitás, pozitív (PPV) és negatív prediktív értékek (NPV)

A szenzitivitást és specificitást tekintve megállapíthatjuk, hogy a rezidensek a nem epilepsziás eredetű videók felismerésében, míg az orvostanhallgatók az epilepsziás jellegű felvételek értékelésében voltak sikeresebbek. A pozitív prediktív érték mindegyik csoportban statisztikailag szignifikánsan magasabb volt, mint a negatív prediktív érték, vagyis az epilepsziás eredetű görcs diagnózisa megbízhatóbban sikerült, mint a nem epilepsziás eredetű. A PPV a gyermekgyógyász rezidensek és a gyermekneurológusok csoportjában volt a legmagasabb (76,28 % és 76,81 %). A szülői csoport szenzitivitása, specificitása, PPV és NPV értéke is magasabb volt, mint az első évfolyamba járó orvostanhallgatóké.

Megbeszélés

Vizsgálatunkban hat különböző egészségügyi edukációs szintű csoporttal értékeltettünk tizenöt (két napos-öt hónapos) csecsemő mozgásjelenségeit bemutató videófelveleteket. Kiegészítettük egy egészségügyi szempontból képzetlen, mégis –epilepsziás gyermekeik révén- tapasztalatokkal rendelkező szülőcsoporttal is a megkérdezetteket. A szülőknek nagyon fontos szerepe van, hiszen többnyire ők látják először csecsemőjük/gyermekük furcsa, szokatlan mozgásait és az ő elmondásukra szorítkozunk, amikor az anamnézist felvesszük. Eredményeink azt bizonyítják, hogy már egy kis tapasztalat is nagy szerepet játszhat a csecsemőkori görcsök megítélésében, hiszen ezen, főleg epilepsziás gyermekek szülei jobb eredményeket értek el a görcsök megítélésében, mint az első évfolyamos, klinikai tárgyakat még nem tanuló orvostanhallgatók.

Következtetések

Az újszülött- és csecsemőkori paroxysmusokban jelentkező események epilepsziás vagy nem epilepsziás eredetének eldöntése sokszor nem lehetséges csak a görcs megtekintése alapján. Videó-EEG-monitorozásra van szükség a kétes eredet tisztázására. Vizsgálatainkból egyértelműen kiderül, hogy már kis tapasztalat, valamint az edukáció is megnöveli a paroxysmusokban jelentkező események helyes felismerését.

4.3. KÜLÖNBÖZIK-E A NEONATOLÓGUS, A GYERMEKNEUROLÓGUS ÉS A NEUROLÓGUS VÉLEMÉNYE AZ ÚJSZÜLÖTT- ÉS CSECSEMŐKORI PAROXYSMALIS JELENSÉGEK MEGÍTÉLÉSÉT ILLETŐEN? (S11)

Bevezetés

Irodalmi közlésekből ismert, hogy az újszülöttkori görcsöket a gyermekneurológus és a neonatológus kissé más szempontból értékeli. A Perinatális Intenzív Centrumokban dolgozó neonatológus a sokszor súlyos állapotú, lélegeztetett és/vagy keringéstámogatást igénylő, görcsölő újszülött vagy koraszülött kezelésénél talán jobban tart az antikonvulzívumok esetleges mellékhatásaitól, ami a csecsemő általános állapotát ronthatja. A gyermekneurológus pedig – ismerve az újszülöttkori konvulziók késői következményeit, a fejlődő agyra kifejtett káros hatásait – a görcsök mielőbbi és teljes megszüntetését helyezi előtérbe.

Célkitűzés

A neonatológusok és a gyermekneurológusok/neurológusok görcsfelismerését kívántuk vizsgálni. Hipotézisünk az volt, hogy nemcsak az újszülöttkori konvulziók kezelésében, de a különböző paroxysmalis események megítélésében is lehetséges eltérés a szakembercsoportok között.

Betegek és módszerek

A vizsgálat protokollja megegyezett a 4.2. fejezetben leírtakkal.

Eredmények

Összesen 1230 választ értékeltünk, ezek 67 %-a volt helyes (824 darab).

Nem találtunk statisztikailag szignifikáns különbséget a neonatológusok (68,6 %) és a gyermekneurológusok (65,8 %) helyes válaszainak arányában ($p=0,72$).

Megbeszélés, következtetések

Felmérésünk alapján elmondhatjuk, hogy a neonatológusok és a gyermekneurológusok közel hasonló biztonsággal ismerték fel az újszülött- és csecsemőkori paroxysmusokban jelentkező mozgásjelenségeket. A felnőtt neurológusok roham-megítélése csak kis mértékben maradt el a gyermekgyógyászkétól. Ezen adatok azt bizonyítják, hogy a neonatológusok és a gyermekneurológusok hasonlóan szemlélik ezeket a mozgásjelenségeket. Ugyanakkor az is kiderül a számokból, hogy pusztán egy videófelvétel alapján nem lehet minden esetben helyesen dönteni. Érdekes lenne a vizsgálatot megismételni, hogy vajon az anamnézis és az EEG ismerete (akár a neonatális intenzív centrumokban alkalmazott amplitúdó vezérelt EEG) mennyiben befolyásolná a döntéseket. A következtetés azonban világos, bizonyos esetekben szükség van a szinkron elvégzett EEG-vizsgálatra vagy monitorozásra.

4.4. AZ INFANTILIS SPASMUSOK KEZELÉSÉRE HASZNÁLT VIGABATRIN LÁTÓTÉR DEFEKTUST OKOZÓ HATÁSA (S12)

Bevezetés

Az infantilis spasmus, a megkésett pszichomotoros fejlődés és az EEG-felvétel interiktálisan észlelt hysarrhythmia a csecsemőkorban induló West-szindróma jellegzetes három tünete. Az infantilis spasmusok kezelésére minél korábban elkezdett corticosteroid és/vagy vigabatrin adása ajánlott. A vigabatrin a GABA- (gamma-aminovajsav) tranzamináz szelektív irreverzibilis gátlója. A vigabatrin optimális dózisára és a kezelés időtartamára nézve nincsenek bizonyítékokon alapuló evidenciák. Ajánlott adagolása: kezdetben 50 mg/kg/nap, fokozatosan emelve az adagot napi 100-150 mg/kg dóziséig. Ugyancsak nincsenek egyértelmű adatok arra vonatkozóan sem, hogy a kezelés időtartama befolyásolja-e a relapszusok gyakoriságát. A csecsemőkorban rövidebb-hosszabb ideig alkalmazott vigabatrin-terápia szemészeti mellékhatásairól megjelenő közlemények változatos eredményekről számolnak be. Jelen vizsgálatunk – tudomásunk szerint - a legnagyobb esetszámú populációt vizsgálta.

Célkitűzés

A nemzetközi együttműködésben elvégzett vizsgálat célja volt, hogy meghatározzuk az infantilis spasmus miatt vigabatrin kezelésben részesült gyermekeknél:

- kialakult-e látótérdefektus,
- ha igen, mekkora volt ennek a prevalenciája,
- milyen súlyos volt,
- a látótérdefektus kialakulásának van-e kapcsolata a vigabatrin kezelés időtartamával, a napi gyógyszerdózissal, a vigabatrin kumulatív dózisával és a gyermek életkorával a kezelés ideje alatt.

Betegek és módszerek

Az infantilis spasmus/West-szindróma ritka előfordulása (1,5-2/10000) és az érintett, gyakran értelmi sérült gyermekek alacsony kooperációs készsége miatt választottuk nemzetközi együttműködésben az adatgyűjtést. Hat egyetemi klinika (Montreál, Moszkva, Ljubljana, Kuopio, Pécs és Zürich) gyermekneurológusa és szemésze válogatta ki azokat a 8 évesnél idősebb, látótér vizsgálatlall együttműködni képes gyermekeket, akik 2 éves életkoruk előtt, infantilis spasmusaik miatt vigabatrin kezelésben részesültek.

Az alábbi adatokat gyűjtöttük: pszichomotoros fejlődés, az alkalmazott vigabatrin dózisa mg/testtömeg kg, a vigabatrin napi és kumulatív dózisa, a kezelés időtartama, mellékhatások, egyéb antiepileptikum szedése, EEG és képalkotó vizsgálatok eredményei.

A rutin szemészeti vizsgálat mellett (látásélesség, motilitás, pupilla reakciók, szemfenék) minden gyermeknél elvégeztük a látótérvizsgálatot (részletek a közleményben). Normális látótérrel és enyhe vagy súlyos látótérdefektust különböztettünk meg.

Az alacsony betegszám miatt statisztikai vizsgálatot nem végeztünk.

Eredmények

6. táblázat A vigabatrin kezelés időtartama, a betegek száma (N), enyhe és súlyos látótérkiesés előfordulása, a vigabatrin kumulatív dózisa grammban és legmagasabb napi dózisa mg-ban kifejezve

	Kezelés időtartama	Kezelés időtartama hó	N	Enyhe látótérkiesés	Súlyos látótérkiesés	Kumulatív dózis g	Legmagasabb dózis/nap mg
I.	< 1 év	5,7 ±2,3	11	1	0	140,5±66,4	879,5±279
II.	12-24 hó	22,6±3,1	10	1	2	758,8±446,6	1930±496,2
III.	≥2év	66,0 ±36,9	11	3	4	2712 ±2200,0	1486,4±750

Megbeszélés

Ellentétben Gaily és mtsai (2009) eredményeivel, vizsgálataink szerint a 2 éves korukig (túlnyomórészt egy éves korukig) vigabatrin kezelésben részesülő gyermekek 34 %-ának van látótérdefektusa. A látótérkiesés előfordulása a betegekben 9 %-ról (1/11) 63 %-ra (7/11) nőtt, ha nem egy évig, hanem több mint 2 éven át szedték a gyógyszert. Az időfaktor mellett a másik jelentős tényezőnek a látótérdefektus kialakulását illetően a vigabatrin napi és kumulatív dózist találtuk. A magasabb napi és kumulatív dózisu vigabatrin nem csak gyakrabban okozott látótérkiesést, de súlyosabb is volt. Egy gyermek kivételével senkinél nem alakult ki látótérdefektus átlagosan napi 880 mg (egy tableta 500 mg-os) és 140 g kumulatív dózis mellett. Eredményeinkből látható az is, hogy voltak olyan gyermekek (4/11), akiknél hosszú kezelési időtartam és magas napi vagy kumulatív dózisu vigabatrin adása mellett sem alakult ki látótérszűkület (6. táblázat).

Következtetések

Alacsony dózisu és 12 hónapnál rövidebb ideig adott vigabatrin kezelés nem okozott látótérdefektust. 1-2 éves kezelési időtartam után a betegek kb. egyharmadánál, 2 évesnél hosszabb időtartam után kb. kétharmadánál tudunk látótérszűkületet igazolni. Nemcsak a vigabatrin terápia időtartama, hanem a gyógyszer napi és kumulatív dózisa is befolyásolja a mellékhatás kialakulását. Jelen kutatás is hozzájárult ahhoz, hogy a magyar gyermekneurológusok is megrövidítették a vigabatrin kezelés időtartamát általában 6 hónapra és a legalacsonyabb, de még effektív vigabatrin dózis adását célozzák meg.

5. ANTIEPILEPTIKUMOK KÖZPONTI IDEGRENSZERRE GYAKOROLT HATÁSAINAK VIZSGÁLATA

5.1. A CARBAMAZEPIN, OXCARBAZEPIN, VALPROÁT, LAMOTRIGIN KVANTITATÍV EEG-RE GYAKOROLT HATÁSÁNAK VIZSGÁLATA ÉS KLINIKAI ALKALMAZHATÓSÁGA (S13)

Bevezetés

Az epilepsziás betegek antiepileptikum kezelésre való beállításáról és az esetleg fellépő mellékhatások megjelenéséről világos útmutatók szólnak, azonban minden egyes egyénileg és különbözőképpen reagál a gyógyszerekre, ezért a jövő a személyre szabott kezelésé. Terápiás dózisban szedett antiepileptikumok is okozhatnak kognitív funkcióromlást, ugyanis sem a gyógyszer dózisa, sem a szérumszintje nem jelzi előre a fellépő mellékhatásokat. Kvantitatív EEG (QEEG) segítségével objektíven és megbízhatóan vizsgálhatók a központi idegrendszerre hatással lévő gyógyszerek, így az antiepileptikumok kognitív funkciókra gyakorolt hatása is.

Célkitűzés

1/ A különböző antiepileptikumok mely QEEG változókat változtatják meg jellemzően?

2/ Mely antiepileptikumok szedése esetén és hány betegben figyelhetjük meg az átlagos alfa frekvencia (AMF=alpha mean frequency) több mint 0,5 Hertz (Hz) értékkel való lassulását? Ezt az értéket azért választottuk, mert az AMF 0,5-0,6 Hz értékkel való csökkenése bizonyítottan kognitív károsodást jelez egészséges és epilepsziás személyekben is (Frost és mtsai, 1995; Salinsky és mtsai, 2002).

Betegek és módszerek

Újonnan diagnosztizált, antiepileptikummal még nem kezelt betegek kórtörténetének, neurológiai vizsgálatának ismeretében készítettük el az első EEG- felvételt (EEG1). A kezelést terápiás dózisú antiepileptikum adásával kezdtük el. A második neurológiai és EEG-vizsgálat (EEG2) 8 héttel azután történt, hogy a terápiás szintű antiepileptikum dózist elérte a beteg. A páciensek minden vizsgálat alkalmával beszámoltak lezajlott rohaikról, esetleges panaszokról. Minden EEG-felvételtől hatvan, egyenként két secundum időtartamú szakaszt (epochot) választottunk ki - összesen 2 percet - QEEG elemzésre. A kiválasztott epochokat frekvenciaanalízisnek vetettük alá. Gyors Fourier-transzformáció segítségével számítottuk ki az abszolút teljesítményt (mikrovolt²) a delta, theta, alfa és béta frekvenciasávban. Ezen kívül, átlag (vagy közép-) frekvenciát számítottunk az alfa-sávban (AMF; Hz).

Vizsgálati elrendezések

1. *Csoportos-önkontrollós elrendezésben* összehasonlítottuk a betegek kezeletlen és kezelt állapotában kapott QEEG változókat (AD, AT, AA, AB, AMF), külön kezelve a négyféle antiepileptikummal kezelt csoportokat és a kezeletlen csoportot. Az abszolút teljesítmény-értékek populációs eloszlása nem gaussi, ezért a csoport-összehasonlításokat páros Wilcoxon-próbával végeztük. Statisztikailag szignifikánsnak fogadtuk el a $p < 0,05$ értékeket.

2. Az *egyedi vizsgálatban* a sávteljesítmény-értékek és az alfa-középfrekvencia algebrai különbségét (EEG2-EEG1) számítottuk ki.

Eredmények

137 beteget vontunk be a vizsgálatba.

Sávteljesítmény

Az antiepileptikummal nem kezelt csoportban nem találtunk statisztikailag szignifikáns különbséget az abszolút sávteljesítményben az első és a második EEG-vizsgálat során. Carbamazepin szedése mellett statisztikailag szignifikánsan emelkedett a théta-sávteljesítmény ($p=0,0066$). Valproát kezelés mellett statisztikailag szignifikánsan csökkent a delta- ($p=0,0006$), théta- ($p<0,0001$) és az alfa- ($p=0,0042$) sávteljesítmény. A lamotrigín szedése nem csak a delta-, théta- és alfa-, de a béta-sávteljesítmény statisztikailag szignifikáns csökkenését is okozta. Az oxcarbazepin nem változtatta meg a sávteljesítmény értékeket.

Alfa-középfrekvencia (csoportvizsgálat)

Az alfa-középfrekvencia értékek nem változtak statisztikailag szignifikáns mértékben a nem kezelt és a valproáttal kezelt csoportban az első és második EEG-vizsgálat során. Carbamazepin és oxcarbazepin terápia mellett az AMF-értékek statisztikailag szignifikáns mértékben csökkentek ($p<0,0001$ és $p=0,0017$). A lamotrigín szedése mellett az AMF értéke statisztikailag szignifikánsan emelkedett ($p=0,0042$).

Megbeszélés

Az antiepileptikum kezelés kapcsán az átlagos alfa-frekvencia 0,5-0,6 Hz értékkel való csökkenése előrevetíti a kognitív funkciók és az intellektus szignifikáns romlását. Ezzel ellentétben a 0,5 Hz-nél kisebb AMF-lassulást mutató betegekben a kognitív funkció nem hanyatlik.

Csoportos-önkontrollos elrendezésben összehasonlítva a betegek kezeletlen és kezelt állapotában kapott QEEG változókat (delta- théta-, alfa-, béta-sávteljesítmény és alfa középfrekvencia) megállapíthatjuk, hogy a *carbamazepin* szedése statisztikailag szignifikánsan emelte az abszolút théta-sávteljesítményt és csökkentette az alfa-középfrekvenciát. Az *oxcarbazepin* nem befolyásolta statisztikailag szignifikáns mértékben az abszolút sávteljesítményt, de statisztikailag szignifikánsan csökkentette az alfa-középfrekvenciát. A *valproát* nem befolyásolta statisztikailag szignifikáns mértékben az átlagos alfa-frekvenciát és a béta-sávteljesítményt, de statisztikailag szignifikánsan csökkentette az abszolút delta-, théta- és alfa sávteljesítményt. *Lamotrigin* szedése mellett statisztikailag szignifikáns mértékben nőtt az AMF és csökkent a sávteljesítmény.

Vizsgálataink alapján megállapíthatjuk, hogy a carbamazepinnel és oxcarbazepinnel ellentétben, a valproát és a lamotrigín alkalmazása csökkenti a széles sávteljesítményt, de nem csökkenti az átlagos alfa-frekvenciát.

Következtetések

Kvantitatív EEG-vizsgálattal kimutattuk, hogy carbamazepint szedő epilepsziás betegek egy részében statisztikailag szignifikáns mértékben csökkent az átlagos alfa-frekvencia, ami a gyakorlat nyelvére lefordítva azt jelenti, hogy carbamazepint szedő egyéneknél fokozottan ellenőrizendő a kognitív funkció. Másik megfigyelésünk és tudomásunk szerint először közöltük a lamotrigín potenciálisan kedvező (alfa-gyorsító) hatását a kognitív funkciókat illetően QEEG segítségével.

5.2. A LAMOTRIGIN CSÖKKENTI AZ EEG-SZINKRONIZÁCIÓT IDIOPATHIÁS GENERALIZÁLT EPILEPSZIÁS BETEGEKBEN (S14)

Bevezetés

Az idiopathiás generalizált epilepsziák (IGE) csoportjába négy epilepszia szindróma tartozik: gyermekkori absence epilepszia, juvenilis absence epilepszia, juvenilis myoclonosus epilepszia, csak generalizált tónusos-clonusos rohamok. A thalamocorticalis és a cortico-corticalis hálózat kórosan fokozott szinkronizált aktivitása vezet a generalizált rohamok kialakulásához.

A lamotrigin széles spektrumú antiepileptikum, effektív lehet valamennyi IGE-rohamtípus esetén. A feszültségfüggő Na⁺ és Ca⁺⁺ csatornákat blokkolja. Intakt thalamocorticalis összeköttetéseket tartalmazó agyszeleteken igazolták, hogy a lamotrigin gátolja a tüskehullám kislüléseket a thalamocorticalis körben (Gibbs és mtsai, 2002).

Célkitűzés

Monoterápiában adott lamotrigin EEG-háttértevékenységre kifejtett hatásának vizsgálata kvantitatív EEG-vel. Hipotézisünk szerint a lamotrigin csökkenti a kóros thalamocorticalis szinkronizációt IGE-betegekben.

Betegek és módszerek

Újonnan diagnosztizált, antiepileptikum kezelésben még nem részesülő, 8 évesnél idősebb és valamelyik IGE-szindrómában szenvedő betegeket vontunk be a vizsgálatba. Az első EEG-vizsgálatot követő napon kezdte el a vizsgálati egyén a lamotrigin szedését fokozatosan emelkedő adagban. A 2. EEG-vizsgálatra 3 hónappal később került sor, amikor a beteg terápiás dózisu, rohammentességet eredményező lamotrigint szedett. Hatvan darab 2 másodperces epochot választottunk ki QEEG-elemzésre. Kontroll csoportként azonos életkorú és egészséges személyek - a fentiekkel megegyező módon és körülmények között készült - QEEG felvételeinek adatait használtuk fel annak megállapítására, hogy a lamotrigin kezeléshez köthető változások irányát (a normalizáció felé vagy attól távolodóan) megállapíthassuk.

QEEG-elemzések

Spektrális analízis

A kiválogatott epochokat neurometriás analízis szoftverrel dolgoztuk fel (NAS, Version 2,80). A gyors Fourier-transzformációval nyert adatokból minden betegre, továbbá a kontrollokra nézve kiszámítottuk az alábbi értékeket minden elvezetésre és a négy frekvenciasávra (delta=1,5-3,5 Hz; theta 3,5-7,5 Hz; alfa 7,5-12,5 Hz; béta 12,5-25 Hz) nézve:

- RAP (raw absolute power) abszolút teljesítmény (uV²),
- RRP (percent raw relative power) relatív teljesítmény (%),
- RMF (raw mean frequency) átlagfrekvencia (Hz).

Koherencia számítása

Gyors Fourier-transzformáció segítségével a 19 elvezetésre számított ún. idősorokból autokorreláció és kereszt-korreláció értékeket nyertünk, ezekből számítottuk a koherenciát az alábbi elektród-párokra és a négy frekvenciasávra nézve:

- RCO = interhemisphaerialis koherencia - Fp1-Fp2, F3-F4, C3-C4, P3-P4, O1-O2, F7-F8, T3-T4, és T5-T6 elektróda-párokra számítva;
- RIC = intrahemisphaerialis koherencia - Fp1-F3, Fp2-F4, T3-T5, T4-T6, C3-P3, C4-P4, F3-O1, F4-O2 elektróda-párokra számítva.

A fenti adatok a topográfiai eloszlást is bennfoglalják. Tartalmi adatredukció és a nagy mennyiségű QEEG-adat egyszerűbb kezelése érdekében azonban skalpátlagokat is képeztünk a fenti elemzésekkel nyert adatokból, minden betegre, azok kezeletlen és kezelt állapotára, továbbá a kontroll csoportra nézve. Az egyedi kvantitatív EEG-adatokból átlagolás útján csoportokat képeztünk, így három csoportot kaptunk: 1/ betegcsoport kezeletlen állapotban, 2/ betegcsoport kezelt állapotban, 3/ kontroll csoport.

Korreláció számítása

A gyógyszerhatás dinamikájának vizsgálata céljából korrelációt számítottunk a kiindulási RAP-abnormalitás mértéke és a gyógyszerhatásnak betudható normalizálódás (RAP-csökkenés) mértéke között. Az összefüggést minden frekvenciasávban és az összes aktív elektródnak megfelelően megvizsgáltuk.

Statisztikai módszerek

A betegek kezeletlen és kezelt állapotának összehasonlítására a páros Wilcoxon-próbát használtuk. A többszörös összehasonlításokat Friedman- és post hoc Dunn-tesztekkel vizsgáltuk. A korreláció számítására a Spearman-féle rank korrelációs módszert alkalmaztuk (Motulsky és mtsai, 1995). Statisztikailag szignifikánsnak a $p < 0,05$ értékeket tekintettük.

Eredmények

Spektrális teljesítmény, középhfrekvencia és koherencia (skalpátlagok)

Abszolút teljesítmény: a delta- és théta-RAP skalpátlagok statisztikailag szignifikáns csökkenést mutattak a kezelt állapotban, a kezeletlenhez képest. Az alfa-teljesítmény is csökkent, de nem statisztikailag szignifikáns mértékben. A béta- teljesítményben nem volt érdemi különbség a két állapot között. *Relatív teljesítmény:* az RRP a théta-sávban csökkent statisztikailag szignifikáns mértékben, a többi sávban nem volt említésre méltó különbség a két állapot között. A théta és alfa-középfrekvencia statisztikailag szignifikáns mértékben változott: a théta-RMF csökkent, az alfa-RMF növekedett. A féltekéken belüli és a féltekék között *koherencia*-értékek nem mutattak statisztikailag szignifikáns különbséget a kezeletlen és kezelt állapot között.

Az abszolút teljesítmény (RAP) topográfája

A betegek kezelt állapotában a delta- és théta-frekvenciasáv értékei kompaktabb eloszlást mutattak, mint a kontroll, vagyis a kezeletlen állapotban. A lamotrigin elsősorban a magasabb RAP-értékeket csökkentette. Ez a jelenség kevésbé volt szembevetendő az alfa-frekvenciasávban és nem észleltük a béta-frekvenciasávban.

Korreláció

Összehasonlítva a kezdeti, kezeletlen állapotban kapott RAP-értékeket a lamotrigin szedés során bekövetkező változás (RAP2 – RAP1) mértékével, egyenes arányosságot kaptunk minden elvezetésben a delta-, théta- és alfa- frekvenciasávokban, de ritkán észleltük a béta-sávban.

Megbeszélés

Az idiopathiás generalizált epilepsziák neurofiziológiai jellemzője a thalamocorticalis kör kórosan fokozott szinkronizációja. A delta- és théta-szinkronizáció emelkedése az éber EEG-n thalamocorticalis dysfunctióra utal. A szinkronizáció csökkenése a háttéraktivitás részleges normalizációjaként értelmezhető. Munkánkban QEEG-vizsgálatokkal alátámasztottuk az experimentális neurofiziológiai módszerekkel kimutatott kóros szinkronizációt. Vizsgálatunk mennyiségileg jellemezte a kiindulási kóros állapotot, amelyet a normatív érték kétháromszorosát kitevő szelektív RAP jellemzett. Ugyanez, de ellenkező előjelű és szintén szelektív RAP-csökkenés mutatkozott lamotrigin kezelés hatására, ami a felvetett hipotézist megerősítette.

Az eredmények klinikai jelentősége egyértelmű. A kezdeti kóros klinikai állapot (gyakori rohamok) és túlszinkronizált EEG-háttértevékenység lamotrigin hatására szimultán megszűnt (rohammentesség), illetve mérséklődött (RAP-csökkenés). Említést érdemel a lamotrigin agykérgi dinamikát (a RAP-csökkenést leszámítva) nem módosító hatása. Különböző kórállapotokban vagy neuroaktív szerek hatására kognitív és viselkedési zavarokat és ezekkel összefüggő kóros QEEG-eltéréseket tapasztalhatunk. Ezekkel szemben a lamotrigin a terápiás vonatkozású RAP-csökkenést leszámítva nem okoz változást a QEEG-mutatókban, és nem rontja a kognitív tevékenységet sem. Ellenkezőleg, az alfa-középfrekvenciát (és talán a théta-középfrekvenciát) növelő hatása összefüggésben állhat a mások által közölt enyhe pszichostimuláns hatással, az éberségi szintre és kognícióra kifejtett előnyös hatással.

Következtetések

Vizsgálatunkkal elsőként igazoltuk, hogy a lamotrigin szelektív módon csökkenti az EEG-szinkronizációt, viszont nem befolyásolja az agykérgi dinamika többi, vizsgált mutatóját. Eredményeink gyakorlati hasznaként felvetettük, hogy a kvantitatív módszerrel mért EEG-normalizáció biológiai markerként is alkalmazható lenne az antiepileptikum kezelés hatásosságának megítélésében. Ezen hipotézisünket a későbbiekben Dömötör és mtsai (2017) vizsgálatai igazolták, ugyanis LORETA-vizsgálattal kimutatták, hogy az áramforrás- sűrűség (current source density) értéke csökken a sikeresen kezelt absence és juvenilis myoclonosus epilepsziák esetében, vagyis a QEEG-változás a kedvező terápiás válasz megbízható, prediktív terápiás markere.

6. A BINOKULARITÁS MEGJELENÉSE KORASZÜLÖTT ÉS ÉRETT ÚJSZÜLÖTT CSECSEMŐKBEN. A VIZUÁLIS TAPASZTALAT HATÁSA A TÉRLÁTÁS FEJLŐDÉSÉRE (S15)

Bevezetés

A neocortex filogenetikai és ontogenetikai plaszticitása sokat kutatott téma, de a környezeti tényezőknek az újszülöttkori agyra gyakorolt hatása vitatott. A tapasztalatfüggő agyi fejlődés egyik legismertebb modellje a binokularitás, vagyis a térlátás (stereopsis) vizsgálata. Arról azonban keveset tudunk, hogy a terminus előtt született koraszülöttek térlátása hogyan fejlődik az érett újszülöttekhez viszonyítva.

Célkitűzések/kérdésfeltevések

1. A koraszülöttek térlátása hogyan, mennyi idővel a megszületésük után alakul ki?
2. Eltér-e a koraszülöttek térlátásának időbeli kialakulása az éretten születettekétől?
3. Ha igen, akkor a korai fejlesztés során alkalmazott vizuális és motoros/szenzoros ingerek alkalmazása elősegíti-e a vizuális funkció fejlődését?

Betegek és módszerek

A PTE Gyermekgyógyászati Klinika Perinatális Intenzív Centrumában kezelt és Fejlődésneurológiai Gondozójában gondozott csecsemőket vontuk be a vizsgálatba. A vizuális ingereket három darab katódsugárcsőves monitoron vetítettük le, a térbeli felbontás 320-240 pixel, az időbeli felbontás 60 Hz volt. Két vizsgálatot végeztünk minden gyermek esetében:

1. Dinamikus random pont korrelogramm-VEP (DRDC-VEP)

A korrelált képek 50-50 % fekete és sárga, az antikorrelált képek 50-50 % vörös és zöld, random megjelenésű pontokból álltak. A korrelált és az antikorrelált állapot közötti váltás 1,875 Hz frekvenciával történt. A vizsgálat megkezdése előtt vörös-zöld szűrőszemüveget helyeztünk a gyermek arcára. A regisztrációs idő legalább 70-100 secundum volt. Műtermékmentes epochok kiválasztása után Fourier-transzformációt végeztünk.

2. Sakktábla mintaváltásos VEP-vizsgálat (PR-VEP)

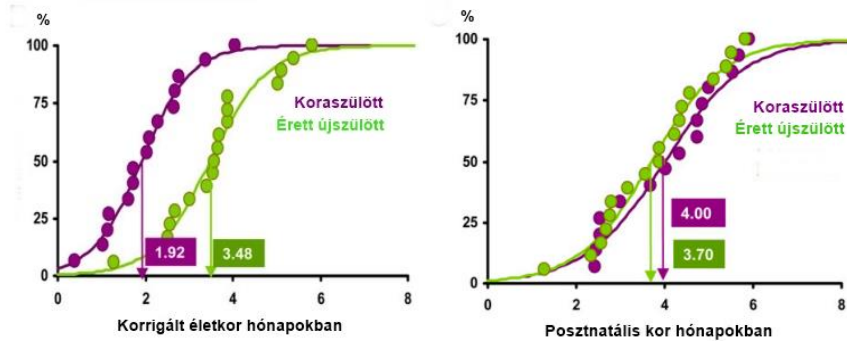
120°-es sakktáblaméretet, 1,875 Hz mintaváltási frekvenciát, 95 %-os kontrasztot és $106 \pm 5,04$ cd/m² luminanciát alkalmaztunk. A P1 hullám latenciáját olvastuk le.

15-15 koraszülött (27-34. gesztációs hét) és érett újszülött (37-40. gesztációs hét) csecsemőt vontunk be a tanulmányba. A kapott eredményeket a korrigált (a fogantatástól a 40. terhességi hétig eltelt idő függetlenül a születés időpontjától) és a posztnatális életkorra is kiszámítottuk. A gyermekeket 2-3 hónapos kortól havi gyakorisággal kértük vissza ellenőrző vizsgálatra, legalább a DRDC-VEP válasz megjelenéséig.

Statisztikai módszerek: Student- és Kolmogorov-Smirnov-tesztet alkalmaztunk. Statisztikailag szignifikánsnak tekintettük az eltérést $p < 0,05$ esetén.

Eredmények

A DRDC-VEP vizsgálatok eredményei



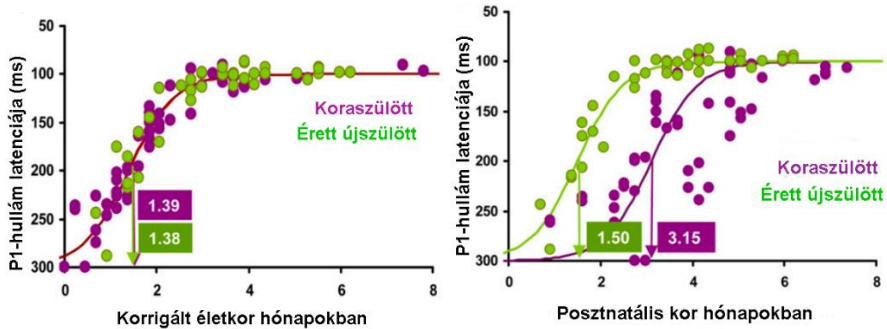
8. ábra A binokularitás megjelenése a koraszülött és az érett újszülött csoportban a korrigált életkor és a posztnatális kor függvényében DRDC-VEP vizsgálattal. Az adatpontok azt mutatják meg, hogy a vízszintes tengelyen hónapokban kifejezett életkorban a vizsgált koraszülött és érett újszülött populáció hány százalékánál jelenik meg a binokularitás (függőleges tengely).

A korrigált életkor szerint vizsgálva a binokularitás megjelenési ideje a koraszülöttek 50 %-ában 1,92 hónap, az érett újszülöttek 50 %-ában 3,48 hónap volt; a különbséget statisztikailag szignifikánsnak találtuk ($p < 0,001$); (8. ábra).

A posztnatális kor szerint vizsgálva a koraszülöttek 50 %-ánál 4 hónapos korban, az érett újszülöttek 50 %-ánál 3,7 hónapos korban volt észlelhető először a binokularitás ($p = 0,578$).

A koraszülötteknél a korrigált életkor szerinti korábbi megjelenés és a posztnatális kor szerint a két csoport közötti átfedés azt bizonyítja, hogy a térlátás kialakulása nem az életkortól, hanem a megszerzett tapasztalatoktól függ.

A saktábla mintaváltással készült VEP-vizsgálatok eredményei



9. ábra Saktábla mintaváltásos VEP-vizsgálat során nyert P1-hullám-latencia életkorfüggő változása. Az adatpontok a koraszülött és érett újszülött csecsemők P1-latenciáit mutatják.

A korrigált életkor szerint a koraszülöttek csoportjában 1,39 hónapos korban, az érett újszülöttek esetében 1,38 hónapos korban csökken a P1-latencia a leggyorsabban, a két görbe fedt egymást ($p=0,9$; statisztikailag nem szignifikáns); (9. ábra).

A posztnatális életkor szerint a koraszülötteknél 3,15 hónapos életkorban, az érett újszülötteknél 1,5 hónapos életkorban a leggyorsabb a P1-latencia csökkenése ($p<0,0001$, statisztikailag szignifikáns).

A saktábla mintaváltással készült VEP-vizsgálat adatai azt mutatják, hogy a P1-latencia érése előre programozott, vagyis nem függ a vizuális tapasztalatok megszerzésétől.

Megbeszélés

A DRDC-VEP vizsgálatokkal szerzett adataink alapján a binokuláris látás koraszülöttekben és érett újszülöttekben is kb. ugyanabban a posztnatális életkorban jelenik meg (4,0 versus 3,7 hónap). A térlátás kialakulása tehát nem előre programozott, hanem tapasztalatfüggő. A látópálya integritásának ellenőrzésére alkalmazott mintaváltásos VEP-vizsgálatunk eredményei viszont azt mutatják, hogy a látópálya érése előre programozott, vagyis nem függ a tapasztalatszerzéstől.

Következtetések

Vizsgálatainkkal elsőként igazoltuk, hogy a vizuális tapasztalat elősegíti a binokularitás megjelenését. A kutatás a gyakorlat szempontjából is releváns eredményt adott, ugyanis bizonyította, hogy a koraszülöttek és/vagy látászavarban szenvedő újszülöttek vizuális fejlesztése eredményes lehet és ezért a lehető legkorábbi életkorban el kell kezdeni.

7. RITKA NEUROLÓGIAI KÓRKÉPEK A GYERMEKKORBAN

7.1. PANTOTENÁT-KINÁZ-ASSZOCIÁLT NEURODEGENERÁCIÓ (PKAN, KORÁBBI NEVÉN HALLERVORDEN-SPATZ-BETEGSÉG) – ÉLETET FENYEGETŐ STATUS DYSTONICUS KEZELÉSE PALLIDO-THALAMOTOMIÁVAL (S16)

A fenti ritka kórkép diagnosztikai folyamatát és a farmakoterápiával nem uralható, súlyos, életveszélyes status dystonicus különleges műtéti kezelését ismertetem, amely betegem számára jelentős életminőség javulást eredményezett.

A ritka betegségek kezeléséről általában hiányoznak a bizonyítékokon alapuló ajánlások, így van ez a PKAN esetén is. Jelenleg sincsenek egyértelmű adatok arra vonatkozóan, hogy klasszikus PKAN esetén melyik beavatkozás hozza a legjobb eredményt, ki az optimális jelölt, mikor kell a műtétet elvégezni, milyen stimulátor beállításokat kell alkalmazni.

Közleményünkre sok hivatkozást kaptunk. Egy nemzetközi munkacsoport a közölt, többnyire kisszámú esetismertetések alapján 2017-ben ajánlást tett közzé a PKAN kezeléséről. A konszenzus tartalmazza az általunk elvégzett pallido-thalamotomia javaslatát súlyos, gyógyszeres kezelésre nem reagáló, fájdalmas dystonia esetén (Hogarth és mtsai, 2017).

7.2. AUTOIMMUN ENCEPHALITISEK - ANTI-NMDAR-ENCEPHALITIS

7.2.1. ANTI-NMDAR-ENCEPHALITIS – AZ ELSŐ MAGYAR BETEGRŐL SZÓLÓ ESETKÖZLÉS (S17,18,19)

A Magyarországon megjelent első esetközlésben 15 éves lány anti-NMDAR-encephalitisének részletes kórtörténeti leírását adtuk meg.

7.2.2. ANTI-NMDAR-ENCEPHALITIS ÉS DROGHASZNÁLAT EGYÜTTES ELŐFORDULÁSA TIZENHÉT ÉVES SERDÜLŐBEN. A MOLEKULÁRIS MIMIKRI VAGY A CANNABINOID-RECEPTOROK FOKOZOTT STIMULÁCIÓJÁNAK OKI SZEREPE? (S20)

Tizenhét éves szerhasználó fiúbetegem anti-NMDAR-encephalitisének kialakulásában felvetjük a cannabis szerepét.

8. VÁLASZOK A CÉLKITŰZÉSEKBE FELTETT KÉRDÉSEKRE

1. Magyarországon elsőként hoztam létre egy három megyére terjedő CP-s populáció adatbázisát, ezzel megteremtve egy országos mintaként szolgáló regisztert. Az Európai Unió JRC-SCPE nemzetközi munkacsoporthoz kapcsolódva az addig összegyűjtött adatokat harmonizáltam a nemzetköziekkel (azonos kérdőív, CP döntési fa alkalmazása, CP szubttípusok, társuló rendellenességek felismerése, stb). Bevezettem a GMFCS (Gross Motor Function Classification System), BFMF (Bimanual Fine Motor Function), CFCS (Communication Function Classification System), EDACS (Eating and Drinking Ability Classification System) és a Viking Beszéd Teszt rutinszerű használatát a vizsgálok, kutatók közötti egységes nyelv elősegítésére.
A JRC-SCPE adatbázisának felhasználásával, nemzetközi, több központú vizsgálattal először tudtuk kimutatni a CP prevalenciájának csökkenését az 1980-2003 évek között Európában. Mind a mérsékelt alacsony, mind a közepesen alacsony születési súllyal születettek esetén statisztikailag szignifikáns mértékben csökkent a CP prevalenciája, és ezen belül a közepesen súlyos/súlyos CP-s esetek előfordulása is. Nem találtunk statisztikailag szignifikáns prevalencia csökkenést az extrém alacsony és normális születési súllyal születettek csoportjában. **(3.4. fejezet)**
2. 1976-98 között mind a posztneonatalis CP prevalenciájában, mind a CP súlyosságában statisztikailag szignifikáns csökkenő tendenciát figyeltünk meg. Megállapítottuk, hogy a központi idegrendszeri fertőzések után bekövetkező posztneonatalis CP prevalenciájának statisztikailag szignifikáns csökkenési tendenciája főleg az 1990-es évektől figyelhető meg, és minden valószínűség szerint összefüggésben áll a szélesebb körben bevezetett védőoltási programmal. Felhívtuk a figyelmet arra, hogy adataink szerint a gyermekkori koponyasérülések több mint fele szándékosan előidézett és ezen bántalmazott gyermekek esetében nem csak a mozgássérülésük, de a társuló tünetek is súlyosabbak, mint a véletlen balesetek után. A szív- vagy egyéb (pl. idegsebészeti) műtétek után bekövetkező posztneonatalis CP a betegek 10 %-ában fordult elő. **(3.5. fejezet)**
3. A szimptomás congenitalis cytomegalovírus (cCMV) fertőzösen átesett gyermekeknél az összes CP-hez képest is magasabb női arányt találtunk. A betegek négyötöde éretten jött a világra és CP-statusuk sokkal súlyosabb volt (beleértve a motoros, az intellektuális, a beszéd és az epilepsziás státust is), mint az átlagos CP-s populációban. Valószínűsíthető, hogy a cCMV fertőzés előfordulása magasabb arányú a CP-s gyermekek között, mint ahogyan azt a rendszeres cCMV szűrés hiánya nélkül gondoljuk. Felhívtuk a figyelmet a korai felismerés jelentőségére, mert a betegség megelőzhető és hatásos - legalábbis a tüneteket enyhítő - antivirális kezelés alkalmazható a késői neurológiai károsodások megelőzésére. **(3.6. fejezet)**
4. A koponya mágneses rezonanciás vizsgálata segítségünkre van a CP patogenezisének feltárásában, és kisebb mértékben hozzájárulhat az etiológia megfejtéséhez is. Megállapítottuk, hogy az MRI Klasszifikációs Rendszer

(MRICS) megbízható, és létrehozása hozzásegített a CP-s betegekkel foglalkozó szakemberek közös nyelvének kialakításához a mágneses rezonancias vizsgálatok eredményeinek besorolását illetően. Az osztályozás szempontjából az MR-vizsgálat optimális időpontja a 2 éves életkor. **(3.7 fejezet)**

Az általunk gondozott CP-s betegek koponya MR-felvételeinek 86,4 %-a mutatott valamilyen eltérést. Adataink harmonizálnak a nemzetközi közlésekkel, a CP-s betegek közötti fiú dominanciát, a születési súly megoszlását, a koraszülöttség és a császármetszések arányát, az Apgar-értékeket és a spasticus CP arányát illetően. Fontosnak tartjuk, hogy betegek 13,6 %-ában nem találtunk semmiféle eltérést a koponya képalkotó (MR) vizsgálattal. A koraszülöttség főleg fehérállományi eltéréseket okozott. Az érett újszülöttekben agyi fejlődési rendellenességet és sürkeállományi léziókat találtunk a leggyakrabban. Tudomásunk szerint elsőként vizsgáltuk Magyarországon a CP lehetséges okait a beteg gyermek perinatális anamnézisének, klinikai adatainak és a koponya MR vizsgálatának függvényében. **(3.8. fejezet)**

West-szindrómás betegek 63 %-a cerebriális pareticus és 89 %-ukban igazoltunk valamilyen cerebriális patológiát a koponya MR-vizsgálattal. A West-szindrómás és CP-s gyermekekben a legjelentősebb kórokok a pre/perinatális hypoxia/ischaemia, az agyi malformációk, a cerebrovascularis inzultusok és az infekciók voltak, míg a nem CP-s csoportban az agyi malformációk fordultak elő a leggyakrabban. Statisztikailag szignifikáns különbségeket találtunk a CP-s és a nem CP-s betegek koponya MRI-eredményei között. A hippocampalis anomáliák a nem CP-s csoportban, míg a fehérállományi eltérések a CP-s csoportban voltak jellemzőek. A corpus callosum rendellenességeinek magas aránya (29 %) felveti a kérgestest és a West-szindróma közötti kapcsolat jelentőségét. A CP-s betegek anamnézisében szereplő West-szindróma még kedvezőtlenebb prognózist valószínűsít a kognitív funkciókat és a járóképeséget tekintve. Tudomásunk szerint ez az első olyan, West-szindrómásokat vizsgáló tanulmány, melyben a betegeket a motoros statusuk szerint (van-e cerebriális paresisük vagy nincs) csoportosítva hasonlították össze. **(3.9. fejezet)**

5. Megállapítottuk, hogy egy CP-s beteg ellátása 18 éves korig 73 millió forintba (kb. 251 ezer euró) kerül. A várható élettartam alapján ezen költség 3-4-szeresével kell számolni. Magyarországon tudomásunk szerint nem készült még hasonló egészségügyi-közgazdasági tanulmány. A várandósságra való tudatos felkészüléssel/felkészítéssel, a terhesgondozás további javításával, a koraszülés rizikófaktorainak lehetőségek szerinti minimalizálásával kísérhetjük meg a CP prevalenciájának csökkentését. **(3.10. fejezet)**
6. Tudomásunk szerint Magyarországon elsőnek közöltük egy nagyon ritka betegség-társulás, a perifériás eredetű plexus brachialis lézió és a központi idegrendszeri eredetű cerebriális paresis együttes előfordulását egy beteg kapcsán. **(3.11. fejezet)**
7. Megállapítottuk, hogy az újszülött- és csecsemőkorban jelentkező paroxysmalis események felismerése még a szakorvosok számára sem mindig egyszerű feladat, de a tapasztalat lényegesen javítja a helyes megítélést (az epilepsziás gyermeket nevelő szülők többször döntöttek helyesen, mint például az első éves orvostanhallgatók). Az esemény (görcs) megtekintése és a körülmények ismerete

sokat segít a helyes diagnózis felállításában, de bizonytalanság esetén videó-EEG-vizsgálatra van szükség. Megállapítottuk, hogy az újszülött- és csecsemőkorú paroxysmalis jelenségek megítélését illetően a neonatológusok és a gyermekneurológusok véleménye alapvetően nem különbözik, hasonló biztonsággal ismerik fel a mozgásjelenségeket. **(4.1.; 4.2. és 4.3 fejezet)**

8. A csecsemőkorban jelentkező infantilis spasmusok terápiájában alkalmazott vigabatrin 1-2 éves kezelési időtartam után a vizsgált betegek egyharmadánál, több mint két évig tartó kezelés után pedig kétharmadánál okozott látótérszűkületet. Alacsony dózisu és 12 hónapnál rövidebb ideig adott vigabatrin kezelés nem vezetett látótérdefekthoz, vagyis nemcsak a vigabatrin terápia időtartama, hanem a gyógyszer napi és kumulatív dózisa is befolyásolja a mellékhatás kialakulását. **(4.4. fejezet)**
9. Kvantitatív EEG-vizsgálatokkal kimutattuk, hogy carbamazepin monoterápiában részesülő epilepsziás betegekben statisztikailag szignifikáns mértékben csökkent az átlagos alfa-frekvencia, ami a gyakorlat nyelvére lefordítva azt jelenti, hogy carbamazepint szedő egyénekben fokozottan ellenőrizendő a kognitív funkció. Tudomásunk szerint először közöltük QEEG-vizsgálatok segítségével a lamotrigin potenciális kedvező (alfa-gyorsító) hatását. Igazoltuk, hogy a lamotrigin szelektív módon csökkenti az EEG-szinkronizációt, viszont nem befolyásolja az agykérgi dinamika többi, vizsgált mutatóját. Mindezen megfigyelések alapján felvetettük, hogy a kvantitatív-EEG módszerekkel mérhető változások a kedvező terápiás válasz megbízható, prediktív jelzői lehetnek, vagyis biológiai markerként alkalmazhatók. **(5.1. és 5.2. fejezet)**
10. Vizuális kiváltott válasz vizsgálatainkkal elsőként igazoltuk, hogy a binokuláris látás koraszülöttekben és érett újszülöttekben is kb. ugyanabban a posztnatális életkorban jelenik meg (4,0 versus 3,7 hónap). A térlátás kialakulása tehát nem előre programozott, hanem tapasztalatfüggő. A látópálya érése viszont előre programozott, vagyis nem függ a tapasztalatszerzéstől. Mindezek alapján megállapíthatjuk, hogy a születés utáni korai időszakban a vizuális cortex környezeti ingerekkel stimulálható, vagyis a vizuális tapasztalat elősegíti a binokularitás megjelenését. A kutatás a gyakorlat szempontjából is releváns eredményt adott, ugyanis bizonyította, hogy a koraszülöttek és/vagy látászavarban szenvedő újszülöttek vizuális fejlesztését a lehető legkorábbi életkorban el kell kezdeni. **(6. fejezet)**
11. A korábban Hallervorden-Spatz-betegségnek, napjainkban pantotenát-kináz-asszociált neurodegenerációnak (PKAN) nevezett ritka megbetegedésben életet veszélyeztető status dystonicus kezelésére kétoldali pallido-thalamotomiát alkalmaztunk, amellyel betegünk életét megmentettük és elfogadható életminőséget biztosítottunk számára. A PKAN kezelésére vonatkozóan ma sincsenek bizonyítékokon alapuló ajánlások, éppen a ritkasága miatt. A jelenleg érvényes konszenzus (2017) tartalmazza az általunk elvégzett pallido-thalamotomia javaslatát súlyos, gyógyszeres kezelésre nem reagáló, fájdalmas dystonia esetén.

Az anti-N-metil-D-aszpartát-receptor- (NMDAR) encephalitis szintén ritka előfordulású és nemrégiben felfedezett kórkép. Az első magyar beteg diagnosztikájának és terápiájának ismertetése nevemhez fűződik. **(7. fejezet)**

9. AZ ÚJ EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA

1. Magyarországon elsőként hoztam létre egy három megyére terjedő CP-s populáció adatbázisát, ezzel megteremtve egy országos mintaként szolgáló regisztert.
2. Az Európai Unió JRC-SCPE munkacsoportjához 2007-ben kapcsolódva az addig összegyűjtött adatokat harmonizáltam a nemzetköziekkel (azonos kérdőív és CP döntési fa alkalmazása, CP szubtípusok, társuló rendellenességek felismerése stb). Bevezettem a GMFCS (Gross Motor Function Classification System), BFMF (Bimanual Fine Motor Function), CFCS (Communication Function Classification System), EDACS (Eating and Drinking Ability Classification System), és a Viking Beszéd Teszt rutinszerű használatát a vizsgálók, kutatók közötti egységes nyelv elősegítésére.
3. Az SCPE-JRC adatbázisának felhasználásával, nemzetközi kollaborációban végzett vizsgálatokkal kimutattuk a CP prevalenciájának és súlyosságának csökkenését a mérsékelten alacsony és a közepesen alacsony születési súlyú csoportokban az 1980-2003 évek között Európában. Megállapítottuk, hogy 1976-98 között statisztikailag szignifikáns mértékben csökkent a posztneonatális CP prevalenciája és súlyossága, ami minden valószínűség szerint összefüggésben áll a szélesebb körben bevezetett védőoltási programmal. Felhívtuk a figyelmet arra, hogy adataink szerint a gyermekkori koponyasérülések több mint fele szándékosan előidézték és ezen bántalmazott gyermekek esetében nem csak a mozgássérülésük, de a társuló tüneteik is súlyosabbak, mint a véletlen balesetek után. Vizsgálataink alapján felvetettük, hogy a congenitalis cytomegalovírus fertőzés előfordulása magasabb arányú a CP-s gyermekek között, mint ahogyan azt a rendszeres cCMV szűrés hiánya nélkül gondoljuk. Felhívtuk a figyelmet a korai felismerés jelentőségére, mert a betegség megelőzhető és hatásos, legalábbis a tüneteket enyhítő antivirális kezelés alkalmazható a késői neurológiai károsodások megelőzésére.
4. Az MRI Klasszifikációs Rendszer (MRICS) létrehozása hozzásegített a CP-s betegekkel foglalkozó szakemberek közös nyelvének kialakításához. Megállapítottuk, hogy a CP-s betegek túlnyomó többségében koponya MR-vizsgálattal valamilyen agyi patológia kimutatható, ami segít a CP patogenezisének, etiológiájának pontosításában. A koraszülöttekben főleg fehérállományi eltérések, az érett újszülöttekben agyi fejlődési rendellenességek és szürkeállományi léziók a legjellemzőbbek. Felhívtuk a figyelmet arra, hogy CP-s gyermek negatív koponya-MR-vizsgálata esetén további diagnosztikai megfontolások szükségesek. Megállapítottuk, hogy a West-szindróma és a cerebralis paresis társulása igen kedvezőtlen prognózisra utal. West-szindrómás gyermekekben a corpus callosum és hippocampalis anomáliák gyakori előfordulását figyeltük meg.

5. Vizsgálataink szerint egy CP-s beteg ellátása Magyarországon 18 éves korig 73 millió forintba (kb. 251 ezer euró) kerül. A várható élettartam alapján ezen költség 3-4-szeresével kell számolni.
6. Megállapítottuk, hogy az újszülött- és csecsemőkorban jelentkező paroxysmalis események felismerése a neonatológusok és gyermekneurológusok számára sem mindig egyszerű feladat, bizonytalanság esetén videó-EEG-vizsgálatra van szükség.
7. Igazoltuk, hogy a vigabatrín terápia látótérdefektust okozó hatása összefüggésbe hozható az antiepileptikum dózisével és a kezelés időtartamával. Jelen kutatásunk is hozzájárult ahhoz, hogy a magyar gyermekneurológusok is megrövidítették a vigabatrín kezelés időtartamát általában 6 hónapra és a legalacsonyabb, de még effektív vigabatrín dózis kialakítását célozzák meg.
8. Kvantitatív EEG-vizsgálatokkal kimutattuk, hogy az epilepsziás betegek antiepileptikum terápiaja befolyásolhatja a kognitív funkciójukat. Igazoltuk a carbamazepin potenciálisan kedvezőtlen és a lamotrigín potenciálisan kedvező hatását. Felvetettük, hogy a kvantitatív-EEG módszerekkel mérhető változások a kedvező terápiás válasz megbízható, prediktív jelzői lehetnek.
9. Igazoltuk, hogy a binokuláris látás koraszülöttekben és érett újszülöttekben is kb. ugyanabban a posztnatális életkorban jelenik meg, vagyis nem előre programozott, hanem tapasztalatfüggő módon. A látópálya érése viszont előre programozott, vagyis nem függ a tapasztalatszerzéstől. Felhívtuk a figyelmet arra, hogy a születés utáni korai időszakban a vizuális cortex környezeti ingerekkel stimulálható, vagyis a koraszülöttek és/vagy látászavarban szenvedő újszülöttek vizuális fejlesztését a lehető legkorábbi életkorban el kell kezdeni.
10. Egy ritka betegségtársulás (plexus brachialis laesio és cereberalis paresis), valamint két ritka kórkép (pantotenát-kináz-asszociált neurodegeneráció és anti-N-metil-D-aszpartát-receptor-encephalitis) diagnosztikáját és sikeres kezelését ismertettük.

10. AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK
(A PHD ÉRTEKEZÉS ÓTA)

ANGOL NYELVŰ, IMPAKT FAKTORRAL RENDELKEZŐ,
NEMZETKÖZI FOLYÓIRATOKBAN MEGJELENT KÖZLEMÉNYEK A
DISSZERTÁCIÓBAN VALÓ MEGJELENÉS SORRENDJÉBEN

I. CEREBRALIS PARESIS

1. **Decreasing prevalence in cerebral palsy: A multi-site European population-based study, 1980 to 2003**
Sellier E, Platt MJ, Andersen GL, Krageloh-Mann I, De La Cruz J, Cans C, Van Bakel M, Arnaud C, Delobel M, Chalmers J, McManus V, Lyons A, Parkes J, Dolk H, Himmelmann K, Pahlman M, Dowding V, Colver A, Pennington L, Horridge K, Kurinczuk J, Julsen Hollung S, Bottos M, Gaffney G, De la Cruz J, Pallas C, Neubauer D, Jekovec-Vrhovsek M, Virella D, Andrada M, Greitane A, **Hollody K**, Sigurdardottir S, Einarsson I, Honold M, Rostasy K, Mejaski-Bosnjak V. On behalf of surveillance of cerebral palsy network
DEV MED CHILD NEUROL. 2016;58(1):85-92.
IF 3,116 **Q1**
2. **Trends in prevalence and characteristics of post-neonatal cerebral palsy cases: A European registry-based study.**
Germany L, Ehlinger V, Klapouszczak D, Delobel M, **Hollódy K**, Sellier E, De la Cruz J, Alberge C, Genolini C, Arnaud C.
RES DEV DISABIL. 2013;34(5):1669-77.
IF 2,735 **Q1**
3. **Clinical features of cerebral palsy in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection.**
Dakovic I, da Graça Andrada M, Folha T, Neubauer D, **Hollody K**, Honold M, Horber V, Duranovic V, Bosnjak VM.
EUR J PAEDIATR NEUROL. 2014;18(5):618-23.
doi:10.1016/j.ejpn.2014.04.007.
IF 2,301 **Q1**
4. **MRI classification system (MRICS) for children with cerebral palsy: development, reliability, and recommendations**
Himmelmann K., Horber V., De La Cruz J., Horridge K., Mejaski-Bosnjak V., **Hollody K.**, Krageloh-Mann I. The SCPE Working Group
DEV MED CHILD NEUROL. 2017;59(1):57-64.
IF 3,289 **Q1**

5. **The usefulness of MRI Classification System (MRICS) in a cerebral palsy cohort**
Nagy E., Herbert Z., Peter I., Csorba E., Skobrak A., Farkas N., **Hollody K.**
ACTA PAEDIATR. 2020 Apr 4. doi: 10.1111/apa.15280.
IF 2,265 (2018) **Q1**
6. **Does Co-occurred Cerebral Palsy Change the Prognosis of West Syndrome?**
Nagy E., Farkas N., **Hollody K.**
NEUROPEDIATRICS. 2020;51 (1):30-36.
IF 1,654 (2018) **Q2**
7. **A cereбрalis paresis epidemiológiája, költségei és közgazdasági hatásai Magyarországon**
Fejes Melinda Varga Beatrix, **Hollódy Katalin**
CLINICAL NEUROSCIENCE, IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE.
2019;72(3-4):115-122.
IF 0,113 (2018) **Q4**
8. **Kettős patológia: cereбрalis paresis és plexus brachialis laesio együttes előfordulása**
Nagy Eszter, Péter István, **Hollódy Katalin**
GYERMEKGYÓGYÁSZAT. 2018;69(3):131-132.
- II. PAROXYSMALIS JELENSÉGEK - EPILEPSZIA- KLINIKAI NEUROFIZIOLÓGIA
9. **Paroxysmal non-epileptic events in infancy: five cases with typical features**
Nagy E., **Hollódy K.**
EPILEPTIC DISORDERS. 2019;21 (5):458-462.
IF 2,052 (2018) **Q2**
10. **Epileptic seizure or not? Proportion of correct judgementbased only on a video recording of a paroxysmal event**
Nagy E., Major A., Farkas N., **Hollody K.**
SEIZURE-EUROPEAN JOURNAL OF EPILEPSY. 2017;53:26-30.
IF 2,839 **Q1**
11. **The evaluation of paroxysmal events in neonates and infants. Do neonatologists, paediatric neurologists and neurologists differ in their opinion?**
Nagy E., Farkas N., **Hollody K.**
IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE, 2018;71(9-10):313-319.
IF 0,113 (2018) **Q4**

12. **Does vigabatrin treatment for infantile spasms cause visual field defects? An international multicentre study.**
 Riikonen R, Rener-Primec Z, Carmant L, Dorofeeva M, **Hollody K**, Szabo I, Krajnc BS, Wohlrab G, Sorri I.
 DEV MED CHILD NEUROL. 2015;57(1):60-67.
IF 3,615 **Q1**
13. **Quantitative EEG effects of carbamazepine, oxcarbazepine, valproate, lamotrigine, and possible clinical relevance of the findings**
 Clemens, B., Ménes, A., Piros, P., Bessenyei, M. Altmann, A., Jerney, J., Kollár, K., Rosdy, B., Rózsavölgyi, M., Steinecker, K., **Hollódy, K.**
 EPILEPSY RESEARCH. 2006;70:190-199.
IF 2,088 **Q1**
14. **Lamotrigine decreases EEG synchronization in a use-dependent manner in patients with idiopathic generalized epilepsy**
 Clemens, B., Piros, P., Bessenyei, M., **Hollody, K.**
 CLIN NEUROPHYSIOL. 2007;118 (4):910-917.
IF 2,468 **Q1**
15. **Early onset binocularity in preterm infants reveals experience-dependent visual development in humans.**
 Jando G, Miko-Barath E, Marko K, **Hollody K**, Torok B, Kovács I.
 PROC NATL ACAD SCI USA. 2012;109(27):11049-52.
IF: 9,737 **Q1**

III. RITKA NEUROLÓGIAI KÓRKÉPEK

16. **Staged bilateral stereotactic pallidotomy for life-threatening dystonia in a child with Hallervorden-Spatz disease**
 Balas I., Kovacs N., **Hollody K.**
 MOVEMENT DISORDERS. 2006;21(1):82-85.
IF 3,323 **Q1**
17. **Anti-N-Metil-D-aszpartát-receptor encephalitis: a szindróma ismertetése az első magyar beteg leírása kapcsán**
 [Anti-NMDA-receptor encephalitis: description of the syndrome in line with presentation of the first Hungarian patient].
Hollódy K, Csábi G, Láng A, Rózsai B, Komáromy H, Bors L, Illés Z.
 CLINICAL NEUROSCIENCE, IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE.
 2011;64(3-4):119-25.
IF 0,488 **Q3**

18. **Anti-NMDA-receptor-encephalitis a gyermekkorban.**
Hollódy Katalin
GYERMEKORVOS TOVÁBBKÉPZÉS. 2018;12(4):151-155.

19. **Anti-NMDA- receptor encephalitis in a 16-year-old girl. Do seropositive patients need chronic immune treatment after full recovery? (absztrakt)**
Hollódy K, Csabi G, Lang A, Rozsai B, Komaromy H, Bors L, Illes Z.
EUR J PAEDIATR NEUROL. 2011;15(1):S57-58.
DOI: 10.1016/S1090-3798(11)70195-7

20. **Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis and drug abuse - The probable role of molecular mimicry or the overstimulation of Cb receptors in a 17-year-old adolescent - Case report**
Hau L., Csabi G., Rozsai B., Stankovics J., Tenyi T., **Hollódy K.**
NEUROPSYCHOPHARMACOLOGIA HUNGARICA, 2016;18 (3),162-164.

A TÉMÁHOZ KAPCSOLÓDÓ KÖNYVEK

Gyermekneurológia.

Szerk. Hollódy Katalin

Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2019

ISBN 978-963-226-721-0

Az epilepszia szindrómák EEG atlasza

Írta és szerkesztette: Clemens Béla és Hollódy Katalin

Törökbálint, Glaxo-Wellcome, 2005

ISBN 963-00-4734-9

A TÉMÁHOZ KAPCSOLÓDÓ KÖNYVFEJEZETEK

Erfahrungen mit Vigabatrin Behandlung

Hollódy, K., Saracz, J., Dani, M., Veres, É.

Aktuelle Neuropädiatrie 1994

Hrsg. D. Rating. CIBA-GEIGY Verlag, 1995

A pszichomotoros retardáció korai identifikálása.

Hollódy Katalin

„Bevezetés a korai fejlesztés témaköreibe”. Oktatási segédanyag.

Szerk.: Csanádi Gabriella. Comenius, 1998

Epilepszia esetkönyv. Sikerek, kudarcok, tanulságok

Hollódy Katalin:

Szerk: Halász Péter-Fogarasi András

Garbo Kiadó, 2010

ISBN 978-963-87845-6-8

EGYÉB, A TÉMÁHOZ KAPCSOLÓDÓ ANGOL NYELVŰ KÖZLEMÉNYEK

I. CEREBRALIS PARESIS

Ultrasound-guided, intraglandular injection of botulinum toxin A in children suffering from excessive salivation

Gerlinger I., Szalai G., **Hollody K.**, Németh A.

J LARINGOL OTOL. 2007;121(10):947-951.

IF 0,501

Q2

Gastrostomy tube feeding of children with cerebral palsy: variation across six European countries.

Dahlseng MO, Andersen GL, DA Graca Andrada M, Arnaud C, Balu R, De la Cruz J, Folha T, Himmelmann K, Horridge K, Júlíusson PB, Pålman M, Rackauskaite G, Sigurdardottir S, Uldall P, Vik T; Surveillance of Cerebral Palsy in Europe Network.

DEV MED CHILD NEUROL. 2012;54(10):938-44.

IF 2,776

Q1

II. EPILEPSZIA-KLINIKAI NEUROFIZIOLÓGIA

Imaging of the cortical effect of lamotrigine in patients with idiopathic generalized epilepsy. A low-resolution electromagnetic tomography (LORETA) study.

Clemens, B, Piros, P., Bessenyei, M., Tóth, M., **Hollódy, K.**, Kondakor, I.

EPILEPSY RESEARCH. 2008;81:204-210.

IF 2,405

Q2

Quantitative EEG abnormalities in persons with "pure" epileptic predisposition without epilepsy: a low resolution electromagnetic tomography (LORETA) study.

Puskás S, Bessenyei M, Fekete I, **Hollódy K**, Clemens B.

EPILEPSY RESEARCH. 2010;91(1):94-100.

IF 2,302

Q2

Theta EEG source localization using LORETA in partial epilepsy patients with and without medication.

Clemens B, Besenyei M, Fekete I, Puskás S, Kondákor I, Tóth M, **Hollódy K**.
CLIN NEUROPHYSIOL. 2010;121(6):848-858.

IF 2,786

Q1

EEG functional connectivity of the intrahemispheric cortico-cortical network of idiopathic generalized epilepsy.

Puskás S, Besenyei M, Emri M, Spisák T, Koselák M, **Hollódy K**, Fogarasi A, Kondákor I, Füle K, Bense K, Fekete I.
EPILEPSY RESEARCH. 2011;96(1-2):11-23.

IF 2,290

Q1

EEG background activity is abnormal in the temporal and inferior parietal cortex in benign rolandic epilepsy of childhood: a LORETA study.

Besenyei M, Varga E, Fekete I, Puskás S, **Hollódy K**, Fogarasi A, Emri M, Opposits G, Kis SA, Clemens B.

EPILEPSY RESEARCH. 2012;98(1):44-49.

IF: 2,241

Q2

EEG-LORETA endophenotypes of the common idiopathic generalized epilepsy syndromes.

Clemens B, Puskás S, Besenyei M, Emri M, Opposits G, Kis SA, **Hollódy K**, Fogarasi A, Kondákor I, Füle K, Bense K, Fekete I.

EPILEPSY RESEARCH. 2012;99(3):281-292.

IF:2,241

Q2

Neurophysiology of juvenile myoclonic epilepsy: EEG-based network and graph analysis of the interictal and immediate preictal states.

Clemens B, Puskás S, Besenyei M, Spisák T, Opposits G, **Hollódy K**, Fogarasi A, Fekete I, Emri M.

EPILEPSY RESEARCH. 2013;106(3):357-69. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2013.06.017.

IF 2,190

Q2

Valproate treatment normalizes EEG functional connectivity in successfully treated idiopathic generalized epilepsy patients

Clemens B, Puskás S, Besenyei M, Kovács N, Spisák T, Kis SA, Emri M, **Hollódy K**, Fogarasi A, Kondákor I, Fekete I.

EPILEPSY RESEARCH. 2014;108 (10):1896-1903. doi:10.1016/j.eplepsyres.2014.09.032

IF 2,015

Q2

Increased resting-state EEG functional connectivity in benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes.

Clemens B, Puskás S, Spisák T, Lajtos I, Opposits G, Besenyei M, **Hollódy K**, Fogarasi A, Kovács NZ, Fekete I, Emri M.

SEIZURE. 2016;35:50-55. doi: 10.1016/j.seizure.2016.01.001.

IF 2,448

Q1

Individual evaluation of LORETA abnormalities in idiopathic generalized epilepsy

Clemens B, Puskás S, Besenyei M, Kondákor I, **Hollódy K**, Fogarasi A, Bense K, Emri M, Opposits G, Kovács N, Fekete I.

CLINICAL NEUROSCIENCE, IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE. 2016;69 (3-4),107-121.

IF 0,322

Q4

EEG-based cerebral networks in 14 neurological disorders

Dömötör J., Clemens B., Csépany T., Emri M., Fogarasi A., **Hollódy K.**, Puskás S., Fekete K., Kovács A., Fekete I.

CLINICAL NEUROSCIENCE, IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE. 2017;70(5-6),159-178.

IF 0,252

Q4

EGYÉB, A TÉMÁHOZ KAPCSOLÓDÓ MAGYAR NYELVŰ KÖZLEMÉNYEK

A gyermekkori mentális retardáció diagnosztikája

Hollódy Katalin

CSALÁDORVOSI FÓRUM. 2004;7:23-27.

Botulinum toxin „A” ultrahang vezérelt intraglandularis injektálása fokozott nyáltermelésben szenvedő gyermekekben

Gerlinger Imre, Szalai Gábor, **Hollódy Katalin**, Nyuschál Balázs

FÜL-, ORR-, GÉGEGYÓGYÁSZAT. 2006;52(2):82-87.

Mély agyi stimuláció a disztónia kezelésének egy új perspektívája

[Deep brain stimulation: a new perspective for the treatment of dystonia]

Kovács Norbert, Balás István, Llumiguano Carlos, Aschermann Zsuzsanna, Bóné Beáta,

Tasnádi Emese, Nagy Ferenc, Janszky József, Dóczi Tamás, Varga Dezső, **Hollódy**

Katalin, Karárdi Kázmér, Illés Zsolt, Komoly Sámuel

GYERMEKORVOS TOVÁBBKÉPZÉS. 2008;7(Suppl. A):1-20.

EEG sarok – Gyermekkori absence epilepszia

Hollódy Katalin

GYERMEKGYÓGYÁSZAT. 2014;65(2):65-66.

EEG sarok – Benignus epilepszia centrotemporalis tüskékkel

Hollódy Katalin

GYERMEKGYÓGYÁSZAT. 2014;65(3):133-134.

EEG sarok - Infantilis spasmus – hypsarrhythmia

Hollódy Katalin

GYERMEKGYÓGYÁSZAT. 2014;65(4):256-257.

EEG sarok – Az EEG szerepe a központi idegrendszeri gyulladáso kórképek diagnosztikájában gyermekkorban

Hollódy Katalin

GYERMEKGYÓGYÁSZAT. 2014;65(5):321-322.

EEG sarok - Az újszülöttkori EEG

Hollódy Katalin

GYERMEKGYÓGYÁSZAT. 2015;66(1):8-10.

EEG sarok – Az EEG során alkalmazott aktivációs eljárások

Hollódy Katalin

GYERMEKGYÓGYÁSZAT. 2015;66(2):85-87.

EGYÉB, A TÉZISEKHEZ SZOROSAN NEM KAPCSOLÓDÓ ANGOL NYELVŰ
KÖZLEMÉNYEK

Delayed speech development with facial asymmetry

Hollódy, K., Kampós, K.

EUR J PAEDIATR NEUROL. 2005;9(6),415-418.

IF 2,000

Q1

Transverse Myelitis as a Rare, Serious Complication of Mycoplasma pneumoniae Infection

Csábi G, Komáromy H, **Hollódy K**

PEDIATRIC NEUROLOGY. 2009;41(4):312-313.

IF 1,497

Q2

Relationship between sleep duration and childhood obesity: Systematic review including the potential underlying mechanisms

Felso R., Lohner S., **Hollody K.**, Erhardt E., Molnar D.

NUTRITION, METABOLISM AND CARDIOVASCULAR DISEASES.

2017;27 (9),751-761.

IF 3,318

Q1

11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Ez az értekezés nem jöhetett volna létre a közös munka öröme nélkül. Gyermekgyógyász-gyermekneurológus-neurofiziológus klinikai pályafutásom alatt, gyógyító-oktató-kutatói munkám során sok szakmai segítséget kaptam munkatársaimtól, amiért ezúton fejezem ki hálás köszönetem.

Elsőként néhai **Méhes Károly** Professzor Úr nevét említem, akitől elsősorban a klinikusi szemléletet tanulhattam meg, de Ő bátorított a tudományos munkára, a PhD értekezésem megírására is. A Gyermekklinikán szakmai lendületet és segítséget kaptam **Kosztolányi György, Kajtár Pál** és **Soltész Gyula** Professzor Uraktól. **Molnár Dénes** professzor munkámat messzemenően támogatta, segítségére mindig számíthattam.

Hálás vagyok **Dóczy Tamás** Professzor Úrnak, aki nem csak a szakmai tudásomat gyarapította, de empátiája és betegcentrikussága is példaértékű számomra.

Prof. Komoly Sámuelnek, Dr. Balás Istvánnak és **Prof. Kovács Norbertnek** köszönettel tartozom az együtt gondolkodásért közös betegeink érdekében.

Szerzőtársaim közül **Clemens Béla** főorvos Úrnak mondok köszönetet, aki bevezetett az kvantitatív elektroencefalográfia rejtelmeibe és felkért az epilepszia szindrómákról szóló közös szerkesztésű könyvünk gyermekneurológus szerzőjének. Hálás vagyok neki a bizalmáért és az epilepszia területén való gyümölcsöző együttműködésért.

Jandó Gábor Tanár Úr megmutatta számomra, hogy a klinikus hogyan tud együttműködni az elméleti tudóssal, úgy hogy annak kézzelfogható, gyakorlati relevanciája legyen.

Néhai **Richard Michaelis** professzor, a Tübingeni Gyermekklinika Fejlődésneurológiai Intézetének igazgatója terelte az érdeklődésemet a mozgássérült gyermekekkel foglalkozó kutatói területre.

Az Európai Unió Joint Research Center „Surveillance of Cerebral Palsy in Europe” szervezete megtanított a nemzetközi együttműködésben való tudományos munkára. Hálával tartozom **Christine Cans, Catherine Arnaud, Vlatka Mejaski Bosnjak** és **Kate Himmelmann** szerzőtársaimnak.

A cerebrealis pareticus gyermekek adatainak gyűjtéséért **dr. Csorba Eszternek** tartozom köszönettel.

Hálás vagyok **Raili Riikonen** professzorasszonynak, a finn Kuopioi Egyetem gyermekneurológusának, aki szakmai tanácsaival segítette tudományos munkámat.

Kiváló EEG asszisztenseim nélkül nem jöhettek volna létre a neurofiziológiai vizsgálatok; hálaival tartozom **Lábadí Árpádnénak**, **Agázt-Ludvig Gabriellának** és **Hegyí Edínának** a precíz és áldozatos munkájukért.

Köszönettel tartozom **Vincéné Solymár Emese** gondozói asszisztensemnek, akinek pontos és lelkiismeretes munkája, barátsága mindenkor nagy segítséget nyújtott.

Köszönetet mondok a Gyermekklinika Neurológiai Osztályán dolgozó nővéreknek és **Szentgyörgyvölgyi Emese** főnővérnek a messzemenő támogatásukért.

Nem végezhettem volna kutató munkát a klinikai munkatársaim nélkül. Hálas vagyok a Gyermekklinika valamennyi volt és jelenlegi dolgozójának, aki gyógyító-oktató-tudományos munkámat bármilyen módon segítette. Külön köszönet illeti a Gyermekklinika Neurológiai Osztályán/Tanszéken korábban és jelenleg dolgozó kollégáimat, akikre mindig számíthattam.

dr. Nagy Eszter, **dr. Mikó-Baráth Eszter** és **dr. Fejes Melinda** PhD hallgatóimnak külön köszönöm a közös gyümölcsöző munkát, amit kiemelkedő lelkesedéssel végeztek.

Hálás vagyok a magyar gyermekneurológusoknak a tudományos és gyógyító munkában való együttműködésért és azért, hogy többségükkel nem csak szakmai, hanem baráti viszonyt is ápolhatok.

György Iona gyermekneurológus Tanárnő szakmai tudása és lelkesedése példaképpül szolgál számomra.

Köszönöm a Dél-Dunántúli régió gyermekgyógyász házi orvosainak a betegek klinikánkra, osztályunkra való irányítását, a személyes konzultációkat, a jó szakmai kapcsolatot.

Betegeim és családtagjaik bizalmát, együttműködését és segítségét is hálásan köszönöm.

Édesanyám, férjem és lányom szeretete és támogatása nélkül nem tudtam volna a tudományos és szakmai munkámat végezni, végtelenül hálás vagyok nekik.