

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



Akadémiai doktori értekezés

Dr. Hollódy Katalin

PTE ÁOK KK Gyermekgyógyászati Klinika

2020

TARTALOM

Rövidítések jegyzéke

1. Bevezetés	5
2. Célkitűzések	9
3. A cereбрalis paresis epidemiológiája, patogenezise, közgazdasági hatásai	12
3.1. A cereбрalis paresisről (CP)	12
3.2. Nemzetközi együttműködésben végzett kutatások	19
3.3. Önálló munkacsoportban végzett kutatások	19
3.4. A CP prevalenciájának alakulása Európában 1980-2003 között (S1)	21
3.5. A posztneonatalis CP prevalenciájának és jellemzőinek alakulása Európában 1976-98 között. A megelőzés lehetőségei (S2)	29
3.6. Congenitalis szimptomás cytomegalovírus fertőzés által okozott CP klinikai jellemzői (S3)	36
3.7. A képalkotó vizsgálatok szerepe a CP patogenezisének megállapításában. Az MRICS (MRI Classification System) használhatósága, megbízhatósága (S4)	41
3.8. Az MRICS alkalmazhatósága a CP patogenezisének megállapításában magyar CP-s betegpopulációban (S5)	48
3.9. West-szindróma és CP együttes előfordulása. Változik az epilepszia prognózisa? (S6)	61
3.10. A cereбрalis paresis epidemiológiája, költségei és közgazdasági hatásai Magyarországon (S7)	69
3.11. CP és plexus brachialis paresis együttes előfordulása (S8)	74
4. Újszülött- és csecsemőkori paroxysmalis jelenségek – Csecsemőkori epilepszia	77
4.1. Paroxysmusokban jelentkező, nem epilepsziás események az újszülött- és csecsemőkorban (S9)	77
4.2. Újszülött- és csecsemőkori, paroxysmusokban jelentkező, epilepsziás és nem epilepsziás eredetű kórképek differenciáldiagnosztikája (S10)	83
4.3. Különbözik-e a neonatológus, a gyermekneurológus és a neurológus véleménye az újszülött- és csecsemőkori paroxysmalis jelenségek megítélését illetően? (S11)	93
4.4. Az infantilis spasmusok kezelésére használt vigabatrin látótér defektust okozó hatása (S12)	96
5. Antiepileptikumok központi idegrendszerre gyakorolt hatásainak vizsgálata	101
5.1. A carbamazepin, oxcarbazepin, valproát, lamotrigin kvantitatív EEG-re gyakorolt hatásának vizsgálata és klinikai alkalmazhatósága (S13)	102
5.2. A lamotrigin csökkenti az EEG szinkronizációt idiopathiás generalizált epilepsziás betegekben (S14)	110

6. A binokularitás megjelenése koraszülött és érett újszülött csecsemőkben. A vizuális tapasztalat hatása a térlátás fejlődésére (S15)	120
7. Ritka neurológiai kórképek a gyermekkorban	126
7.1. Pantotenát-kináz-asszociált neurodegeneráció (PKAN, korábbi nevén Hallervorden-Spatz-betegség) – életet fenyegető status dystonicus kezelése pallido-thalamotomiával (S16)	127
7.2. Autoimmun encephalitisek – Anti-NMDAR- encephalitis	133
7.2.1 Anti-NMDAR-encephalitis - Az első magyar betegről szóló esetközlés (S17,18,19)	133
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)	138
8. Válaszok a célkitűzésekben feltett kérdésekre	140
9. Az új eredmények összefoglalása	145
10. Irodalom	148
11. Mellékletek	165
12. Az értekezés alapjául szolgáló közlemények (a PhD értekezés óta)	167
13. Köszönetnyilvánítás	176
14. Supplementum	178

A fejezetek címe utáni számok a hivatkozott közleményre utalnak (S1-20).

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 gyermekneuroológia 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. Gyermekneuroológiai 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 gyermekneuroológia fontosságát mutatja, hogy 1984 óta ráépített szakvizsga szereshető 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 képalkotó 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 gyermekneuroológiai betegségek kezelésében is újabb és újabb, sokszor igen drága terápiák válnak elérhetővé (pl. nusinersen, onasemnogen abeparvovec, enzimptótló terápiák), így a

beteg 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.

A gyermekneurológiai-klinikai neurofiziológiai munkámban elért eredményeimet öt témakörben mutatom be.

1. A cereбрalis paresis (CP) korai felismerése lehetőséget teremt a korai fejlesztés megkezdésére. Tudomásom szerint az országban másodikként alakult meg Pécsen a Korai Fejlesztő Központ 1992-ben, amelynek a kezdetektől fogva gyermekneurológus szakértője voltam. Itt tanultam meg a mozgásában és/vagy halmozottan sérült csecsemők korai tüneteit időben felfedezni.

A PTE Gyermekgyógyászati Klinikájának Neurológiai Osztályára elsősorban Baranya, Somogy és Tolna megyékből érkeznek a gyermekek kivizsgálásra. Ezen ellátási területnek megfelelően kutatási célból hoztam létre a három megyében élő cereбрalis pareticus gyermekek klinikai adatait tartalmazó ún. CP-regisztert. A további kutatási célok kijelölésében nemzetközi kapcsolatok segítettek. 2007-től a „Surveillance of Cerebral Palsy in Europe” szervezettel való kollaborációban végzem a kutatómunkát.

Megvizsgáltuk, hogy a neonatális és perinatális ellátás látványos fejlődésével, az egyre alacsonyabb születési súlyú és gesztációs korú újszülöttek életben maradásával vajon nem növekszik-e a mozgássérüléssel, vagy egyéb érzékszervi, mentális fogyatékoságokkal túlélő gyermekek száma Európában? Tanulmányoztuk a posztneonatális eredetű CP etiológiáját, prevalenciájának alakulását és a lehetséges megelőző faktorokat. A congenitalis intrauterin infekciók gyakori kórokozója a cytomegalovírus; szintén nemzetközi együttműködésben kutattuk ezen ritka betegpopuláció sajátosságait. A közös nyelv kialakítása mindig elsődleges szempont egy hazai vagy nemzetközi regiszter létrehozásában. A CP patogenezisét, sokszor etiológiáját is tisztázó koponya mágneses rezonancia (MR) vizsgálatok klasszifikációjára, az adatok harmonizációjára az MRICS (Magnetic Resonance Imaging Classification System) rendszert dolgozta ki az európai kutatócsoport. Ennek használhatóságát, megbízhatóságát elemeztük és a hazai, az általunk

összegyűjtött magyar CP-s populációra is alkalmaztuk. Vizsgáltuk a CP-s gyermekek és serdülők életminőségét, kiszámoltuk az ellátásuk költségeit, amit a döntéshozók felé is előterjesztettünk. Az irodalomban elsőként tanulmányoztuk egy ritka epilepszia szindróma, a West-szindróma és a CP közös előfordulását, sajátosságait. Egy ritka betegségtársulásról, a központi idegrendszeri eredetű CP és a perifériás idegrendszeri eredetű plexus brachialis egy betegben való együttes előfordulásáról esetközlésben számoltunk be.

2. Az újszülöttek és a csecsemők agya rendkívül érzékeny a különböző noxákra. Az epilepsziás rohamok incidenciája a fiatal csecsemőkorban a legmagasabb. Ugyanakkor az újszülött- és csecsemőkorban számos olyan jóindulatú, ún. paroxysmusokban jelentkező, de nem epilepsziás esemény fordul elő, ami differenciáldiagnosztikai problémát okozhat. Téves diagnózis esetén a csecsemő feleslegesen részesülhet antiepileptikum kezelésben vagy esetleg nem kap a görcseit csillapító gyógyszert, ami a későbbi kórjóslatot ronthatja. Több közleményben számoltunk be a paroxysmusokban jelentkező nem epilepsziás eredetű kórképek helyes felismeréséről. A csecsemőkorban kezdődő West-szindróma viszont többnyire kedvezőtlen prognózissal jár és a későbbi kognitív kimenetelt jelentősen befolyásolja az időben elkezdett és helyesen megválasztott antiepileptikum terápia. A ritka epilepszia szindróma kezelésére alkalmazott vigabatrin látótérdefektust okozó mellékhatását nemzetközi munkacsoportban vizsgáltam.
3. A klinikai neurofiziológiai vizsgálómódszerek a gyermekneurológiai diagnosztikában is jól használhatók. A gyermekek 0,5-1 %-a epilepsziás, kezelésükben az elsőként választandó módszer az antiepileptikumok adása. Minden gyógyszernek, így az antiepileptikumoknak is lehetnek, illetve vannak mellékhatásai. Gyermekek és felnőttek epilepsziás betegekben, kvantitatív EEG vizsgálatokkal tanulmányoztuk a különböző antiepileptikumok által okozott - elsősorban a kognícióra gyakorolt - mellékhatásokat, a Debreceni Kenézy Gyula Kórház Neurológiai Osztályának és EEG laboratóriumának munkacsoportjával közösen.
4. Magyarországon a gyermekek kb. 8%-a koraszülöttként jön a világra. A PTE ÁOK Elméleti Orvostudományok Doktori Iskolájával együttműködésben,

elektrofiziológiai módszerekkel igazoltuk, hogy a binokuláris látás koraszülöttekben és érett újszülöttekben is kb. ugyanabban a posztnatális életkorban jelenik meg, vagyis nem előre programozott, hanem tapasztalatfüggő módon.

5. Kb. 3000 genetikai eredetű ún. ritka betegséget tartanak számon a neurológiában, melyek 75%-a a gyermekkorban kezdődik. A betegségek ritkasága miatt nem minden orvosnak van lehetősége ritka betegséget diagnosztizálni és ritka betegségben szenvedő gyermeket kezelni, gondozni. Gyermekneurológiai munkám során több, a PTE vonzáskörzetében élő gyermek ritka betegségével ismerkedhettem meg és publikálhattam esetközléseket (pl. PEHO-szindróma, Tal-Hashomer camptodactylia szindróma, Méhes-szindróma, Door-szindróma stb.).

A közölt ritka betegségek közül az értekezésemben kettővel foglalkozom részletesen. A korábban Hallervorden-Spatz-betegségnek, ma pantotenát-kináz-asszociált neurodegenerációnak (PKAN) nevezett kórkép incidenciája 1-9:1.000.000. A 10 éves fiú fájdalmas, életet veszélyeztető, farmakoterápiára nem reagáló status dystonicusát különleges műtéti eljárással (pallido-thalamotomia) sikerült megszüntetni, ami betegem életminőségét jelentősen javította.

Az autoimmun eredetű NMDA-receptor encephalitisek incidenciája 1:1,5 millió. A betegség magyar nyelvű közlése, az első magyar beteg ismertetése nevemhez fűződik.

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 nemzetköziekkel 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 együttműködésben kívántuk vizsgálni a szimptomás congenitalis cytomegalovírus (cCMV) fertőzésen átesett gyermekek cerebralis paresisének klinikai jellemzőit. **(3.6. fejezet)**
4. A CP patogenezisének megértésében nagy szerepe van a mágneses rezonanciás képalkotó vizsgálatoknak. A nemzetközi munkacsoport magyarországi tagjaként részt vettem a szakemberek közötti egységes nyelvezetet megteremtő 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 okainak 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 (járóképesség, kognitív képességek, epilepsziás status) és ezek alapján kívántuk meghatározni, hogy a közös előfordulás mennyiben befolyásolja a beteg kórjóslatát? **(3.7; 3.8. és 3.9. fejezet)**

5. Minden 1000 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 cerebralis paresisben szenvedő betegek életminőségének és ellátásuk költségeinek meghatározását. **(3.10. fejezet)**
6. Tudomásunk szerint Magyarországon elsőnek közöltük egy nagyon ritka betegségtársulást, a perifériás eredetű plexus brachialis lézió és a központi idegrendszeri eredetű cerebralis 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 születettekétől? 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.

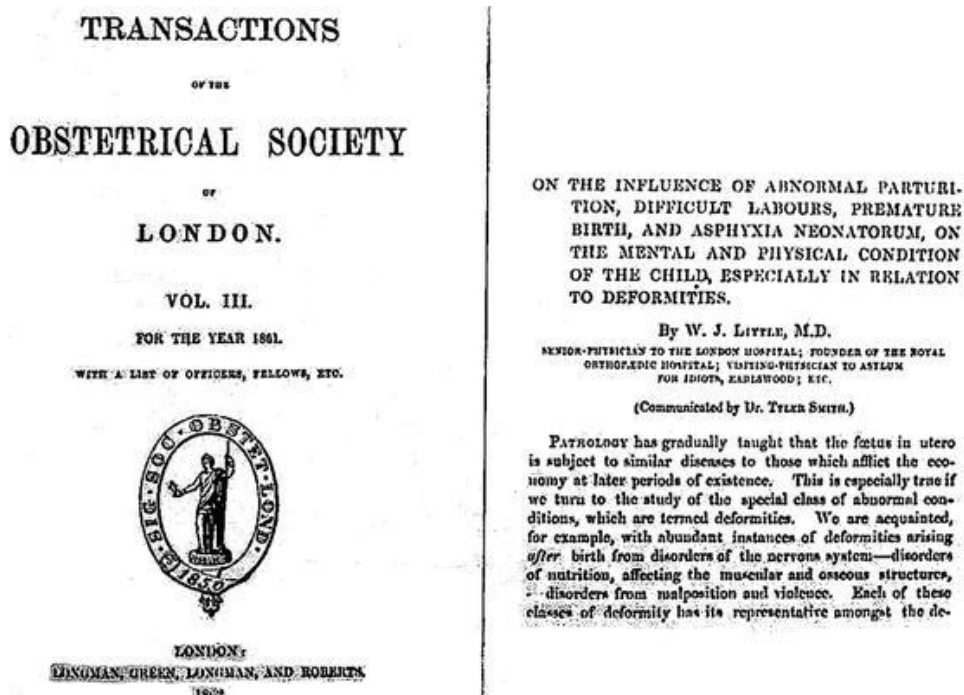
3. A CEREBRALIS PARESIS EPIDEMIOLOGIÁJA, PATOGENEZISE, KÖZGAZDASÁGI HATÁSAI

3.1. A cereбрalis paresisről (CP)

A CP a leggyakrabban előforduló mozgáskárosodás a gyermekkorban. Komplexitását és súlyosságát mi sem mutatja jobban, mint a tények, miszerint a CP-s gyermekek 40 %-a nem tud önállóan járni, egyharmaduk epilepsziás, közel egyharmaduk nem beszél, és a betegek közel felének valamilyen mértékű kognitív károsodása van (Pakula és mtsai, 2009; Levy és mtsai, 2010; Kirby és mtsai, 2011; Christensen és mtsai, 2014; Zhang és mtsai, 2015; Mei és mtsai, 2016; Reid és mtsai, 2016b; Delobel-Ayoub és mtsai, 2017).

Történeti áttekintés

A spasticus diplegia tüneteit először William John Little angol ortopéd sebész írta le, ezért sokáig Little-kórnak hívták ezt az állapotot (Little, 1861). Little kijelentése sokáig fennállt a köztudatban, miszerint a spasticus rigiditás oka a koraszülöttség és a születés közben elszenvedett asphyxia (1. ábra).



1. ábra William John Little közleménye 1861-ben

Sigmund Freud 1897-ben már óva intett attól, hogy csupán ezen két okban keressék a mozgássérülés okát, de csak a XX. század második felében születtek meg azok az első közlemények, amik a CP multifaktoriális etiológiájával foglalkoztak.

A CP definíciója

A CP meghatározása folyamatosan változik, szinte minden évtizedben újabb javaslat születik az 1861-ben megjelent Little-féle leírás óta („The condition of spastic rigidity of the limbs of newborn children”), (Bax 1964; Bax és mtsai, 2005; Rosenbaum és mtsai, 2007).

Az SCPE által is használt megfogalmazás szerint a CP az izomtónus, a tartás és a mozgás permanens, nem progresszív jellegű károsodása, amely különböző mértékben beszűkült motoros aktivitással/funkcióval és kísérő betegségekkel, állapotokkal jár (Cans és mtsai, 2007).

A folyamatos változtatási javaslatok is jelzik, hogy a CP elnevezés nem utal az állapot heterogenitására, összetettségére, a többféle etiológiára. A mai szakirodalomban esernyő-fogalomként vagy még inkább spektrum-betegségként tartják számon a CP-t (Dan és mtsai, 2014).

A CP gyakorisága

A CP prevalenciája 2-3/1000 élveszületés. Sajnos Magyarországon nem létezik országos CP-regiszter, így az agyi eredetű mozgássérült gyermekek számáról csak részleges adatok vannak (Fejes és mtsai, 2019; Barta és mtsai, 2020). A CP prevalenciája a születési súly csökkenésével emelkedik. A CP-s betegek kb. harmada-fele koraszülöttként jön a világra a fejlett egészségüggyel rendelkező országokban. Az *1. táblázat* Európa, Kanada, az USA, Ausztrália és Japán CP prevalenciájának értékeit mutatja be születési súly vagy gesztációs kor szerinti bontásban.

A CP etiológiája

1986-ban Nelson és Ellenberg tanulmányukban kimutatták, hogy a születéskor észlelt asphyxia (pl. foetalis bradycardia, alacsony Apgar-érték, az első levegővétel késése) a CP-s gyermekek anamnézisének csak egy kisebb részében található meg; 70%-uknak ≥ 7 volt az 5 perces korban mért Apgar-értéke, és 95 %-uk születési súlya normális volt. Ugyanakkor a 0-3 Apgar-értékkel született gyermekek kisiskolás korban történt utánvizsgálata során a szerzők nem minden esetben találtak súlyos mozgássérülést. Ezek az adatok újra

megerősítették, hogy a CP oka nem csak a szülési asphyxia lehet, hanem multifaktoriális eredetűt kell feltételeznünk.

1. táblázat A CP összprevalenciájának, valamint a születési súly és a gesztációs kor szerinti prevalenciájának alakulása a különböző földrészekben

Forrás: Korzeniewski és mtsai, 2018

Table 1 Trends in the prevalence of cerebral palsy overall and by birthweight or gestational age at delivery				
Location (study)	Prevalence group	Years	Observed prevalence (per 1,000 in specified prevalence group)	95% CI
Northern Alberta, Canada (Robertson et al. ¹⁸)	All live births	2008	2.38	2.19–2.57
		2009	2.26	2.10–2.44
		2010	1.89	1.70–2.10
	Birthweight <1,000 g	1985–1988	98.4	59.5–137.4
		2008–2010	40.1	34.5–45.7
	Birthweight 1,000–1,499 g	1985–1988	70.7	43.8–97.6
		2008–2010	22.7	19.3–26.0
	Birthweight 1,500–2,499 g	1985–1988	11.0	7.9–14.1
2008–2010		6.7	5.9–7.5	
Birthweight ≥2,500 g	1985–1988	1.7	1.6–1.8	
	2008–2010	1.3	1.2–1.4	
Europe (Sellier et al. ¹⁷)	Birthweight <1,000 g	1980	40.9	12.1–97.3
		2005	38.2	26.0–53.8
	Birthweight 1,000–1,499 g	1980	70.9	41.7–110.9
		2005	35.9	26.6–47.2
	Birthweight 1,500–2,499 g	1980	8.5	5.4–12.7
		2005	6.2	4.9–7.8
	Birthweight ≥2,500 g	1980	1.2	0.9–1.5
		2005	0.9	0.8–1.0
Japan (Touyama et al. ¹⁹)	All live births	1988–1997	1.8	1.6–2.0
		1998–2007	0.97	0.94–0.99
	Birthweight <1,000 g	1988–1997	65.5	46.1–90.3
		1998–2007	108.7	83.9–138.5
	Birthweight 1,000–1,499 g	1988–1997	89.9	72.2–110.6
		1998–2007	74.6	59.6–92.3
	Birthweight 1,500–1,999 g	1988–1997	28.6	22.0–36.6
		1998–2007	21.0	15.7–27.3
	Birthweight 2,000–2,499 g	1988–1997	2.4	1.6–3.5
		1998–2007	3.0	2.1–4.0
Birthweight ≥2,500 g	1988–1997	0.6	0.5–0.7	
	1998–2007	0.5	0.4–0.7	
USA (Durkin et al. ²⁰)	8-year-old children	2006	3.5	3.2–3.9
		2008	3.2	2.9–3.5
		2010	2.9	2.6–3.2
	8-year-old children, excluding those with a documented post-neonatal cause	2006	3.2	2.9–3.5
		2008	3.0	2.7–3.3
		2010	2.6	2.3–2.9
Victoria, Australia (Reid et al. ¹)	Gestational age ≥37 weeks	1983–1991	1.2	Not available
		1992–2000	1.2	Not available
		2001–2009	1.0	Not available
	Gestational age 32–36 weeks	1983–1991	5.3	Not available
		1992–2000	3.8	Not available
		2001–2009	4.2	Not available
	Gestational age 28–31 weeks	1983–1991	41.5	Not available
		1992–2000	40.0	Not available
		2001–2009	32.4	Not available
	Gestational age <28 weeks	1983–1991	92.1	Not available
		1992–2000	102.5	Not available
		2001–2009	70.6	Not available

Számos rizikótényező ismert, de ezeknek az etiológiai mechanizmussal való kapcsolata nem mindig világos. Mindenesetre úgy tűnik, hogy egy betegben a rizikótényezők számának emelkedésével nő a CP rizikója. Collins és mtsai (2001) vizsgálatai szerint egy rizikófaktor (pl. gépi lélegeztetés) esetén 11 %, két rizikófaktor esetén 33 %, három rizikófaktor esetén 57 % a CP kialakulásának esélye. Egy tajvani tanulmányban újszülöttkori szepszis lezajlása esetén a CP rizikóját 10 százaléknak találták; további egy, kettő, három vagy négy rizikótényező fennállása esetén a CP rizikója 17 %, 27 %, 40 %, illetve 50 %-ra nőtt (Wang és mtsai, 2014). Az anya életkora, alacsonyabb társadalmi-gazdasági helyzete, valamint az ezzel sokszor szoros összefüggésben álló szerényebb képzettsége és a CP előfordulása között szintén összefüggést találtak (Schneider és mtsai, 2018; Tseng és mtsai, 2018; Dolk és mtsai, 2010). Az anya terhesség előtti obezitása is növeli a születendő gyermek CP rizikóját (Crisham Janik és mtsai, 2013).

Az utóbbi években igen jelentősen megszaporodott azon közlemények száma, amelyekben a CP esetleges genetikai eredetét feltételezik (Moreno-De-Luca és mtsai, 2012; MacLennan és mtsai, 2019; Springer és mtsai, 2019). Tollánes és mtsai (2014) adatai szerint egy gyermek relatív CP rizikója 9-szeresére nő, ha a családban van egy CP-s testvér (az abszolút rizikó 1-2 %). Kópiaszám variánsokat, monogénes mutációkat kisszámú CP-s betegben közöltek (Fahey és mtsai, 2017). Teljes-exom szekvenálással is felmerült néhány potenciálisan CP-t okozó gén szerepe (McMichael és mtsai, 2015). Az apolipoprotein E-t kódoló APOE gén vagy a thrombophiliákhoz köthető gének és a CP közötti kapcsolatról közölt adatok ellentmondásosak (McMichael és mtsai, 2008; O'Callaghan és mtsai, 2009; Braga és mtsai, 2010).

A CP pre-, peri- és posztnatális rizikófaktorai

A pre-, peri- és posztnatálisan elszenvedett károsodások között átfedések lehetségesek.

Prenatális rizikófaktorok (70-80 %)

Koraszülöttség, intrauterin infekciók, az agy fejlődési rendellenességei, ikerterhesség. A számos anyai rizikófaktor közül a thrombophiliákat, a placenta abrupciót és a placenta praeviát említem.

Perinatális rizikófaktorok (10 %)

Az intra partum elszenvedett hypoxia/ischaemia úgy tűnik nem olyan nagy mértékben felelős a CP tüneteikért, mint ahogy azt korábban gondolták. Perinatális ischaemiás stroke okozza a hemitüneteket érett újszülöttek negyedében-felében.

Posztnatális rizikófaktorok (10 %)

Véletlen vagy szándékos koponyatraumák, központi idegrendszeri infekciók (meningitis, encephalitis), szívmegállás, fulladás a leggyakoribb okok. A hyperbilirubinaemia következtében kialakult Kern-icterus ma már elvétve fordul elő a fejlett egészségüggyel rendelkező országokban.

Az agyi károsodások osztályozása a kórokozó esemény időpontja szerint

A CP klinikai megjelenése attól függ, hogy mikor és milyen károsodás érte a fejlődő agyat (2. táblázat).

2. táblázat A CP-t okozó agyi károsodások osztályozása a kóroki esemény időpontja szerint

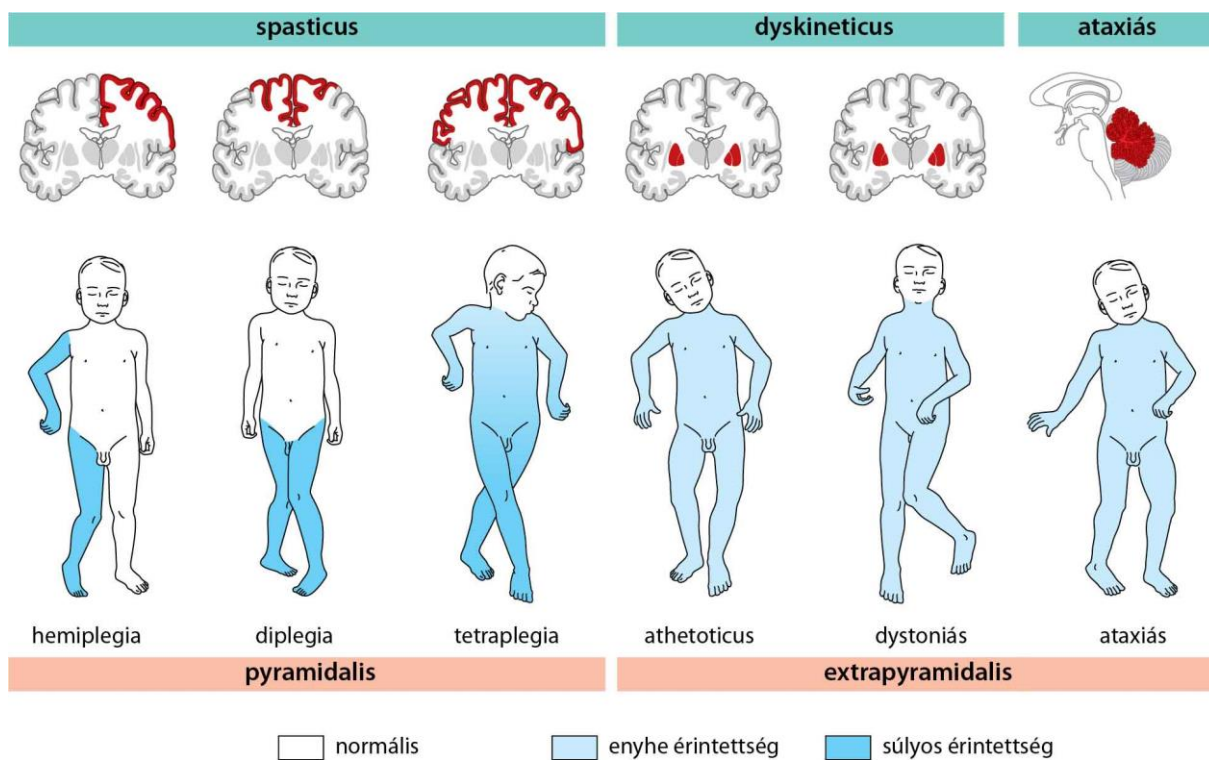
Gesztációs hetek		Malformációk, léziók	Lehetséges okok
<24 hét neurogenesis agy malformációk	proliferáció	microcephalia vera, hemimegalencephalia	genetikai
	migráció	heterotopiák, lissencephalia	szerzett: infekciók, toxinok
	organizáció	polymicrogyria, schizencephalia	
24-36. hét szinapszisok, dendritek kialakulása, myelinisatio kezdet	a periventricularis fehérállomány károsodása	intra-, periventricularis vérzés, infarktus, periventricularis leukomalacia	hypoxia-ischaemia, vérzés, thrombembolia,
>36 hét	az agykéreg és a subcorticalis szürkeállomány károsodása	basalis ganglion és thalamus léziók, parasagittalis, határterületi léziók, thrombemboliás infarktusok	infekció, toxin (pl. bilirubin)

A CP osztályozása a motoros tünetek és az agyat ért károsodás anatómiai lokalizációjának megfelelően

A motoros tünetek alapján a CP lehet hipertóniás vagy hypotóniás. Az izmokban tartósan fennálló fokozott izomtónus érintheti mind a két testfelet, ebben az esetben spasticus bilateralis, míg ha csak az egyik oldali testfelet érinti, spasticus unilateralis CP-ről beszélünk. A változó izomtónussal járó dyskinetikus CP-nek két altípusa van. A dystoniás forma esetén csökkent izomaktivitás mellett az izomtónus fokozott, míg a choreoathetotikus formában fokozott izomaktivitás mellett az izomtónus inkább csökkent. Ritkábban fordul elő a generalizált izomhypotóniával járó CP, többnyire ataxiával jár (2. ábra).

Az agyat ért károsodás anatómiai lokalizációjának megfelelően:

diplegia (az alsó végtagokat érinti),
tetraplegia (mind a négy végtag érintett) vagy
hemiplegia (az egyik testfél érintett) (2. ábra).



2. ábra A CP osztályozása a motoros tünetek alapján és az anatómiai lokalizációjának megfelelően

Forrás: Hollódy Katalin: *Gyermekneurológia*. Medicina Könyvkiadó, Budapest 2019. p.105.

Diagnózis

A CP kórismézése az anamnézis és a klinikai tünetek alapján már többnyire lehetséges (Novak és mtsai, 2017). A képalkotó vizsgálatok segíthetnek a felvetett kórisme megerősítésében és az etiológia megfejtésében. Az ismételten elvégezhető, nem invazív *koponya ultrahang (UH)* vizsgálat igen jó diagnosztikus és prognosztikus értékű és ezért elsőként választandó képalkotás. Koponya CT végzése kerülendő. A *koponya MRI* elvégzése ma már hozzátartozik a kivizsgáláshoz, elsősorban a patogenezis és/vagy az etiológia tisztázása céljából. Érdeemes korán elvégeztetni, mert bár a myelinisatio csecsemőkorban még érésben van, a fejlődési rendellenességek, a periventricularis leukomalacia vagy az a. cerebri media occlusiója jól vizualizálható. Negatív MRI nem zárja ki a CP lehetőségét. A klinikai kép alapján megfigyelt motoros károsodás nem mindig áll összhangban az MR-felvételen észlelt eltérés kiterjedésével, súlyosságával. Ugyanakkor tudni kell azt is, hogy a fejlődő agyat érintő, különböző időpontokban jelentkező és egymástól eltérő etiológiájú noxák nagyon hasonló klinikai megjelenést eredményezhetnek.

A CP vizsgálatára alkalmas osztályozási rendszerek

A mozgássérült gyermekeket vizsgáló és kezelő szakszemélyzet, orvosok, gyógytornászok, gyógypedagógusok egységes nyelvezetének megteremtését segítik elő a nagy és finom motoros mozgást vizsgáló GMFCS (Gross Motor Function Classification System) és BFMF (Bimanual Fine Motor Function) skálák. A kommunikációt a CFCS (Communication Function Classification System), az evési és ivási képességet az EDACS (Eating and Drinking Ability Classification System), a beszédképességet a Viking Beszéd Skálával vizsgálhatjuk (Paulson és Vargus-Adams, 2017; Pennington és mtsai, 2013).

3.2. Nemzetközi együttműködésben végzett kutatások

- A cerebralis paresis prevalenciájának alakulása Európában 1980-2003 között – többközpontú, európai népesség alapú tanulmány.
- A posztneonatalis 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.

3.3. 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 cerebralis paresis előfordulása West-szindrómás betegekben.
- Plexus brachialis paresis és cerebralis paresis ritka társulása.

Gyermekneurológiai 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, gyermekneurológusokat, 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 (3. ábra). 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 rendszeresen a videóértekezletek.



3. ábra Az európai CP-regiszter (SCPE) tagjai. Délnyugat-Magyarország (Baranya, Somogy és Tolna megye) a C23 központ

Forrás: https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/scpe/scpe-network/about-scpe-network_en

3.4. 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 (Bhushan és mtsai, 1993). Oskoui és mtsai (2013) 49, népesség alapú, CP prevalenciával foglalkozó közlemény metaanalízisét végezték el és megállapították, hogy az 1985 után született gyermekek esetében a CP prevalenciája állandó maradt, annak ellenére, hogy a rizikócsoportba tartozó koraszülöttek túlélése nőtt. A CP összesített prevalenciája 2,11/1000 élveszületés (95% CI 1,98-2,25) volt. Az 1000-1499 g súllyal születettek esetében a prevalencia 59,2/1000 élveszületés (95% CI 53,06-66,01), míg a 28. gesztációs hét előtt születettek esetében 111,8/1000 élveszületés (95% CI 69,53-179,78; $p < 0,0327$) volt. Ez a metaanalízis azonban heterogén bevonási és kizárási kritériumokat alkalmazott.

Az SCPE regiszter működésének nagy előnye, hogy a részt vevő európai országok teljesen azonos elvek alapján gyűjtik a CP-vel kapcsolatos epidemiológiai és klinikai adatokat. Az éves munkacsoportüléseken az eredmények megbeszélésre kerülnek és minden centrum visszajelzést kap a központi regiszterbe beküldött adatairól.

Az SCPE munkacsoport rendszeresen publikálja a CP prevalenciájának változásait. Platt és mtsai (2007) az 1980-96 között <1500 g súllyal születetteket vizsgálva jelentős CP prevalencia csökkenést állapítottak meg (60,6-39,5/1000 élveszületett), míg Andersen és Sellier sem a mérsékelt alacsony születési súlyú (1500-2499 g), sem a normális születési súlyú (>2500 g) kategóriában nem találtak változást a prevalencia alakulásában (Andersen és mtsai, 2011; Sellier és mtsai, 2010).

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 a jelen tanulmányban is (<http://www.scpnetwork.eu>).

A születési súly szerint négy kategóriába soroltuk a betegeket:

- ELBW- extrém alacsony születési súly <1000 g,
- VLBW- nagyon alacsony születési súly 1000-1499 g,
- MLBW- mérsékelten alacsony születési súly 1500-2499 g,
- NBW- normális születési súly ≥ 2500 g.

A CP prevalenciájának alakulását három időperiódusban vizsgáltuk:

- 1980-1987,
- 1988-1995,
- 1996-2003.

A **statisztikai vizsgálatok** khi-négyzet-próbával, Poisson-modell alkalmazásával történtek.

Eredmények

Hús, népesség alapú európai regiszter által gyűjtött 10756 gyermek anonimizált adata került feldolgozásra (a posztneonatalis eredetű esetek kizárásra kerültek). A délnyugat-dunántúli régió CP-s gyermekeinek adatait az 1999-es születési évtől küldtük be a nemzetközi regiszterbe (3. táblázat).

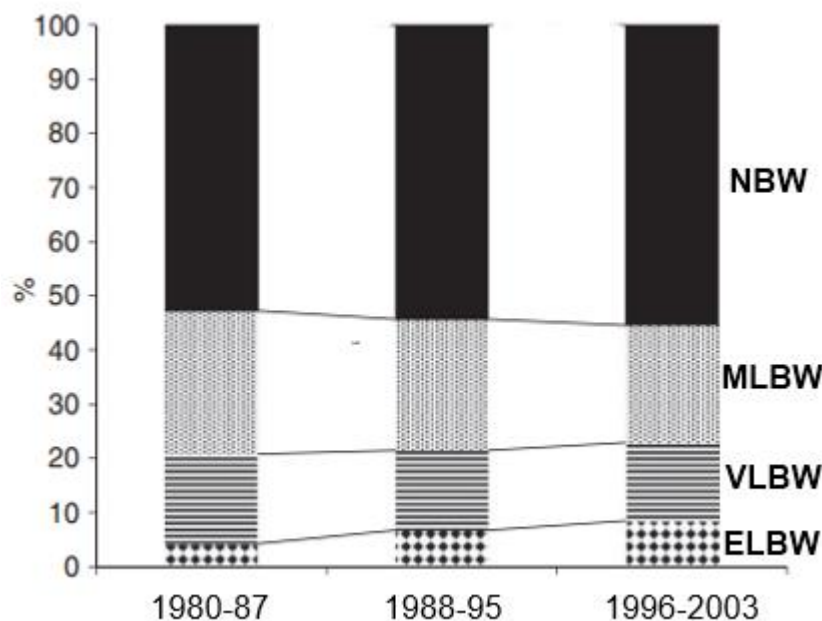
3. táblázat A tanulmányban részt vevő 20 európai regiszter által gyűjtött adatok: születési időperiódusok, CP-s betegek száma, élveszületések száma 1980-2003 között

Regiszter	Ország	Születési évek	CP-s betegek száma	Élveszületések száma
Grenoble	Franciaország	1980-2003	589	337919
Edinburgh	Egyesült Királyság	1984-1989	679	389338
Cork	Írország	1986-1998	185	100541
Belfast	Egyesült Királyság	1981-2003	1223	549505
Göteborg	Svédország	1980-2003	1011	498550
Dublin	Írország	1985-2003	785	385438
Newcastle	Egyesült Királyság	1980-2003	1212	527686
Liverpool	Egyesült Királyság	1980-1989	658	292004
Koppenhága	Dánia	1980-2003	2374	1050822
Róma	Olaszország	1983-1998	85	39270
Tonsberg	Norvégia	1991-2003	668	431312
Bologna	Olaszország	1991-1996	59	37255
Galway	Írország	1990-1998	98	66475
Madrid	Spanyolország	1991-1999	93	54851
Ljubljana	Szlovénia	1999-2003	195	87474
Lisszabon	Portugália	2001-2003	514	339870
Riga	Lettország	2000-2003	46	24467
Pécs	Magyarország	1999-2003	95	45053
Reykjavik	Izland	1998-2003	57	24876
Innsbruck	Ausztria	1990-2003	130	110079
Összesen		1980-2003	10756	5382785

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 CP prevalenciájának alakulása a születési súly szerint

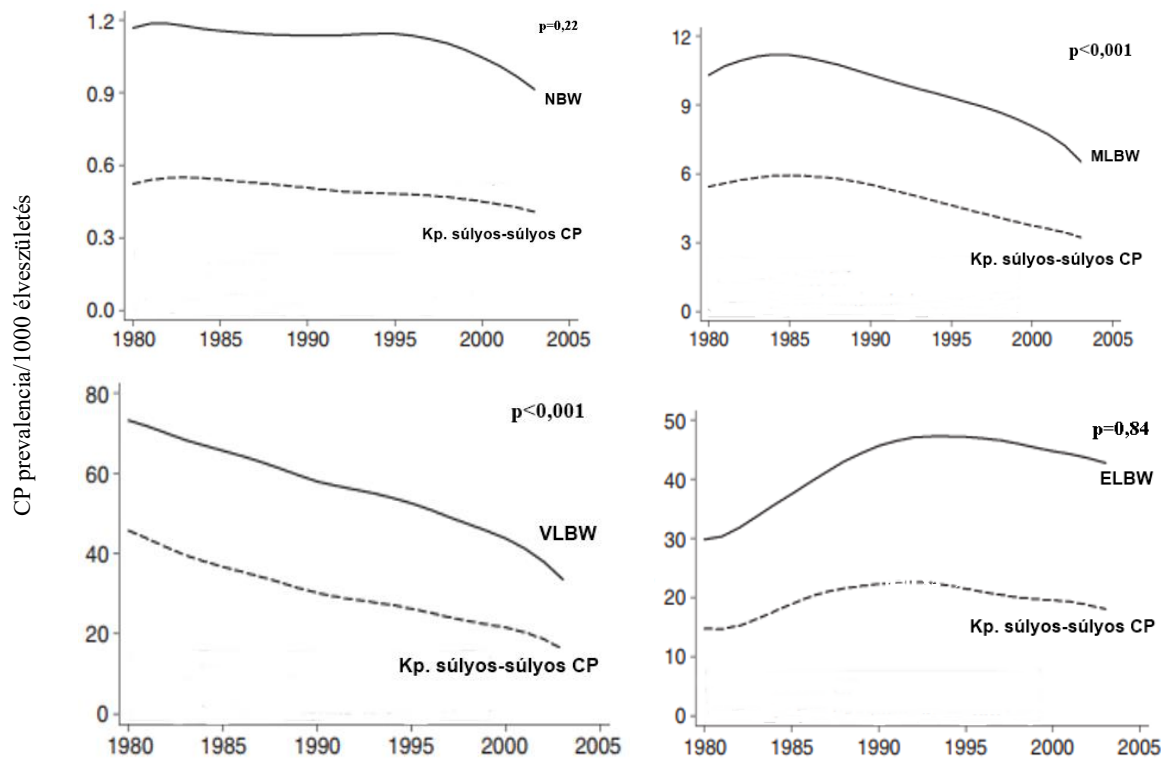
A születési súly kategóriái szerint vizsgálva az 1996-2003 időperiódusban a <1000 g és a ≥ 2500 súllyal születettek aránya emelkedett (4. ábra).



4. ábra A születési súly szerinti CP prevalencia megoszlása a három időperiódusban

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

A 5. ábra grafikonjai mutatják részletesen a négy születési súly kategóriában vizsgált összes CP-s és a közepesen súlyos/súlyos CP-s esetek prevalenciájának alakulását 1980 és 2003 között. 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 ($p=0,84$).



5. ábra A CP prevalenciájának alakulása 1980-2003 között a négy születési súly kategória szerint. Az ordinátán a CP prevalencia/1000 élveszületés értéke látszik. Folyamatos vonallal az összes CP, szaggatott vonallal a közepesen súlyos/súlyos CP prevalenciájának alakulása látható.

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

A neonatális mortalitás az 1980-2003 közötti időszakban statisztikailag szignifikánsan csökkent mind a négy súlykategóriában (4. táblázat).

4. táblázat A neonatális mortalitás csökkenése a négy születési súly kategóriában 1980-2003 között

Születési súly	Neonatális mortalitás/1000 élveszületés a konfidencia intervallumokkal (99%)				p
	Érték	CI alsó	CI felső	Érték	
≥ 2500 g	1,65	CI 1,33-2,03	0,89	CI 0,75-1,05	<0,001
1500-2499 g	19,6	CI 14,7-25,6	9,3	CI 7,4-11,4	<0,001
1000-1499 g	184,8	CI 137,3-240,0	45,0	CI 33,4-59,0	<0,001
<1000 g	632,0	CI 531,0-725,0	316,0	CI 279-345	<0,001

A különböző CP szubtypusok arányának alakulása a három vizsgált időperiódusban a négy születési súly kategória szerint

Mind a mérsékelten alacsony (1500-2499 g), mind a normál (≥ 2500 g) születési súlyú kategóriákban statisztikailag szignifikánsan csökkent a legsúlyosabb bilaterális spasticus CP aránya 1996-2003 között (5. táblázat)

5. táblázat Születési súly szerinti csoportosításban a CP különböző típusai 1980-2003 között

CP típusa a születési súly szerinti bontásban	1980-87 N(%)	1988-95 N(%)	1996-2003 N(%)	p
<1000 g N=697				
Spasticus	106(90,6)	191(93,2)	339(90,4)	0,22
• Bilaterális spasticus	73(62,4)	141(68,8)	241(64,3)	0,49
• Unilaterális spasticus	32(27,3)	49(23,9)	98(26,1)	
Dyskinetikus	4(3,4)	8(3,9)	13(3,5)	0,76
Ataxiás	5(4,3)	2(1,0)	17(4,5)	0,86
Ismeretlen	2(1,7)	4(1,9)	6(1,6)	
1000-1499 g N=1530				
Spasticus	414(92,2)	423(94,6)	590(93,1)	0,17
• Bilaterális spasticus	324(72,2)	338(75,6)	452(71,3)	0,08
• Unilaterális spasticus	90(20,0)	85(19,0)	136(21,4)	
Dyskinetikus	25(5,6)	19(4,2)	27(4,3)	0,13
Ataxiás	7(1,6)	3(0,7)	5(0,8)	0,84
Ismeretlen	3(0,7)	2(0,4)	12(1,9)	
1500-2499 g N=2404				
Spasticus	658(91,6)	677(92,1)	867(91,2)	0,11
• Bilaterális spasticus	492(68,5)	494(67,2)	592(62,2)	<0,001
• Unilaterális spasticus	164(22,8)	182(24,8)	273(28,7)	
Dyskinetikus	34(4,7)	41(5,6)	46(4,8)	0,53
Ataxiás	12(1,7)	10(1,4)	19(2,0)	0,04
Ismeretlen	14(1,9)	7(0,9)	19(2,0)	
≥ 2500 g N=5512				
Spasticus	1176(82,1)	1383(84,1)	1995(82,0)	0,22
• Bilaterális spasticus	680(47,4)	718(43,6)	1002(41,2)	<0,001
• Unilaterális spasticus	495(34,5)	654(39,8)	989(40,6)	
Dyskinetikus	121(8,4)	147(8,9)	264(10,8)	0,22
Ataxiás	82(5,7)	92(5,6)	127(5,2)	0,76
Ismeretlen	38(2,6)	23(1,4)	48(2,0)	

(25 spasticus CP-s betegnél hiányzott az unilaterális vagy bilaterális típus adata)

Megbeszélés

Az európai CP regiszter 1998-ban való létrehozása tette lehetővé, hogy 2015-ben 20 központ által - azonos bevonási és kizárási kritériumok szerint - gyűjtött epidemiológiai adatok feldolgozásával a CP prevalenciájának alakulását nyomon követhessük. Az 1980-2003 között született, a születési súlyuk szerint négy csoportra osztott kategóriákban (normális, mérsékelten alacsony, nagyon alacsony és extrémén alacsony születési súly) mértük fel a CP prevalenciájának változását.

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 az 1500-2499 g, mind az 1000-1499 g születési súly kategóriákban statisztikailag szignifikáns volt a CP prevalencia csökkenése. Ezen adatok jelentőségét még inkább hangsúlyozza, hogy a CP morbiditásának csökkenésével párhuzamosan a neonatális mortalitás is statisztikailag szignifikáns mértékben csökkent a vizsgálatba bevont 1980 és 2003 évek között.

Sajnálatos módon a normális és az extrémén alacsony születési súllyal született gyermekek esetében a CP prevalenciája nem csökkent statisztikailag szignifikáns mértékben. 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.

Az SCPE adatai a legjobban az Ausztrál CP Regiszter adataival vethető össze, mert mindkét adatbázis ugyanazt a CP definíciót, klasszifikációt, bevonási és kizárási kritériumokat alkalmazza. Az ausztrál populációban az 1993-2006 született gyermekek esetében hasonló irányvonal figyelhető meg a születési súly specifikus kategóriákban (<https://cpregister.com/wp-content/uploads/2019/02/Report-of-the-Australian-Cerebral-Palsy-Register-Birth-Years-1995-2012.pdf>).

Az 1990-es évektől igen nagy előrelépés történt a neonatális intenzív centrumokban ápolt újszülöttek ellátásában: bevezetésre került a surfactant adása, a nozokomiális infekciók kezelése effektívebbé vált, gyakorlat lett a szteroid antenatális adása. Mindezen tényezőknek köszönhetően mind az újszülöttkori mortalitás, mind a morbiditás csökkent. Az extrémén

alacsony születési súlyúak neonatális mortalitása ugyan jelentősen javult, de a késői, főleg a neurológiai szövődmények csökkenése nem követte ezt.

A terminusra született CP-s gyermekek anamnézisének kb. egyharmadában nem találunk pre- vagy perinatális rizikófaktort (Stoknes és mtsai, 2012). A normális születési súllyal született CP-s gyermekek kisebb részében előforduló hypoxiás encephalopathia miatt kialakuló neurológiai szövődmények megelőzésében a hypothermia alkalmazása eredményes lehet (Shepherd és mtsai, 2018). A hypothermia bevezetése az európai országok többségében 2008-2010 között történt, vagyis a jelen tanulmányban ennek a hatása még nem volt vizsgálható.

Ausztrál szerzők felvetik a normális születési súly esetén, a nem központi idegrendszeri eredetű kóros állapotok, a fiatal anyai életkor és/vagy az anya szociális statusának oki szerepét is a CP kialakulásában (Blair és mtsai, 2016). McIntyre és mtsai (2013) a terminusra született CP-s betegek részletes vizsgálatai során tíz rizikófaktort találtak, melyekből néhány megelőzhető lenne. Az *antenatális rizikófaktorok* közül a méhlepény rendellenességek, a minor és major születési defektusok, az alacsony születési súly; a *szülés kapcsán előforduló rizikófaktorok* közül a meconium aspiráció, a császármetszés, a születési asphyxia; a *neonatális időszaktól* pedig az újszülöttkori konvulziók, a respiratoricus distress szindróma, a hypoglycaemia és az infekciók fordulnak elő a leggyakrabban.

Himmelman és mtsai (2011a) javasolják a biológiai minták gyűjtését a későbbi CP esetleges genetikai okainak meghatározása céljából. Hangsúlyozzák a neonatális infekció szerepét és felvetik az anya szociális helyzetéről szóló információk beszerzésének szükségességét is (edukációs szint, családi jövedelem, szülői együttélés stb.). A szülők alacsonyabb társadalmi-anyagi helyzete és edukációja, valamint a CP prevalenciája közötti összefüggést kínai és dán-norvég munkacsoportok is említik (Tseng és mtsai, 2018; Forthun és mtsai, 2018).

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. Mind a mérsékelt 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. Fontos megjegyezni, hogy a vizsgált időperiódusban a neonatális mortalitás is kb. a felére csökkent a születési súly szerinti kategóriákban, ami a morbiditási eredményeket még kedvezőbbé teszi.

A neonatális mortalitás és a CP prevalenciájának csökkenése is bizonyítja a neonatális intenzív ellátásban bekövetkezett jelentős pozitív változásokat. Nem találtunk azonban statisztikailag szignifikáns mértékű CP prevalencia csökkenést az extrém alacsony és normális születési súllyal születettek csoportjában, itt van még teendője a szülészeknek, neonatológusoknak, fejlődésneurológusoknak.

3.5. A posztneonatólis CP prevalenciájának és jellemzőinek alakulása Európában 1976-98 között. A megelőzés lehetőségei (S2)

Bevezetés

Posztneonatólis eredetűnek tekintjük a CP-t, ha a 28. életnap és 2 éves életkor között történt az az esemény, ami a mozgássérülés kialakulásához vezetett. A posztneonatólis eredetű CP viszonylag ritka kórkép, az összes CP 5-18 %-a tartozik ide (Stanley és mtsai, 2000).

A Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE) munkacsoport magyarországi résztvevőjeként nemzetközi munkacsoportban dolgoztuk fel az 1976-98 között született, posztneonatólis eredetű CP-s betegek prevalenciájának alakulását és klinikai jellemzőit.

Célkitűzés

Célul tűztük ki a posztneonatólis CP okainak és prevalenciájának meghatározását az ezerkilencszázhetvenes évek közepétől a kilencvenes évek végéig. Az alábbi kérdést kívántuk megválaszolni: vajon csökkent-e a posztneonatólis 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 regiszter adatait választottuk ki. Összesen 404 posztneonatólis eredetű CP-s gyermeket vontunk be a vizsgálatba, akik 1976-98 között születtek a megadott régiókban.

A posztneonatólis CP-s betegek bevonása, ill. kizárása az SCPE kritériumok alapján történt (Cans és mtsai, 2004; <http://www.scpenetwork.eu>).

Vizsgáltuk a CP szubtypusát (bilaterális és unilaterális spasticus, dyskinetikus és ataxiás), a járóképességet, az intellektust, a látás- és halláskárosodás mértékét, a társuló epilepszia fennállását.

Az agyi inzultus időpontja a beteg hónapokban mért életkorában megadva az adatbázisban rendelkezésünkre állt.

A posztneonatólis CP kialakulásához vezető okokat az ICD10 és ICD9 (International Classification of Diseases) rendszer alapján osztályoztuk és az alábbi négy fő csoportba soroltuk (Stanley és mtsai, 2000):

1. központi idegrendszeri infekciók, Reye-szindróma vagy súlyos dehidráció az infekció után,
2. véletlen és nem véletlen koponyatraumák (közúti balesetek, esések; szándékos bántalmazás, megrázott gyermek szindróma),
3. cerebrovascularis történések (pl. szív- vagy más műtétek utáni komplikációk, veleszületett szív fejlődési rendellenességekkel kapcsolatos okok),
4. egyéb okok (pl. fulladás, „majdnem” hirtelen csecsemőhalál szindróma, agydaganat maradványtünete).

Az éves prevalencia értékeket 10000 élveszületésre számoltuk ki és megadtuk a 95 %-os konfidencia intervallumokat. A prevalencia alakulásának irányait is meghatároztuk.

A **statisztikai számításokat** chi-négyzet-próbával és Poisson-regressziós modellel végeztük.

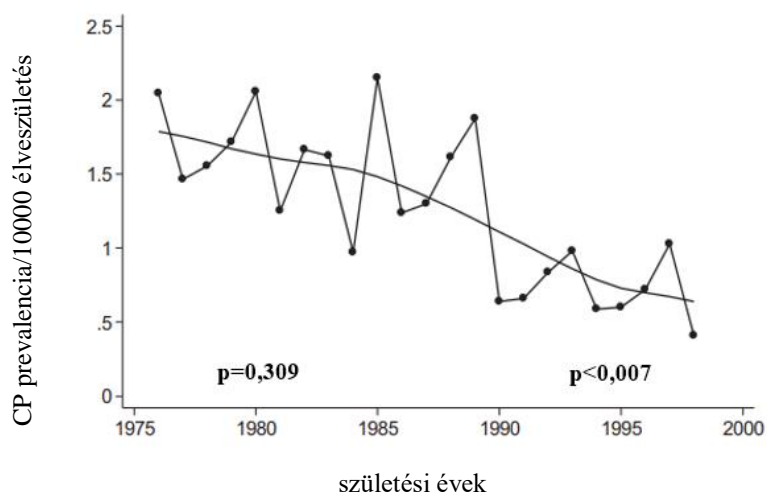
Eredmények

Összesen 404 posztneonatólis CP-s beteg adatait gyűjtöttük össze. Posztneonatólis eredetű volt az összes CP 5,5 %-a (3,3-8,7 %). A betegek 55 %-a volt fiú. Az agyi inzultus elszenvedésekor a csecsemők átlagosan 8 hónaposak voltak. Az esetek 79 %-a az egyéves kor betöltése előtt történt. A posztneonatólis CP-s gyermekek többnyire fiatal anyák egyes terhességéből, éretten születtek.

A prevalencia alakulása

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 ($p=0,007$) (6. ábra).



6. ábra A posztneonatólis CP prevalenciájának alakulása 1976-98 között

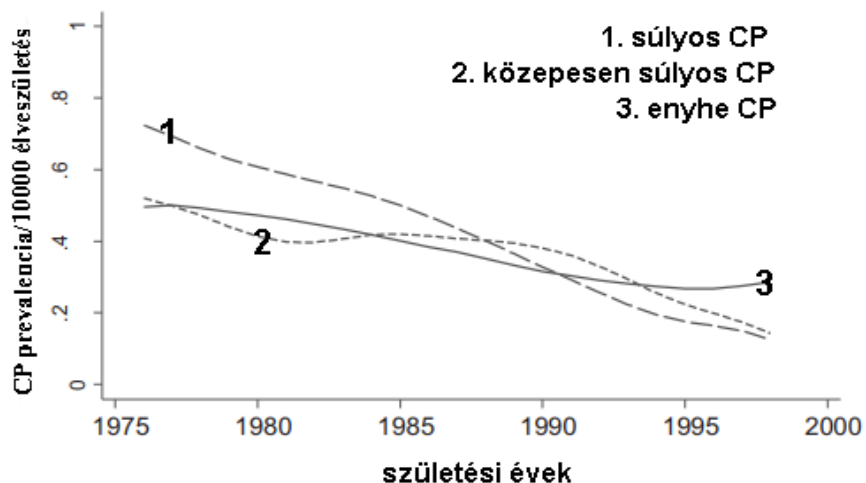
A CP súlyossága

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 CP súlyossága szerint a 10000 élveszülöttre számított prevalencia a következőképpen alakult:

súlyos	0,41 (95% CI 0,31-0,52),
közepesen súlyos	0,36 (95% CI 0,26-0,46),
enyhe	0,37 (95% CI 0,29-0,45).

A súlyos posztneonatólis CP-s esetek prevalenciája a vizsgált 23 éves időperiódusban statisztikailag szignifikáns csökkenést mutatott ($p<0,001$), míg az enyhe és közepesen súlyos posztneonatólis CP prevalenciája nem változott statisztikailag szignifikáns mértékben (7. ábra).



7. ábra A súlyos, közepesen súlyos és enyhe posztneonatalis eredetű CP prevalenciájának változása 1976-98 között

A CP etiológiája

1988-ig a központi idegrendszeri infekciók okozta posztneonatalis CP prevalenciája nem mutatott statisztikailag szignifikáns eltérést ($p=0,971$), majd statisztikailag szignifikáns csökkenés kezdődött ($p=0,010$). Ugyancsak enyhe csökkenés kezdődött a kevert etiológiájú csoportban ($p=0,040$). A koponyasérülések ($p=0,919$) és a vascularis események ($p=0,922$) okozta posztneonatalis CP prevalenciájában nem találtunk statisztikailag szignifikáns csökkenési tendenciát (8. ábra).



8. ábra A posztneonatalis CP prevalenciájának változása 1976-1998 között a CP etiológiája szerint

1/infekció, 2/kevert okok, 3/vascularis ok, 4/koponyatrauma

A betegek 46,2 %-ában központi idegrendszeri infekció, 15,3 %-ában koponyasérülés, 19,5 %-ában valamilyen vascularis esemény okozta a későbbi CP-t (6. táblázat). Az egyéb infekciók között a bronchiolitis, endocarditis, septicaemia voltak a leggyakoribbak, de előfordult posztinfekciós Reye-szindróma vagy súlyos infekcióhoz köthető dehidráció is. Az infekciós anamnéziséű gyermekek között statisztikailag szignifikánsan gyakrabban fordult elő aktív epilepszia, mint az egyéb etiológiájú csoportokban (54,6 %; $p < 0,007$). Az 54 koponyatraumán átesett gyermek közül 30 nem véletlenül szenvedte el a sérülést! Fontos megjegyezni azt is, hogy a szándékosan előidézett koponyatraumán átesett gyermekek mozgássérülése súlyosabb volt, gyakrabban voltak epilepsziások, látássérültek és a betegek közel kétharmadának az IQ értéke < 50 volt. A véletlen vagy szándékos koponyasérülést elszenvedett gyermekek szülőanyjai statisztikailag szignifikánsan fiatalabbak voltak a gyermekük születésekor ($23,9 \pm 0,9$ év), mint az egyéb etiológiájú CP-s gyermekek édesanyjai ($27 \pm 0,2$ év); $p = 0,023$). 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. Összesen 41 esetben volt posztoperatív eredetű a CP (10 %). 51 esetben nem volt adatunk a posztneonatalis CP eredetéről.

6. táblázat A posztneonatalis CP ismert okainak megoszlása és klinikai jellemzői

	Betegszám (%)	Bilateralis CP (%)	Járás- képtelen (%)	IQ<50 (%)	Aktív epilepszia (%)	Látás- károsodás (%)
INFEKCIÓ	163(46,2)	98(60,5)	63(41,2)	104(63,8)	89(54,6)	29(17,8)
Meningitis/encephalitis	85	63,5	39,0	65,9	49,4	15,3
Egyéb infekció	19	73,7	50,0	47,4	73,7	21,1
Posztinfekciós Reye- szindróma	28	60,7	46,4	67,9	42,9	32,1
Infekció/dehidráció	31	43,3	36,7	64,5	67,7	9,7
KOPONYASÉRÜLÉS	54(15,3)	24(44,4)	15(30,6)	29(53,7)	16(29,6)	12(22,2)
Közúti baleset	11	45,5	20,0	36,4	9,1	27,3
Egyéb véletlen baleset	13	15,4	16,7	38,5	30,8	7,7
Nem véletlen baleset	30	56,7	40,7	66,7	36,7	26,7
VASCULARIS ESEMÉNY	68(19,5)	30(44,1)	23(37,1)	30(43,5)	29(42,0)	11(15,9)
Cerebrovascularis esemény	20	50,0	29,4	45,0	40,0	10,0
Szívműtét utáni	21	47,6	45,0	52,4	33,3	23,8
Egyéb műtét utáni	20	42,1	36,8	45,0	55,0	15,0
Szívfejlődési rendellenesség	8	25,0	33,3	12,5	37,5	12,5
KEVERT OKOK	67(19)	47(71,2)	31(48,4)	43(64,2)	27(40,3)	14(20,9)
Fulladás	7	100,0	85,7	100,0	57,1	28,6
Majdnem hirtelen halál	22	90,9	63,6	72,7	50,0	45,5
Egyéb	38	54,1	28,6	52,6	31,6	5,3
ÖSSZESEN	353(100)	199(56,9)	132(40,2)	206(58,4)	161(45,6)	66(18,7)
		p=0,003	p=0,263	p=0,021	p=0,007	p=0,780

A p-értéket Chi-négyzet-próbával határoztuk meg.

Megbeszélés

A posztneonatólis CP prevalenciájának alakulásáról kevés közlemény olvasható és az adatok ellentmondásosak (Cans és mtsai, 2004; Reid és mtsai, 2006b; Blair és mtsai, 2016).

Az európai CP-regiszterből tíz centrum 7285 betegét vontuk be a vizsgálatba, közülük 404 (5,5 %) gyermeknek volt posztneonatólis eredetű a mozgássérülése.

A posztneonatólis 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. 1990-96 között statisztikailag szignifikánsan csökkenő tendenciát figyelhettünk meg.

Statisztikailag szignifikáns mértékben csökkent a súlyos besorolású posztneonatólis CP prevalenciája. A vizsgált betegek közel felében (46,2 %) központi idegrendszeri fertőzés volt a posztneonatólis CP oka. 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 posztneonatólis CP eredete szív vagy más jellegű műtétekkel volt kapcsolatba hozható (saját beteganyagunkban pl. epilepszia sebészeti vagy craniostenosis műtét után). A műtétekkel kapcsolatos neurológiai szövődmények megelőzésére tett javaslatokat Kirkham (1998) és Ricci (2015).

Következtetések

A posztneonatólis 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 posztneonatólis CP előfordulását? A védőoltások szélesebb körű bevezetésével a központi idegrendszeri fertőzések 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 posztneonatólis CP prevalenciáját.

3.6. 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 élveszülések 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 kérdőívben gyűjtöttük össze. Vizsgáltuk a CP szubtypusát, a nagy és finom motoros funkciókat a GMFCS (Gross Motor Function Classification Scale) és a BFMF (Bimanual Function Motor Scale) skálák segítségével (ld. Melléklet). A vizuális és hallásteljesítményt normális, enyhén és súlyosan károsodott kategóriákba soroltuk. $IO \geq 85$ esetén normális, 50-84 IQ között enyhe/közepesen súlyos, $IQ < 50$ esetén súlyos intellektuskárosodást véleményeztünk. Epilepsziásnak tekintettük a gyermeket, ha több mint két konvulziója volt (nem lázas vagy neonatális görcsök) és antiepileptikum kezelésben részesült. A gyermek expresszív beszédképességét a Viking-teszttel mértük fel (Pennington, 2013). A microcephalia meghatározásához a WHO által javasolt görbét használtuk 5 éves

korig (https://www.who.int/childgrowth/standards/hc_for_age/en/), illetve a Nellhaus-görbét 18 éves korig (Nellhaus, 1986).

A statisztikai számítások során a konfidencia intervallumokat (95 %) Clopper-Pearson-teszttel határoztunk meg.

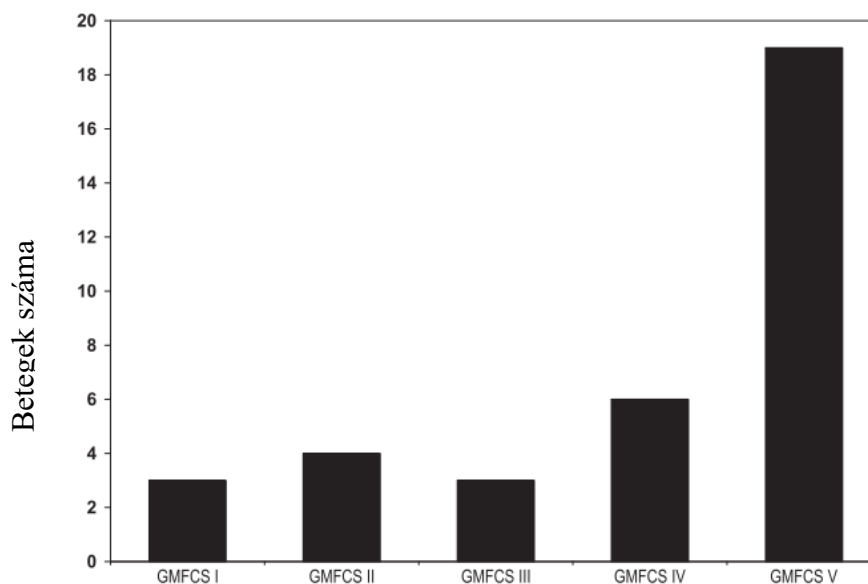
Eredmények

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 vizsgálatkor a gyermekek több mint felének (57,1 %) három percentilnél kisebb volt a fejkörfogata.

A betegek 85,7 %-a (3/35) a spasticus bilateralis szubtípusba tartozott (CI 69,7-95,2). Egy-egy beteg volt hemipareticus, dystoniás vagy ataxiás típusú CP-s, 2 choreoathetoticus.

25/35 (71,4 %) beteg nem tudott járni, a GMFCS alapján a legsúlyosabb IV-V. kategóriába voltak sorolhatók (9. ábra).

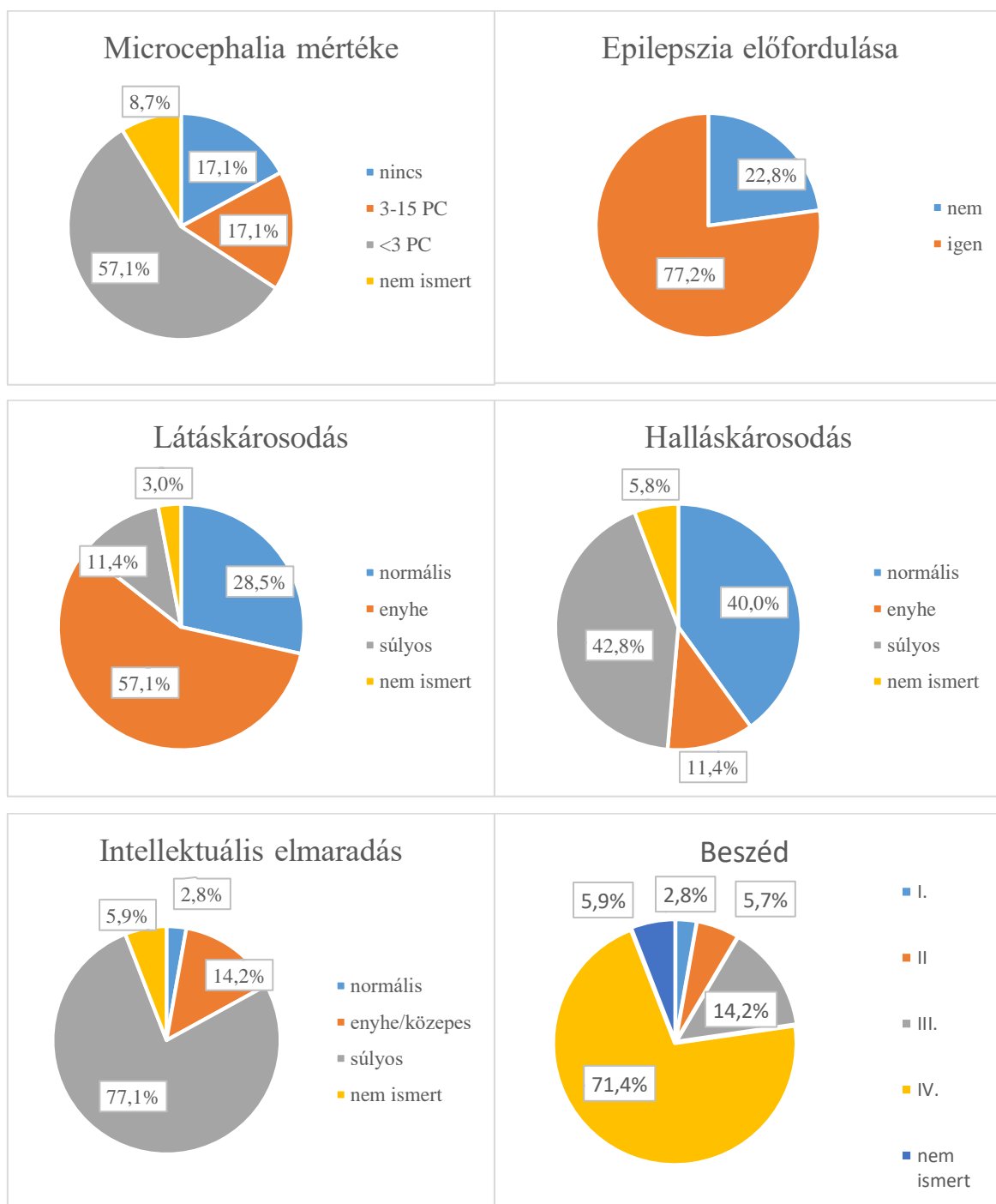


9. ábra A 35 congenitalis szimptomás CMV infekción átesett CP-s beteg nagy motoros teljesítménye a GMFCS alapján

*GMFCS: Gross Motor Function Classification System
(I. a legenyhébb, V. a legsúlyosabb motoros funkciót jelzi)*

A kézmozgás funkcióját vizsgáló BFMF skála alapján a gyermekek 62,8 %-a (22/35) tartozott a IV-V. kategóriába.

A betegek túlnyomó többségének súlyos társuló betegségei is voltak; 11,4 %-uknak súlyos látáskárosodása, 42,8 %-uknak súlyos hallássérülése volt. 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 %) (10. ábra).



10. ábra A szimptomás cCMV fertőzésen átesett CP-s gyermekek klinikai jellemzői: microcephalia, epilepszia, látás- és halláskárosodás, intellektuális elmaradás és a beszédteljesítmény Viking-tesztel felméréve

Megbeszélés

Nemzetközi kollaborációban - tudomásunk szerint - először foglaltuk össze a szimptomás congenitalis CMV fertőzésen átesett gyermekek klinikai jellemzőit a CP és a társuló tünetek függvényében. Nem sokkal később jelent meg ausztrál kutatók felmérése (Smithers-Sheedy és mtsai, 2014, 2017).

Érdekes módon a congenitalis szimptomás 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). Ausztrál kutatók ugyancsak női dominanciát találtak (Smithers-Sheedy és mtsai, 2014). 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.

A legsúlyosabb bilaterális spasticus szubtípusba tartozott a betegek többsége (85,7 %), ami lényegesen magasabb arány, mint az általános CP-s populációban mért 54,9 % (SCPE 2002). Ausztrál kutatók a spasticus quadriplegia arányát 73 %-nak találták cCMV infekciós populációban (Smithers-Sheedy és mtsai, 2014).

A motoros szubtípusnak 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 (SCPE 2002; Himmelmann és mtsai, 2006). Vizsgált betegeink több mint háromnegyede volt epilepsziás; a fenti két tanulmányban ez az arány csak 21 és 33 % volt. A CMV infekció a fejlődésben lévő agyat igen korán és igen súlyos mértékben károsítja, ezt igazolja az is, hogy betegeink több mint felének a fejkörfogata <3 percentil volt. A súlyos microcephaliát okozó Zika-vírus fertőzésen átesett gyermekek 54 %-a epilepsziás és valamennyien motoros fejlődési elmaradást mutatnak (Pessoa és mtsai, 2018).

Következtetések

Bár a tanulmányunkban az esetszám viszonylag alacsony és nincs kontroll csoport, felhívtuk a figyelmet a congenitalis szimptomás CMV infekción átesett gyermekek sokkal súlyosabb

CP-statusára és a sokkal súlyosabb társuló rendellenességekre, mint az általános CP-s populációban.

A cCMV infekció 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 infekció korai felismerése azért is fontos (lenne), mert a betegség megelőzhető és hatásos - legalábbis a tüneteket enyhítő - antivirális kezelés alkalmazható a késői neurológiai károsodások megelőzésére.

3.7. A képpalkotó vizsgálatok szerepe a CP patogenezisének megállapításában. AZ MRICS (MRI Classification System) használhatósága, megbízhatósága (S4)

Bevezetés

Az elmúlt 15-20 évben igen nagy szerepet kapott a CP patogenezisének megértésében a mágneses rezonanciás képpalkotó vizsgálat (Krägeloh-Mann és Horber 2007; Himmelmann és Uvebrant 2011b; Fiori és mtsai, 2014; Schiariti és mtsai, 2018; Ali és mtsai, 2019). Ashwahl és mtsai már 2004-ben A-szintű evidenciának tekintették CP esetén az MR-felvétel szükségességét a patogenezis, esetleg az etiológia tisztázására. A CP-s betegek több mint 80 %-ában MR-vizsgálattal kimutatható patológiás eltérés található az agyban (Krägeloh-Mann és Horber 2007; Korzeniewski és mtsai, 2008,2009; Reid és mtsai, 2014a,b). A koponya MR-vizsgálat alkalmas arra, hogy megközelítőleg meghatározza a fejlődő agyat ért károsodás időpontját (2. táblázat).

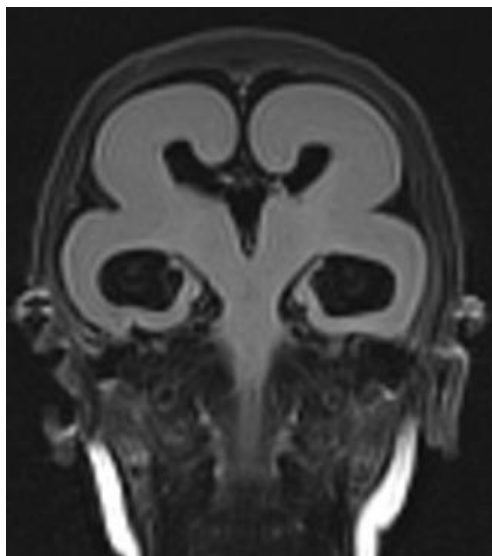
A Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE) küldetésének egyik jelentős célja a CP patogenezisének, okainak kutatása. Az SCPE munkacsoport már a kezdetekben meghatározta a CP definícióját, a szubtípusokba való besorolást, közös kérdőívet dolgozott ki a klinikai adatok gyűjtésére, vagyis a különböző európai országokból begyűjtött adatok harmonizálva vannak, a munkacsoport tagjai közös nyelvet használnak.

Az évek folyamán felmerült az igény ugyanilyen közös gondolkodásra a CP-s betegek képpalkotó vizsgálatainak elemzése során is. Az SCPE munkacsoportja eldöntötte, hogy létrehoz egy olyan MRI Klasszifikációs rendszert (MRICS=Magnetic Resonance Imaging Classification System), ami egyszerű, egységes és lehetővé teszi a különböző regiszterekben dolgozó szakemberek azonos nyelvezetét. A CP-regiszterekben ugyanis nem csak klinikusok dolgoznak, akik az MR-felvételeket szakavatott szemmel tudják értékelni, hanem olyan szakemberek is, mint például epidemiológusok, gyógytornászok, akik többnyire csak a szöveges leletet ismerik és ezt kell értelmezniük.

Az MRICS öt fő csoportba sorolja az MR-vizsgálattal felismerhető anomáliákat, melyeket saját betegeimről készített koponya MR-felvételeken mutatok be. A vizsgálatok a Pécsi Diagnosztikai Központban készültek, publikálásukra engedélyt kaptam (11-16. ábra)

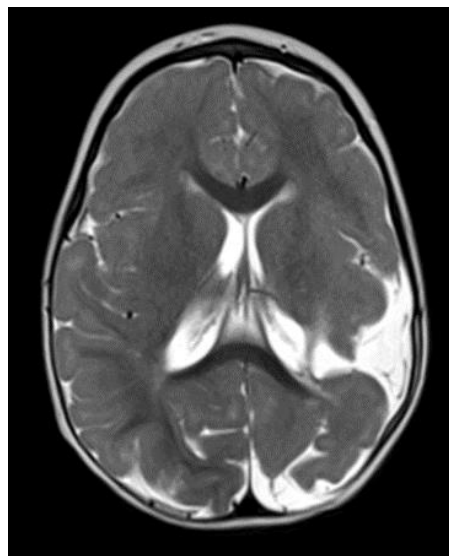
A. AGYI FEJLŐDÉSI RENDELLENESÉGEK

- A1** A proliferáció, a migráció és az organizáció zavarai, mint például microcephalia vera, hemimegalencephalia, heterotopiák, lissencephalia, polymicrogyria, schizencephalia.



11. ábra

Terminusra, súlyos microcephaliával született leány. 1 hónapos korban készített koponya MR-vizsgálat (coronalis, FLAIR) a lissencephaliát igazolta. Súlyos bilateralis spasticus CP alakult ki.



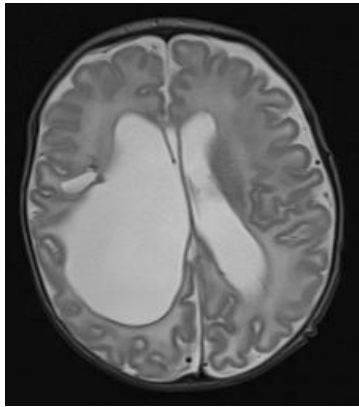
12. ábra

Eltitkolt gravitástól, terminusra született leány. 13 hónapos korban készült koponya MR-felvételen bal oldalon nyitott, jobb oldalon zárt ajkú schizencephalia látható (axialis, T2 súlyozott). Négy végtagi spasticus cerebralis paresise van.

- A2** Egyéb anomáliák, mint például holoprosencephalia, Dandy-Walker-malformáció, corpus callosum agenesis, cerebellaris hypoplasia.

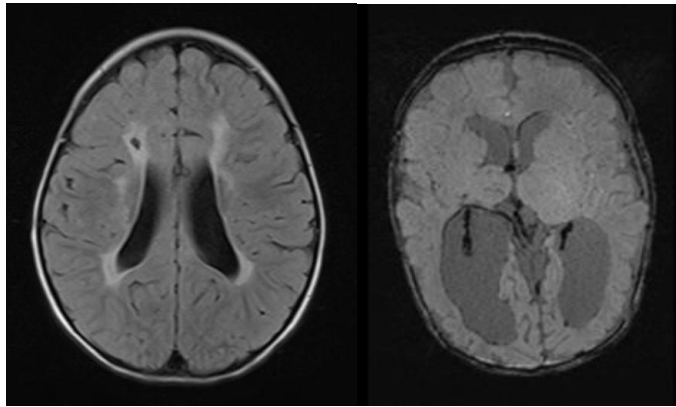
B. DOMINÁNSAN AZ AGY FEHÉRÁLLOMÁNYÁT ÉRINTŐ ELTÉRÉSEK

- B1** Periventricularis leukomalacia
B2 Intraventricularis vérzés, periventricularis haemorrhagiás infarktus
B3 Periventricularis leukomalacia és az intraventricularis vérzés kombinációja



13. ábra

27. gesztációs hétre, 890 g súllyal született fiú.
10 éves korban koponya MRI: T1 súlyozott, axialis felvételen periventricularis leukomalacia látszik. Diplegiás.



14. ábra

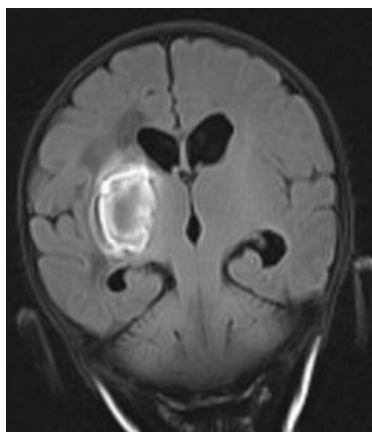
28. gesztációs hétre, 980 g súllyal született fiú.
Koponya MRI:
A. Periventricularis leukomalacia és kamrafali cysta (T1 súlyozott, axialis),
B. Az axialis SWI felvételen a tágult kamrákban hipointenz vérszármazékok láthatók.

C. DOMINÁNSAN AZ AGY SZÜRKEÁLLOMÁNYÁT ÉRINTŐ KÓRKÉPEK

C1 Basalis ganglion/thalamus léziók

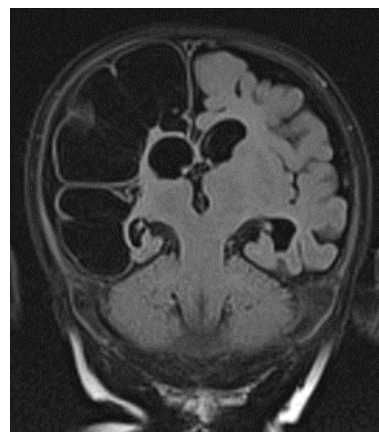
C2 Corticalis-subcorticalis léziók (és nem fedí a C1)

C3 A. cerebri media infarktus



15. ábra

Terminusra, 3790 g súllyal született leány.
Egy hónapos korban készített koponya MRI: jobb oldali törzsdüci vérzés (coronalis, FLAIR). Bal oldali hemiparesise van.



16. ábra

Fenyegető intrauterin asphyxia, meconiumos magzatvíz miatt császármetszéssel született leány.
3 hónapos korban készített koponya MRI (coronalis, FLAIR) felvételen a jobb oldali a. cerebri media occlusiója következtében kialakult cysticus encephalomalacia látható. Bal oldali hemiparesise van.

D. KEVERT OKOK

Pl. cerebralis/cerebellaris atrophia, calcificatio, megkésett myelinisatio, ventriculomegalia vagy vérzés, amit a B csoport nem fed le.

E. NORMÁLIS MRI

Célkitűzés

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

Módszerek

A különböző koponya MR-osztályozások megismeréséhez először részletes irodalomkutatást végeztünk a „cerebral palsy, neuroimaging, MRI, classification” kulcsszavakkal, a 2007. január és 2013 márciusa között megjelent közlemények keresésével. Az SCPE-MRI munkacsoport ülésein történt a begyűjtött szakirodalmi adatok ismertetése, a harmonizációra tett javaslatok kidolgozása.

A megbízhatósági tanulmányhoz klinikusokat és epidemiológusokat kértünk fel CP-s betegek koponya MR-felvételeinek és azok írásos leleteinek értékelésére, besorolására. A klinikusok 18 CP-s beteg MR-képeit tekinthették meg (1-3 modalitás egy-egy szeletét), az epidemiológusokat pedig a 18 szöveges lelet tanulmányozására kértük. Mindkét csoport ismerhette a CP-s beteg életkorát és a CP szubtypusát is. A részvevő klinikusokat és epidemiológusokat arra kértük, hogy legalább az öt fő MRICS kategória (A,B,C,D,E) valamelyikébe sorolják be a beteget a látott MR-kép vagy annak szöveges lelete alapján. Több választási lehetőség esetén a domináns, feltehetőleg a CP-t okozó minta besorolását kértük. A résztvevők korábban már megismerték az osztályozási javaslatról szóló kézikönyv elektronikus változatát (https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/scpe/reference-and-training-manual_en).

Statisztikai számítások

A értékelők közötti megbízhatóságot Cohen-féle kappa-teszttel határoztuk meg (95 % konfidencia intervallum).

Eredmények

Az MR-klasszifikáció harmonizációja

Az irodalomkutatás során talált 49 közleményből 10 volt használható a jelen vizsgálathoz. Az SCPE MRI-munkacsoportja az egyszerűség kedvéért alapvetően öt fő csoportba (A,B,C,D,E) sorolta a különböző MR-eltéréseket (7. táblázat). Ettől a javasolt klasszifikációtól négy másik munkacsoport osztályozási ajánlása különbözött (Korzeniewski és mtsai, 2008; Benini és mtsai, 2013; Reid és mtsai, 2014a,b; Numata és mtsai, 2013), (7. táblázat). A fő kategóriák elnevezésében minimális, de nem lényegi különbségeket találtunk (pl. congenital malformation - cerebral malformation - brain malformation). A különböző szerzők, pl. a Numata által külön megadott „hypomyelination-cerebellar atrophy, diffuse cortical atrophy, enlargement of the lateral ventricles, thin corpus callosum, unclassifiable” osztályokat összevontuk és a „D” vagyis a kevert kategóriába soroltuk. A Benini által használt „infekció” kifejezést nem vettük be az általunk javasolt klasszifikációs rendszerbe, mert az etiológiára utal és emiatt a fejlődésben lévő agyat ért fertőzés időpontjától függően különböző MR-eltéréseket okozhat (pl. az első trimeszterben lezajló CMV infekció okozhat polymicrogyriát, de később dominánsan fehérállományi eltérést is).

A MR-klasszifikáció megbízhatósága

Az MR-képek és MR-leletek értékelésének megbízhatósági vizsgálatában 10 európai ország 9 gyermekneurológusa, 4 radiológusa, 22 rehabilitációs szakembere és 6 egyéb végzettségű szakembere vett részt. 15/41 kolléga az MR-képek alapján, 26/41 fő az MR-vizsgálat szöveges leletei alapján értékelt.

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.

7. táblázat Az SCPE-MRI munkacsoport által ajánlott MRI Klasszifikációs Rendszer (A-B-C-D-E) és a négy másik szerző által használt koponya-MR-osztályozások és ezek átsorolási javaslata

	A	B	C	D	E
Korzeniewski és mtsai					
Congenitalis malformációk	X				
Fehérállományi lézió		X			
Szürkeállományi lézió			X		
Ventriculomegalia, atrophia				X	
Kevert formák a fentiek nélkül				X	
Normális					X
Benini és mtsai					
Cerebralis malformációk	X				
Periventricularis fehérállományi lézió		X			
Cerebrovascularis esemény			X		
Mély szürkeállományi lézió			X		
Felületes szürkeállományi lézió			X		
Diffúz szürkeállományi lézió			X		
Intracranialis vérzés		X			
Infekció					
Nem specifikus				X	
Normális					X
Reid és mtsai					
Agyi malformációk	X				
Fehérállományi lézió		X			
Fokális vascularis esemény			X		
Szürkeállományi lézió			X		
Kevert				X	
Normális					X
Numata és mtsai					
Malformáció	X				
Periventricularis leukomalacia		X			
Hypomyelinisatio				X	
Cerebellaris atrophia				X	
Diffúz corticalis atrophia				X	
Oldalkamrák megnagyobbodása				X	
Határzóna infarktus			X		
Porencephalia/periventricularis vénás infarktus		X			
Keskeny corpus callosum				X	
Nem osztályozható				X	
Normális					X

Megbeszélés, következtetések

Az MRICS jól használható a CP-s betegek koponya MR-felvételeinek és leleteinek osztályozásában. Az értékelők közötti megbízhatóság jó volt, az MR-képek leleteinek osztályozásánál pedig nagyon jónak bizonyult.

Az MRICS létrehozása hozzásegített a CP-s betegekkel foglalkozó szakemberek közös nyelvének kialakításához a mágneses rezonanciás vizsgálatok eredményeinek osztályozását illetően.

A koponya mágneses rezonanciás vizsgálata segítségünkre van a CP patogenezisének feltárásában, és kisebb mértékben hozzájárulhat az etiológia megfejtéséhez is. A különböző időpontokban bekövetkező noxák a fejlődésben lévő agyat különbözőképpen károsítják. Mindezek miatt CP-gyanúja esetén a koponya MR-vizsgálat elvégzésének nagy jelentősége van. 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.

3.8. Az MRICS alkalmazhatósága a CP patogenezisének megállapításában magyar CP-s betegpopulációban (S5)

Bevezetés

Magyarországon létrehoztam egy kisebb populáció CP-regiszterét, amely már tartalmazza a betegek koponya mágneses rezonanciás vizsgálatainak eredményeit is. A dél-dunántúli CP-regiszterben szereplő betegeket hosszú évek óta gondoztam/gondozom, így lehetőségem nyílt a részletes perinatális adatok, 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-felvételének/felvételeinek ismeretében. A kapott adatokat össze kívántam hasonlítani a nemzetközi eredményekkel. Feltételeztem, hogy nem találunk lényeges különbséget a CP patogenezisét, 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 vagy felvételeik voltak.

A bevonási és kizárási kritériumokat illetően az SCPE által megadott irányelveket követtük. Nem vontuk be azokat, akiknek progresszív jellegű betegségük volt, vagy akiknek izolált gerincvelői vagy perifériás eredetű eredetű volt a mozgássérülésük, illetve ahol az izomhypotonia, mint egyedüli klinikai eltérés volt csak igazolható. A posztnatális eredetű CP-s esetek bekerültek a vizsgálatba.

A betegek bevonása a három megyéből több forrásból történt: elsősorban a PTE Gyermekklinika, a Somogy megyei Kaposi Mór Oktatókórház és a Tolna megyei Balassa János Kórház elektronikus és papír alapú (kórlapok) adatbázisát használtuk, de jelentős számú beteget kaptunk a három megyében működő korai fejlesztő központok, mozgássérült

gyermeket ellátó intézmények, egészségügyi gyermekotthonok (Bóly, Szekszárd, Kaposvár, Barcs), rehabilitációs osztályok, szülői csoportok megkeresésével is. A fenti intézményekből rendszeresen küldenek a PTE Gyermekklinika Neurológiai Osztályára mozgássérült, epilepsziás vagy értelmileg elmaradott gyermekeket kivizsgálásra és/vagy terápia beállítására.

Az egyes évekhez tartozó epidemiológiai adatokat a Baranya megyei Statisztikai Hivatal (KSH) bocsátotta rendelkezésünkre, illetve a KSH honlapjáról nyertük ki.

A CP diagnózisa sok esetben már 1-2 éves életkorban is egyértelműen megállapítható, de a kórisme kimondásához a 4-5 éves életkort tartja a szakirodalom optimálisnak. Ezen életkorra derül ki egyértelműen a gyermek mozgásfejlődése elmaradásának, illetve esetleges társbetegségeknek a progresszív volta vagy a nem cerebrális eredetű etiológia. Az SCPE útmutatása szerint azon gyermekek adatai, akik 2-5 éves életkorukban exitálnak, de a CP diagnózisa már 2 éves életkorban egyértelműen megállapítható, az adatbázisba bekerülnek. Jelen vizsgálatunkba bevontuk azokat a 2 éves gyermekeket is, akiknek a CP diagnózisa kétséget kizáróan megállapítható volt már ebben az életkorban is.

A betegek adatait jellemzően az SCPE munkacsoport által kidolgozott kérdőíven rögzítettük, de kiegészítettük néhány további kérdéssel.

A vizsgálat lefolytatásához szükséges etikai engedélyt beszereztük a PTE Regionális Kutatásetikai Bizottságtól (6943/2017).

Perinatális és klinikai adatok

A következő adatokat gyűjtöttük: nem, születési súly, gesztációs kor, születés módja, egyes vagy ikerszülés, Apgar-érték 5 perces életkorban, konvulziók az élet első 72 órájában. Megvizsgáltuk a CP típusát (bilateralis spasticus, unilateralis spasticus, dyskinetikus vagy ataxiás). Abban az esetben, ha a szubtypus nem volt egyértelműen eldönthető, a domináns klinikai tünetet vettük figyelembe. Minden esetben rögzítettük a „Gross Motor Function Classification System” (GMFCS) és a „Bimanual Fine Motor Function” (BFMF) tesztek használatával a betegek nagy motoros és finom motoros funkcióját jelző értékeket (ld. Melléklet). Mindkét teszt esetében az utolsó kórházi megjelenésnél tapasztalt statuszt vettük figyelembe.

Minden gyermek kórtörténetében kerestük az esetlegesen fennálló epilepsziás rohamokat.

A gyermekek intellektuális teljesítményét a MAWGYI-teszttel vizsgáltuk, ami a Wechsler-féle intelligencia teszt magyar adaptációja. Normális intellektust > 70 IQ esetén állapítottunk meg, 50-59 IQ esetén enyhe, 49-nél alacsonyabb IQ érték esetén közepesen súlyos vagy súlyos intellektuscsökkenést véleményeztünk. Néhány esetben - azoknál a gyermekeknél, akiknél a teszt nem volt elvégezhető a gyermek együttműködési képtelensége miatt - klinikai megfigyelés alapján osztályoztuk a betegeket a nagyon súlyos ($IQ < 20$) statusba.

Koponya MR-vizsgálatok

Valamennyi, a vizsgálatba bevont beteg esetében rendelkezésre állt legalább egy, sok esetben több, megismételt koponya MR-vizsgálat dokumentációja (film/CD és szöveges lelet). Ahol több vizsgálat készült, a legutolsó MRI eredményét értékeltük.

A betegek MR-felvételeit összegyűjtöttük és egyenként elemeztük. A kialakult szokás szerint az első értékelést a vizsgálatot végző adott intézményben dolgozó radiológus, többnyire neuroradiológus végzi. Valamennyi MR-felvétel második véleményezésre is került, melyben a PTE Radiológiai munkatársa dr. Herbert Zsuzsanna gyermek MRI-specialista volt segítségünkre.

Abban az esetben, ha az MR-eltérések nem voltak egyértelműen egy csoportba besorolhatók, mindig azt tekintettük elsődlegesnek, ami a klinikai vizsgálat alapján a CP-t okozhatta. Az ily módon áttanulmányozott MR vizsgálati leleteket az MRICS alapján soroltuk öt kategóriába.

Statisztikai értékelés

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 változók (születési súly, gesztációs kor) összehasonlítását az MRI-vel rendelkező és nem rendelkező csoportok között Kruskal-Wallis-teszttel végeztük. A $p < 0,05$ értékeket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

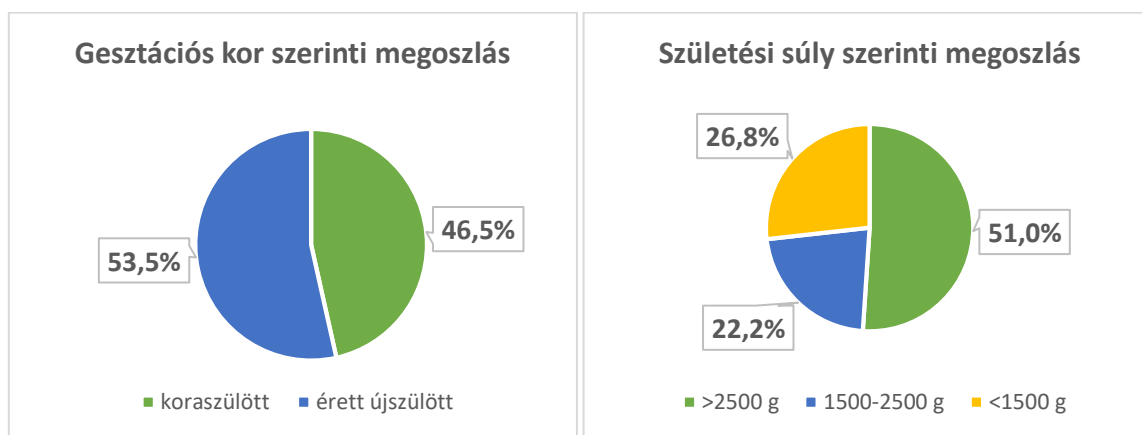
Eredmények

Összesen 418 CP-s beteget vontunk be a vizsgálatba. Közülük 16 fő került kizárásra, mert a CP típusa nem volt ismert számunkra. Legalább egy koponya MR-vizsgálati eredmény 257 betegnél állt rendelkezésünkre (61,5 %). A klinikai jellemzőket megvizsgáltuk mind az MR-felvétellel rendelkező, mind a nem rendelkező betegekben (8. táblázat).

I. A VIZSGÁLATBA BEVONT ÖSSZES CP-S GYERMEK KLINIKAI JELLEMZŐI

Nemi arány: a 402 CP-s beteg 60,4 %-a volt fiú. A koraszülöttek 68 %-a, az érett újszülöttek 58 %-a volt hímnemű. A koraszülöttek és az érett újszülöttek nemi megoszlásában nem találtunk statisztikailag szignifikáns különbséget ($p=0,421$).

Születési súly és gesztációs kor szerinti megoszlás: koraszülött volt betegeink 46,5 %-a, 2500 grammnál nagyobb súllyal született 51 % (19. ábra). Mind a születési súly, mind a gesztációs kor alacsonyabb volt a koponya MR-vizsgálattal nem rendelkező csoportban, ami alapján azt feltételezhetjük, hogy a korán és kis súllyal született újszülöttek esetében ritkábban került sor erre a vizsgálatra.



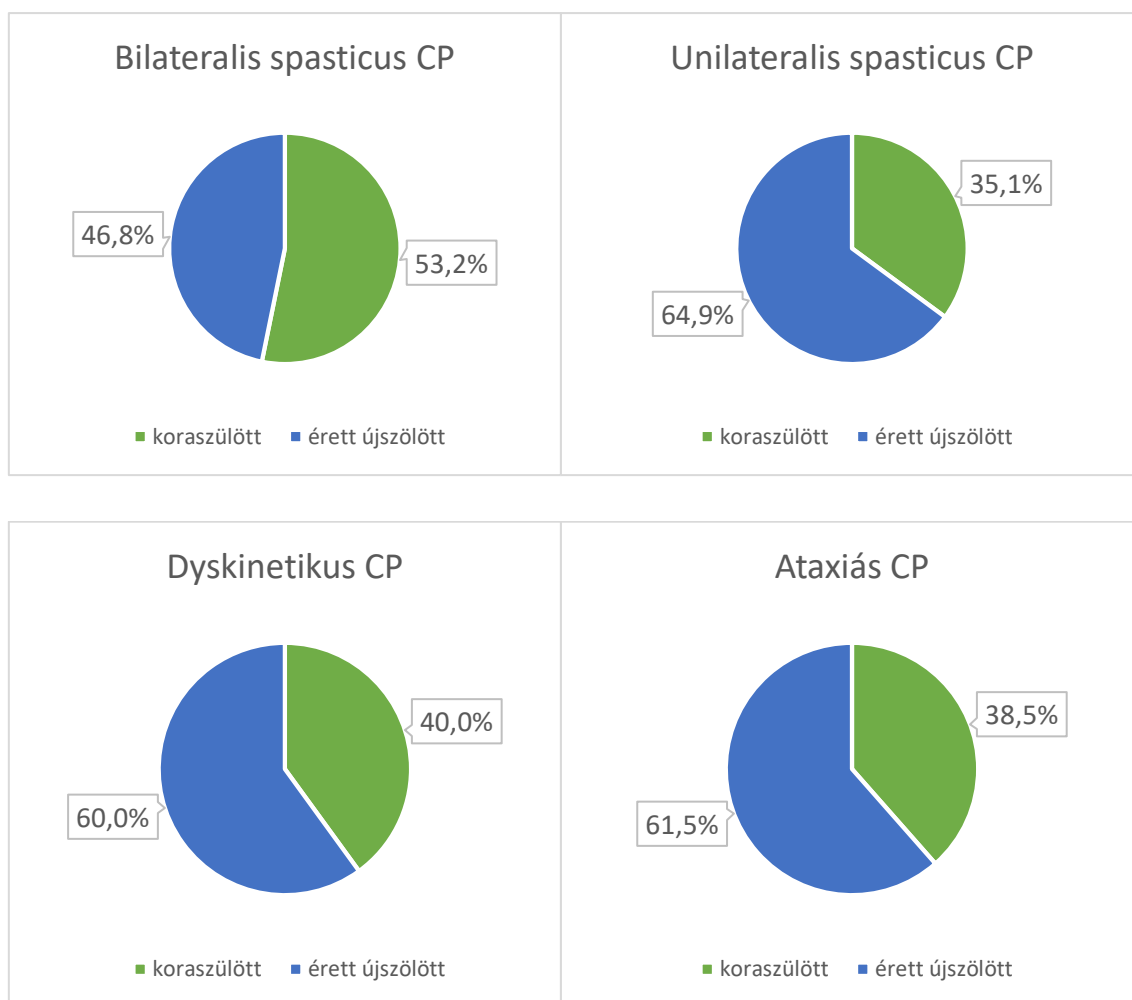
19. ábra CP-s betegeink megoszlása a gesztációs kor és a születési súly szerint

CP szubtípusa: a gesztációs kor szerinti CP-szubtípusok megoszlását szemlélteti a 20. ábra. Vizsgált betegeink többsége, 86,6 %-a spasticus típusú CP jeleit mutatta, közülük 60,2 % volt kétoldali és 26,4 % egyoldali. Koponya MR-felvételt az unilateralis spasticus CP-s betegek esetében kértünk a legnagyobb arányban (80,2 %).

8. táblázat Az MRI-eredménnyel rendelkező és nem rendelkező CP-s betegek, valamint a teljes CP-s populáció klinikai jellemzői

Faktor	nincs MRI N=145		MRI N=257		Összesen N=402		p
	átlag (±SD)		átlag (±SD)		átlag (±SD)		
Születési súly (g)	2066 (±1011)		2554 (±950)		2386 (±995)		<0,001
Középérték (Min-Max)	1980 (460-4940)		2700 (500-4470)		2555 (460-4940)		
Gesztációs kor (hét)	33,65 (±5,36)		35,72 (±4,92)		35 (±5,17)		<0,001
Középérték (Min-Max)	35 (24-40)		38 (23-43)		37 (23-43)		
Apgar-érték	8,33±2,15		8,63±1,94		8,53±2,02		0,170
Középérték (Min-Max)	9 (1-10)		9 (1-10)		9 (1-10)		
	N	%	N	%	N	%	
Születési év							<0,001
1990-2005	118	81,4	163	63,4	281	69,9	
2006-2015	27	18,6	94	36,6	121	30,1	
Nem							0,177
• Fiú	94	64,8	149	58	243	60,4	
• Leány	51	35,2	108	42	159	39,6	
Születési súly (g)							
• >2500	46	35,1	143	59,8	189	51,0	
• 1500-2500	34	26	48	20,1	82	22,2	
• <1500	51	38,9	48	20,1	99	26,8	
Gesztációs kor (hét)							<0,001
• ≥37	52	40	145	60,9	197	53,5	
• <37	78	60	93	39,1	171	46,5	
Szülés módja							0,758
• hüvelyi	84	61,8	151	60,2	235	60,7	
• császármetszés	52	38,2	100	39,8	152	39,3	
Ikerterhesség							0,517
• nem	131	90,3	237	92,2	368	91,5	
• igen	14	9,7	20	7,8	34	8,5	
Neonatális konvulziók							0,042
• igen	10	9,8	39	18,8	49	15,8	
• nem	92	90,2	169	81,2	261	84,2	
CP szubtypus							<0,001
• bilateralis spasticus	98	67,6	144	56	242	60,2	
• unilateralis spasticus	21	14,5	85	33,1	106	26,4	
• dyskinetikus	4	2,8	6	2,3	10	2,5	
• ataxiás	22	15,2	22	8,6	44	10,9	
GMFCS							0,921
• I.	38	27,1	75	29,9	113	28,9	
• II.	31	22,1	47	18,7	78	19,9	
• III.	10	7,1	16	6,4	26	6,6	
• IV.	11	7,9	19	7,6	30	7,7	
• V.	50	35,7	94	37,5	144	36,8	
BFMF							0,755
• I.	32	24,8	50	20,1	82	21,7	
• II.	33	25,6	69	27,7	102	27	
• III.	13	10,1	29	11,6	42	11,1	
• IV.	11	8,5	28	11,2	39	10,3	
• V.	40	31	73	29,3	113	29,9	
Intellektus							0,839
• IQ ≥ 70	39	31,2	71	33,2	110	32,4	
• IQ 50-69	19	15,2	28	13,1	47	13,9	
• IQ < 49	67	53,6	115	53,7	182	53,7	
Epilepszia							<0,001
• igen	53	39,8	167	66,3	220	57,1	
• nem	80	60,2	85	33,7	165	42,9	

GMFCS: Motor Function Classification System; BFMF: Bimanual Fine Motor Function



20. ábra A CP szubtípusok megoszlása a gesztációs kor szerinti bontásban

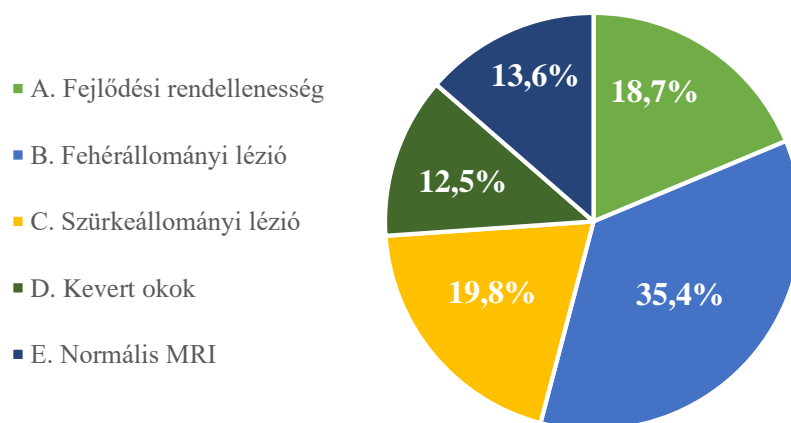
Nagy motoros és finom motoros funkciók: betegeink 36,8 %-a tartozott a legrosszabb, vagyis a GMFCS V. értéket mutató csoportba, míg a finom mozgások értékelése alapján (BFMF skála) 29,9 % mutatta a legrosszabb funkciókat.

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. Azoknál a betegeknél, akiknél koponya MR-vizsgálatot is végeztettünk, magasabb volt az epilepsziások aránya. 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)

Legalább 2 éves életkorban történt az MR-vizsgálatok 65,4 %-a. 139/257 fő esetében, vagyis a vizsgálatba bevont CP-s betegek több mint felében (54,1%) agyi fejlődési rendellenességeket és fehérállományi eltéréseket találtunk. A betegek több mint egyharmadában (35,4 %; 91/257) fordult elő az agy fehérállományát érintő MR-eltérés. Nem találtunk eltérést a koponya MR-felvételeken a betegek 13,6 %-ában (35/257) (21. ábra).



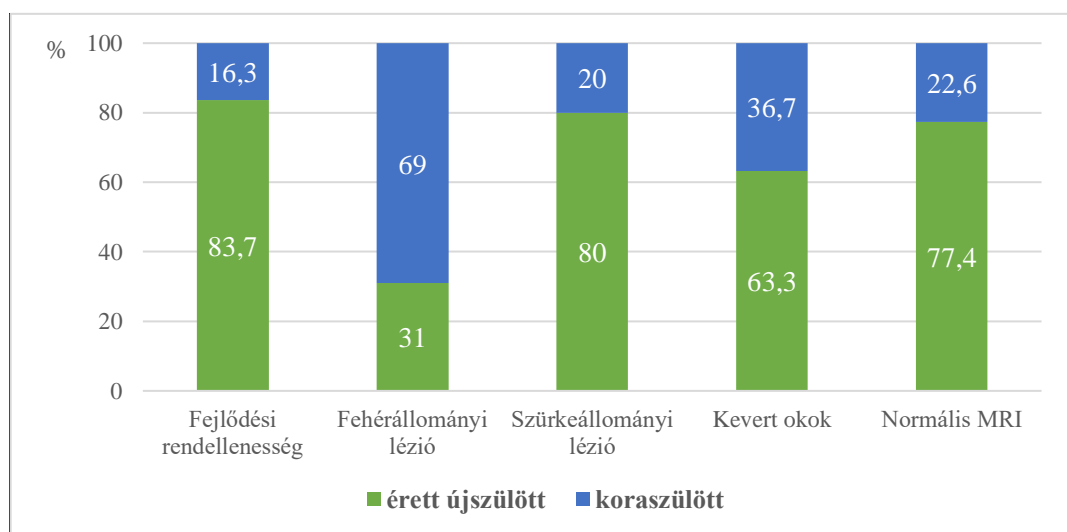
21. ábra CP-s betegek koponya MR-vizsgálatainak osztályozása az MRICS (Magnetic Resonance Imaging Classification System) alapján

A születési súly és az MRICS: a születési súly, a gesztációs kor és az ikerterhességek előfordulásának megoszlásában statisztikailag szignifikáns különbséget találtunk a különböző MRICS kategóriák között (9. táblázat). Normális, vagyis >2500 g születési súly esetén a leggyakrabban agyi fejlődési rendellenességeket vagy szürkeállományi eltéréseket találtunk az MR-felvételeken. A <1500 g születési súlyú CP-s betegek 79,2 %-ánál találtunk fehérállományi eltérést. A <2500 g súllyal születettek csoportjában is jelentős volt a fehérállományi lézió (59,4 %). A koponya MR-eltérést nem mutató CP-s betegek közel négyötöde (78,1 %) 2500 grammnál nagyobb születési súllyal jött a világra.

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. A születési súly és a gesztációs kor alapján vizsgált értékek jól korreláltak egymással (22. ábra).

9. táblázat Az MRICS alapján öt csoportba (A,B,C,D,E) besorolt koponya MRI-eredmények a perinatális faktorok függvényében

	A		B		C		D		E		Összesen		p
	48 (18,7%)		91 (35,4%)		51 (19,8%)		32 (12,5%)		35 (13,6%)		257		
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Nem													0,237
• Fiú	25	52,1	56	61,5	24	47,1	20	62,5	24	68,6	149	58	
• Leány	23	47,9	35	38,5	27	52,9	12	37,5	11	31,4	108	42	
Születési súly (g)													<0,001
• >2500	35	79,5	27	32,1	37	77,1	19	61,3	25	78,1	143	59,8	
• 1500-2500	6	13,6	19	22,6	9	18,8	9	29	5	15,6	48	20,1	
• <1500	3	6,8	38	45,2	2	4,2	3	9,7	2	6,3	48	20,1	
Gesztációs kor (hét)													<0,001
• >36	36	83,7	26	31	40	80	19	63,3	24	77,4	145	60,9	
• 28-36	7	16,3	37	44	10	20	9	30	6	19,4	69	29	
• <28	0	0	21	25	0	0	2	6,7	1	3,2	24	10,1	
Apgar-érték													0,5479
• 7-10	33	91,7	65	86,7	33	80,5	20	90,9	25	89,3	176	87,1	
• 4-6	2	5,6	9	12	6	14,6	2	9,1	1	3,6	20	9,9	
• 0-3	1	2,8	1	1,3	2	4,9	0	0	2	7,1	6	3	
Szülés módja													0,100
• hüvelyi	34	72,3	44	50	30	58,8	20	64,5	23	67,6	151	60,2	
• császármetszés	13	27,7	44	50	21	41,2	11	35,5	11	32,4	100	39,8	
Terhesség													0,003
• Egyes	46	95,8	76	83,5	51	100	31	96,9	33	94,3	237	92,2	
• Többes	2	4,2	15	16,5	0	0	1	3,1	2	5,7	20	7,8	
Újszülöttkori konvulzió													0,13
• igen	3	8,8	13	16,5	14	31,8	4	16	5	19,2	39	18,8	
• nem	31	91,2	66	83,5	30	68,2	21	84	21	80,8	169	81,3	



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

CP szubtípusok és az MRICS: betegek 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 véleményeztünk. Azon 35 beteg, akiknek MR-vizsgálata nem mutatott eltérést, 16 bilaterális, 13 unilateralis, 6 ataxiás CP-ben szenvedett (10. táblázat).

10. táblázat A CP szubtípusok, a nagy és finom motoros teljesítmény, az intellektus és az epilepszia előfordulása az MRICS kategóriák szerint

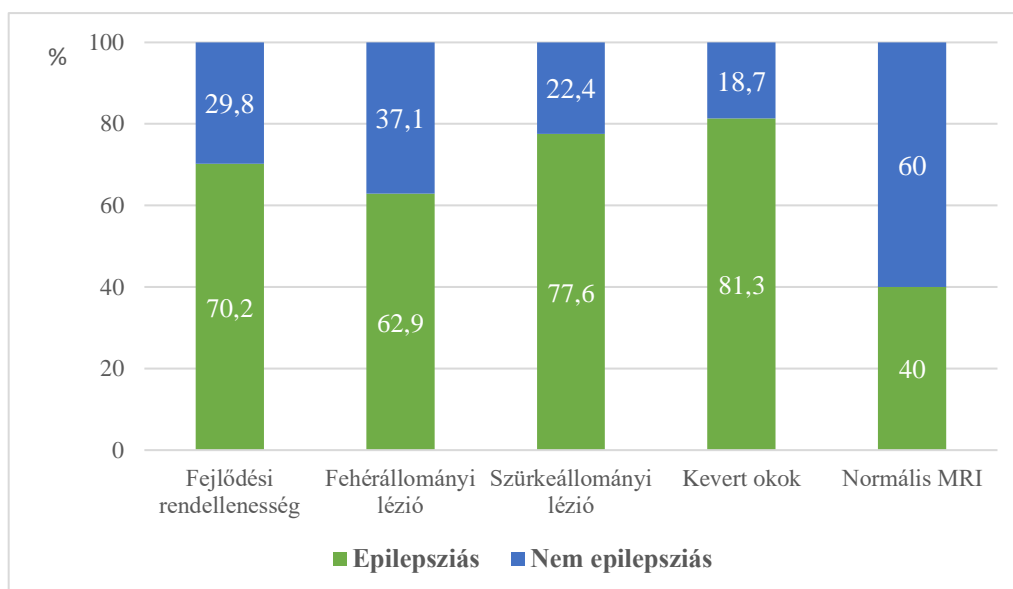
	A		B		C		D		E		összesen		P
	48 (18,7%)		91 (35,4%)		51 (19,8%)		32 (12,5%)		35 (13,6%)		257		
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
CP szubtípus													0,0005
• bilaterális spasticus	32	66,7	57	62,6	15	29,4	24	75	16	45,7	144	56	
• unilateralis spasticus	8	16,7	28	30,8	33	64,7	3	9,4	13	37,1	85	33,1	
• dyskinetikus	1	2,1	1	1,1	3	5,9	1	3,1	0	0	6	2,3	
• ataxiás	7	14,6	5	5,5	0	0	4	12,5	6	17,1	22	8,6	
GMFCS													0,001
• I-II.	15	31,9	44	48,9	32	65,3	9	30	22	62,9	122	48,6	
• III-V.	32	68,1	46	51,1	17	34,7	21	70	13	37,1	129	51,4	
BFMF													<0,001
• I-II.	16	34	40	45,5	30	60	8	26,7	25	73,5	119	47,8	
• III-V.	31	66	48	54,5	20	40	22	73,3	9	26,5	130	52,2	
Intellektus													<0,001
• IQ ≥ 70	8	20,5	26	32,9	21	56,8	3	10,7	13	41,9	71	33,2	
• IQ 50-69	2	5,1	13	16,5	6	16,2	2	7,1	5	16,1	28	13,1	
• IQ ≤ 49	29	74,4	40	50,6	10	27	23	82,1	13	41,9	115	53,7	
Epilepszia													0,001
• igen	33	70,2	56	62,9	38	77,6	26	81,3	14	40	167	66,3	
• nem	14	29,8	33	37,1	11	22,4	6	18,8	21	60	85	33,7	

GMFCS=Gross Motor Function Classification System, BFMF=Bimanual Fine Motor Function

Motoros skálák és az MRICS: normális MRI és szürkeállományi eltérés esetén a vizsgált betegek több mint 60 %-a mutatott jobb (I-II.) motoros funkciót. Az agyi fejlődési vagy kevert rendellenességet mutató betegek több mint 65%-a a gyengébb motoros képességgel rendelkező III-V. csoportba tartozott (10. táblázat).

Intellektus és az MRICS: a leggyengébb értelmi képességű betegek (IQ≤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 %); (10. táblázat).

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 (10. táblázat és 23. ábra).



23. ábra Az epilepszia előfordulása az öt MRICS kategóriában

Megbeszélés

Jelen kutatásunk célja a CP-s gyermekek perinatális és klinikai adatainak összevetése volt a koponya MR-vizsgálataik során kapott eredményekkel. A dél-dunántúli régió három megyéjében (Baranya, Somogy és Tolna) élő CP-s gyermekekről vezetett adatbázisunkat használtuk fel a kutatáshoz. Az MR-felvételeket az SCPE-munkacsoport által kidolgozott MRICS kategóriák szerint csoportosítottuk, mindig a domináns eltérést vettük figyelembe. Betegeink 61,5 %-ának készült legalább egy MR-vizsgálata, ami a vizsgálati időszakban (1990-2015) jó aránynak mondható. Ausztrál szerzők az 1999-2006 között született CP-s gyermekek 67 %-ában tudtak koponya MR-felvételeket értékelni (Reid és mtsai, 2014).

A délnyugat-dunántúli CP-s betegek perinatális és klinikai jellemzőinek összevetése az irodalmi adatokkal

A vizsgált CP-s betegeink 60,4 %-a volt fiú. A magasabb fiú-leány arány a nemzetközi adatokkal megegyező, bár a fiú *nemi arány* eltérésre - tudomásunk szerint - nem született még egyértelmű magyarázat azon kívül, hogy az XY nemi kromoszómával rendelkező fiúmagzatok és újszülöttek esendősége nagyobb a leányokénál. Ausztráliában Reid és mtsai 59,1 %, Svédországban Himmelmann és mtsai 60 %, Kanadában Benini és mtsai 54 % fiúarányt találtak (Reid és mtsai, 2014a,b; Himmelmann és mtsai, 2014; 2018; Benini és mtsai, 2013). Az érett újszülöttek és koraszülöttek csoportját külön-külön vizsgálva nem tapasztaltunk különbséget a nemek megoszlásában. Himmelmann és mtsai (2010), valamint

Reid és mtsai (2016a) fiú dominanciát észleltek a CP-s koraszülöttek körében. A fiúkban gyakrabban találtunk fehérállományi eltérést (61,5 %), kevert eltéréseket (62,5 %) és normális MRI-t is (68,6 %).

A *születési súly és a gesztációs kor* szerint vizsgálva CP-s betegeink több mint fele normális súllyal (≥ 2500 g; 51,1 %), és több mint a fele terminusra született (≥ 36 gesztációs hét; 53,5 %). Eredményeink jól harmonizálnak a nemzetközi adatokkal (Himmelman és mtsai, 2005; Bax és mtsai, 2006). A „European Cerebral Palsy Study”-ban 2006-ban a vizsgált betegek 54,5 %-a született terminusra, míg a mi tanulmányunkban ez az arány 53,5% volt.

A *császármetszések* aránya nemcsak Magyarországon, hanem Európában is folyamatosan emelkedik. Magyarországon 2016-ban 39 %, 2019-ben 42 % volt

([http://www.neak.gov.hu//data/cms1025544/Szules_csaszarmetsz_2015_2019_\(2\).pdf](http://www.neak.gov.hu//data/cms1025544/Szules_csaszarmetsz_2015_2019_(2).pdf)).

A császármetszések aránya 2016-ban megegyezett a vizsgált CP-s betegeink esetében talált 39,3 százalékos értékkel. Egy európai multicentrikus tanulmányban Bax és mtsai (2006) ugyancsak 39,3 %-os császármetszés arányról számoltak be CP-s populációban. Meg kell azonban említenünk, hogy a császármetszés gyakorisága 1990-ben még lényegesen alacsonyabb volt (10 %). Hasonlóan nagy növekedés figyelhető meg globálisan is; 15 év alatt szinte megduplázódott a császármetszések aránya az egész világon (2000-ben 12,1 %; 2015-ben 21,1 % (Boerma és mtsai, 2018).

Szintén a nemzetközi irodalmi adatokkal megegyezően, CP-s betegeink több mint négyötöde (87,1 %) normális (7-10) *Apgar-értéket* kapott a megszületés után 5 perccel. Reid és mtsai (2014) tanulmányában az újszülöttek 82 %-ának volt ≥ 7 Apgar-értéke. 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. Megjegyzésre méltó, hogy kettő, Apgar 0-3 közötti értékkel született betegeinknek is normális volt az MR-képe, ami felveti az egyéb etiológiát.

CP-s betegeink 8,5 %-a született *ikerterhesség*ből. A nemzetközi irodalomban az ikerterhességek arányát 4,8-12 % közötti értéknek találtuk (Benini 6/126; 4,8% - Reid 103/860; 12%), (Benini és mtsai, 2013; Reid és mtsai, 2014). Az asszisztált reprodukciós technikák egyre szélesebb körű elterjedése az ikerszülések számát megemeli, de ezt a jelen kutatásban nem vizsgáltuk.

Betegeink 15,8 %-nál fordult elő *konvulzió* a születést követő első 72 órában. Reid és mtsai (2014) kétszer ekkora arányban (31,6 %) tapasztaltak neonatális görcsöket, amely különbség a különböző megfigyelési időkből adódhat; ők az egész neonatális periódust bevonták, míg

mi csak az első 72 órában jelentkező konvulziókat rögzítettük.

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). Ez a vizsgálat 13 európai központ adatai alapján készült, 1976 és 1990 között született cerebralis pareticus gyermekeket vizsgáltak. Bax és mtsai (2006) kutatásában a spasticus CP aránya 79,2 % (születési évek 1996-1999), Himmelmann és mtsai (2014) felmérésében 79 % (születési évek 2003-2006) volt. Eredményeinket összehasonlítva az SCPE-tanulmányban közöltekkel, az általunk vizsgált betegekben alacsonyabb volt a dyskinetikus (2,5 % versus 6,5 %), és magasabb az ataxiás CP-s betegek aránya (10,9 % versus 4,3 %), (SCPE 2002). Leggyakrabban unilateralis spasticus CP esetén került sor koponya MR-vizsgálatra betegek körében (80,2 %), hiszen a hemiparesissel járó korai figyelemfelhívó jelek, a fokális neurológiai tünetek, az aszimmetria könnyen észrevehetőek. A *nagymotoros funkciót* mérő GMFCS-értékeinket a többször említett ausztrál vizsgálattal (Reid 1999-2006) összehasonlítva, betegek nagyobb arányban tartoztak a súlyosan károsodott motoros funkciót mutató GMFCS III-V. csoportba (51,2 % versus 38 %) (Reid és mtsai, 2014a). Hollung és mtsai 1999-2010 között született norvég CP-s gyermekek 65-92 %-ban jó motoros funkciót találtak (GMFCS I-II.). A lényeges különbség feltételezésünk szerint abból adódhat, hogy mi korábban, vagyis 1990-től született gyermekeket is bevontunk a vizsgálatainkba, amikor a perinatális intenzív ellátás talán még nem volt olyan színvonalú hazánkban, mint az említett országokban (Hollung és mtsai, 2018).

Ezzel szemben a *finom motoros mozgást* mérő BFMF skálán kapott értékeink csak kissé maradnak el a nemzetközi eredményektől. A mi általunk vizsgált betegek 48,7 %-ában, az 1996-98 között született norvég betegek 54 %-ában volt jó a kezek funkciója (BFMF I-II.) (Andersen és mtsai, 2008).

Az *intellektuális elmaradás* jól korrelál a motoros károsodás súlyosságával. Az intellektust felmérve - a korábbiakból levezethetően – a mi általunk vizsgált betegek gyakrabban voltak értelmi sérültek, mint Reid és mtsai (2018) közlésében (IQ<70, 67,6 % versus 45 %).

Az *epilepszia* szintén gyakrabban fordult elő betegekben (57,1 %), mint a norvég tanulmányban (22-42 %, 1999-2010 években születettekben), (Hollung és mtsai, 2018). Számos más munkacsoport is vizsgálta az epilepszia és a CP kapcsolatát. Hadjipanayis 2-18 évesekben 41,8 %, Carlsson 6-14 évesekben 38 % előfordulást talált (Hadjipanayis és mtsai, 1997; Carlsson és mtsai, 2003). A magas epilepszia-előfordulási arány esetünkben a szélesebb életkori periódussal is magyarázható.

A tanulmány erősségei és limitációi

A tanulmányunk erőssége, hogy egy meghatározott régió (Délnyugat-Dunántúl) népességének meghatározott populációját vizsgálta. CP-s betegek kétharmadának rendelkezésre állt a koponya MR-vizsgálati lelete. Valamennyi gyermeket tapasztalt gyermekneurológus vizsgált ugyanolyan elvek és azonos kérdőív alapján. Minden MRI-felvételt szakképzett, gyermekradiológiában jártas MRI-specialista értékelt újra.

Limitációként értékelhetjük, hogy a koponya MRI-felvételek nem azonos életkorban készültek.

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 betegek 13,6 %-ában nem találtunk semmiféle eltérést a koponya képző (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.

3.9. West-szindróma és CP együttes előfordulása. Változik az epilepszia prognózisa? (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 interiktálisan észlelhető hypsarrhythmia triásza jellemzi.

Kialakulásában a prenatális okok közül az agyi malformációk, sclerosis tuberosa, metabolikus zavarok, congenitalis intrauterin infekciók a legfontosabbak. A perinatális faktorok közül a hypoxia/ischaemia, a posztnatális tényezők közül pedig a központi idegrendszeri infekciók játszanak elsősorban szerepet (Pellock és mtsai, 2010).

A West-szindróma prognózisa rendkívül kedvezőtlen, mind az epilepsziás, mind a pszichomotoros kimenetelt tekintve (Riikonen, 2020). Még ha sikerül is megszüntetni a spasmusokat, a gyermekek 50-60 %-ának ötévesen újra epilepsziás rohamai jelentkeznek, 75-90 %-uknál pedig az intellektuális fejlődés elmarad (Lagae és mtsai, 2010; Pellock és mtsai, 2010). A West-szindrómás gyermekek egy része súlyosan, halmozottan sérült, és gyakori a cereбрalis paresis, mint társuló betegség.

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 kórlefolását (Riikonen 1982; 1996; 2010; Harini és mtsai, 2018; Poulat és mtsai, 2014; Wirrell és mtsai, 2015).

Célkitűzés

- A PTE Gyermekklinika Neurológiai Osztályán diagnosztizált és gondozott West-szindrómás betegek klinikai állapotának felmérése, az esetlegesen társuló cereбрalis paresis típusának, súlyosságának a megítélése.
- Képzővizsgálatok (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 (járóképesség, intellektuális teljesítmény és epilepszia status) felmérése és összehasonlítása, elsősorban a prognózis megítélése szempontjából.

Feltételeztük, hogy azon gyermekek esetében, akiknél a West-szindróma mellé CP is társul, magasabb arányban fogunk agyi rendellenességeket találni a koponya MR-felvételeken és a CP-s populációban magasabb lesz a fehérállományi léziók előfordulása. Hipotézisként felvetettük, hogy a kettős patológia (West-szindróma és CP együttes előfordulása) esetén minden vizsgált funkcióban rosszabb eredményeket fogunk kapni, vagyis ezen gyermekek kórjólata kedvezőtlenebb.

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 (a gyermekek többségénél a későbbi életkorban másfajta epilepsziás rohamok jelentkeztek, ezek minőségét nem vizsgáltuk.)

Gyűjtött adatok: nem, születési súly, gesztációs kor, szülés módja, életkor az epilepsziás spasmusok kezdetekor (koraszülöttség esetén korrigált életkort is számoltunk), CP típusa, súlyossága. A betegek neurológiai és EEG-vizsgálatát magam végeztem, illetve értékeltem. Négy éves életkor előtt csak akkor vontuk be a gyermeket a tanulmányba, ha a CP egyértelmű jeleit láttuk és progresszív jellegű betegség kizárható volt. Öt éves életkorban a CP diagnózisa megerősítésre került, kivéve nyolc beteget, akik még nem voltak ötévesek az utolsó klinikai vizsgálat időpontjában. A gyermekek *motoros funkcióját* három- és/vagy hatéves korban mértük fel, ezek alapján járóképes és nem járóképes csoportokba soroltuk őket. Az *epilepsziás status* alapján három csoportot alakítottunk ki:

1. antiepileptikum szedése nélkül rohammentes legalább 2 éve,
2. antiepileptikum szedése mellett rohammentes,
3. antiepileptikum szedése mellett sem rohammentes.

A gyermekek *intelligencia hányadosát* a MAWGYI-teszttel határoztuk meg három- és hatéves korban (az utolsó értékelést vettük figyelembe). Három éves kor alatt a Brunet-Lezine-tesztet használtuk, mivel a Bayley-teszt használatára nem volt lehetőségünk. Nem együttműködő, súlyos kognitív deficitet mutató gyermek esetében a klinikai megfigyelés alapján osztályoztunk. Négy csoportot alakítottunk ki:

1. $IQ \geq 70$ - normális vagy közel normális intellektus,
2. $IQ 51-69$ - enyhe kognitív deficit,
3. $IQ 50-21$ - közepes mértékű kognitív deficit,
4. $IQ \leq 20$ - súlyos kognitív deficit.

A képzővizsgálatokat és leleteket összegyűjtöttük és szisztematikusan újra átnéztük. Több vizsgálat esetén mindig az utolsó eredményét vettük figyelembe. A klinikai adatok ismeretében az MR-vizsgálatokat a legdominánsabb eltérés/ek alapján rendeztük csoportokba,

Két betegcsoportot állítottunk fel és hasonlítottunk össze:

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

A PTE KK Regionális Kutatásértékelési Bizottsága engedélyezte a retrospektív adatgyűjtést. (6944/2017).

Statisztikai számítások

Az IBM SPSS Statistics 24 (Armonk, NY: IBM Corp,) és az RStudio (R, RStudio, Inc., Boston, MA) programokat alkalmaztuk. Független mintás t-próbával hasonlítottuk össze a születési súlyt, a gesztációs kort, az életkort a spasmusok kezdetekor és az utolsó kórházi vizsgálat időpontjához a CP-s és a nem CP-s csoportok között. Chi-négyzet-próbát és Fisher-tesztet alkalmaztunk, hogy felfedjük a különbségeket a CP-s és a nem CP-s csoportok között a nemek és a születési módok megoszlásában, a különböző MRI-eltérések gyakoriságában, a járóképesség, az epilepsziás status és a kognitív funkciók között. A $p < 0,05$ értékeket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

Eredmények

Összesen 62 gyermek került bevonásra a kritériumok szerint. 12 gyermek esetében nem készült koponya MR-vizsgálat, ezért ők kizárásra kerültek. 39/62 gyermek volt CP-s, 23/62 került a nem CP-s csoportba.

Születési súly, gesztációs kor: statisztikailag szignifikáns különbséget találtunk a CP-s és nem CP-s betegek születési súlyában és gesztációs korában. A nem CP-s csoportban 5/23 (21,7 %), míg a CP-s csoportban 16/39 (41 %) gyermek született a 37. gesztációs hét előtt (11. táblázat).

Életkor az infantilis (epilepsziás) spasmusok kezdetekor: nem találtunk statisztikailag szignifikáns különbséget a korrigált és nem korrigált életkorban az infantilis spasmusok kezdetekor (11. táblázat).

CP típusa: 31/39 (80 %) volt spasticus tetrapareticus, 6/39 (15 %) spasticus hemipareticus, egy dystoniás-dyskineticus és egy hypotoniás CP-s.

11. táblázat A CP-s és a nem CP-s betegek klinikai adatai

	CP-s 39 fő	nem CP-s 23 fő	Összesen 62 fő	p-érték
Nem (lány/fiú)	19/20	14/9	33/29	0,35 (a)
Születési súly (g)	2454±824	2911±693	2624±803	0,03 (b)
Gesztációs kor (hét)	35,71±4,74	37,91±2,37	36,53±4,14	0,02 (b)
Születési mód (sp/s.c.)	28/11	16/7	44/18	0,85 (a)
Életkor az IS kezdetekor (hó)	6,37±3,22	6,39±3,44	6,38±3,28	0,98 (b)
Korrigált életkor az IS kezdetekor (hét)	21,21±11,82	23,48±13,28	22,05±12,32	0,49 (b)

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

CP: cerebralis pareticus; nem CP-s: nem cerebralis pareticus;
sp/s.c. spontán/sectio caesarea; IS=infantilis spasmus

A képalkotó vizsgálatok (MRI) eredményei (12. táblázat)

12. táblázat 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 inzultus	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 toxoplasmosis	2	0
• Intrauterin cytomegalovírus infekció	1	0
• Szerzett központi idegrendszeri infekció	4	0
Anyagszervezés/fehérállományi lézió	0	2
• Leigh-szindróma	0	1
• Leukodystrophia	0	1
Egyéb (cerebralis atrophia)	2	2
Negatív	1	6
Összesen	39	23

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

A leggyakoribb eltérés az agyi fejlődési rendellenesség volt (21;34 %). 13 (21 %) esetben hypoxiás-ischaemiás encephalopathia, 8 esetben (13 %) cerebrovascularis inzultus, 7 esetben valamilyen központi idegrendszeri infekció igazolódott. Hét gyermek (11,3 %) koponya MR-vizsgálata negatív eredményt adott. Közülük egy fő tartozott a CP-s csoportba; az ő esetében metabolikus eltérés sem volt bizonyítható.

A CP-s betegekben a pre/perinatális hypoxia/ischaemia, az agyi malformáció, a cerebrovascularis inzultus és az infekció volt a leggyakoribb kórokok, míg a nem CP-s csoportban az agyi malformáció fordult elő a leggyakrabban. Az agyi malformációk aránya magasabb volt a nem CP-s, mint a CP-s csoportban (11/23;48 % versus 10/39;26 %; $p=0,075$).

Elvégeztük az MRI-leletek részletes elemzését (13. táblázat). A nem CP-s betegekben statisztikailag szignifikánsan gyakrabban találtunk negatív MRI-leletet és a hippocampus valamilyen kóros eltérést (malrotáció, sclerosis stb.), míg a CP-s betegek között az egyéb fehérállományi eltérések (kivéve a corpus callosum rendellenességeit) fordultak elő statisztikailag szignifikánsan gyakrabban.

13. 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-teszttel
 CP-s: cerebralis pareticus; nem CP-s: nem cerebralis pareticus

Járóképeség, epilepsziás és kognitív status

A járóképeséget, az epilepsziás és a kognitív statuszt 37/39, illetve 21/23 betegben értékeltük a CP-s és a nem CP-s csoportban. Két-két fő kizárásra került, mert kétéves koruk előtt elhunytak. Statisztikailag szignifikáns különbséget találtunk a két csoport között mind a járóképeség, mind az epilepsziás, mind a kognitív status vizsgálatokor (14. táblázat).

14. táblázat Ajáróképesség, 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-teszttel

CP-s: cerebialis pareticus; nem CP-s: nem cerebialis pareticus; AED: antiepileptikum

Megbeszélés, következtetések

Kutatásunkban arra kerestük a választ, hogy a West-szindróma prognózisát mennyire befolyásolja a CP, mint komorbiditás jelenléte. A CP gyakoriságát a West-szindrómás betegekben csak néhány és viszonylag kis esetszámú tanulmány vizsgálta (min.13, max. 148 gyermek) és az adatok meglehetősen tág határok között változtak (21-95 %). Az általunk vizsgált West-szindrómás betegek 63 %-a volt cerebialis pareticus. Eredményeink harmonizálnak Lombroso (1983), Trevathan (1999) és Kaushik (2013) adataival. (15. táblázat).

15. táblázat Cerebialis paresis (CP) előfordulásának aránya West-szindrómás betegekben a különböző közlések szerint

Szerző	Közlés éve	CP/West -szindrómás betegek száma N	CP/West-szindrómás betegek aránya %
Jeavons	1970	47/112	42
Lombroso	1983	54/102	53
Watanabe	1987	40/42	95
LúðAvigsson	1994	5/13	39
Trevathan	1999	10/18	56
Wong	2001	22/105	21
Kaushik	2013	92/148	62
Saját adatok	2018	39/62	63

Klinikai jellemzők

A *koraszülöttek* aránya közel kétszer olyan magas volt a CP-s betegek között, mint a CP-vel nem sújtott csoportban (41 % versus 21,7 %). Sellier és mtsai (2012) hasonló arányról számoltak be különböző típusú epilepsziában és CP-ben szenvedőkben.

A *bilateralis spasticus CP* aránya tanulmányunkban lényegesen magasabbnak bizonyult, mint Sellier és mtsai (2012) közleményében (80 % versus 36,6 %). A jelentős eltérés oka lehet, hogy Sellier és mtsai olyan CP-s populációt vizsgáltak, melyben a benignus epilepsziáktól kezdve a malignusig, többfajta epilepszia előfordult, mi pedig csak az egyik legrosszabb prognózisú epilepszia szindrómát, vagyis a West-szindrómás gyermekeket vontuk be a tanulmányunkba.

Hollung és mtsai (2018) 1999-2010 között született norvég CP-s gyermekek körében tanulmányozták a CP prevalenciáját és súlyosságát. A jární nem tudó gyermekek aránya (GMFCS III-V.) 18,4-38,5 % között változott. A mi CP-s csoportunkban a gyermekek 78 %-a nem volt járóképes. Ez az eredmény ismét megerősíti a tényt, hogy a West szindróma a CP-s gyermek anamnézisében rossz prognózist valószínűsít.

A *súlyos intellektuális deficit* aránya az általunk vizsgált betegekben (35/58, 60 %) csak kissé volt magasabb, mint Riikonen (1996) tanulmányában (75/147; 51 %). A CP-s csoportunkban mindenkinek volt intellektuális elmaradottsága, 84 %-nak súlyos mértékű. Egy ausztráliai, populáció-alapú retrospektív vizsgálat során a CP-s gyermekek 45 %-ánál találtak intellektuális elmaradást (Reid és mtsai, 2018). Ez a nagy különbség szintén azzal magyarázható, hogy mi csak a West-szindrómás betegeket vizsgáltuk.

A CP-s betegek anamnézisében szereplő West-szindróma még kedvezőtlenebb prognózisra utal a kognitív funkciókat és a járóképességet tekintve.

Az MR-vizsgálatok eredményei

West-szindrómás betegek 89 %-ában bizonyítottunk patológiás eltérést az agyi MR-vizsgálattal. Az agyi malformáció volt a leggyakoribb kórok (21/55; 38,2 %). Wirrel és mtsai (2015) 250 West-szindrómás gyermek kivizsgálása során 161 (64,4 %) esetben tudták tisztázni az epilepszia okát, többnyire csak a klinikai értékelés és az MRI együttes segítségével (138/161).

CP-s betegcsoportunkban a pre/perinatális hypoxia/ischaemia, az agyi malformációk, a cerebrovascularis inzultusok és a központi idegrendszeri infekciók voltak a leggyakoribb kórok, míg a nem CP-s csoportban az agyi malformáció fordult elő a leggyakrabban. Eredményeink meglehetősen hasonlítanak Poulat és mtsai (2014) adataihoz: szimptomás

West-szindrómás betegek 37,5 %-ában (15/40) igazoltak agyi malformációt és sclerosis tuberosát. Nem CP-s betegeinkben a congenitalis agyi malformációk aránya jelentősen magasabb volt (11/23; 48 %), mint a CP-s csoportban (10/39; 26 %). A hippocampalis anomáliák is statisztikailag szignifikánsan gyakrabban fordultak elő a nem CP-s csoportban (39,1 % versus 15,4 %, $p=0,035$). Az egyéb fehérállományi léziók statisztikailag szignifikánsan gyakoribb előfordulása a CP-s betegcsoportban (CP-s 61,5 %, nem CP-s 21,7 %, $p=0,002$) jól magyarázható a CP patomechanizmusával. A corpus callosum rendellenességeit főleg a CP-s csoportban figyeltük meg. A hypoxia/ischaemia előfordulása a CP-s betegeknél jelentősen magasabb arányú volt (12/39; 31 %), mint a nem CP-s csoportban (1/23; 4 %).

Negatív MRI-leletet találtunk betegeink 11 %-ában (7/62). Harini munkacsoportja (2018) ugyancsak West-szindrómás betegpopulációt tanulmányozva, 26,7 %-os negatív MRI-eredményről számolt be. Külön-külön elemezve a CP-s és nem CP-s betegeink csoportjait, statisztikailag szignifikáns különbséget találtunk a negatív MRI-eredmények előfordulási arányában (CP-s csoport 1/39; 2,6 %; nem CP-s csoport 6/23; 26,1 %).

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

Vizsgálataink erőssége és gyengesége

Tudomásunk szerint ez az első olyan, West-szindrómásokat vizsgáló tanulmány, melyben a koponya MRI vizsgálatok eredményeit a beteg motoros statusa szerint tanulmányozza

A vizsgálatba bevont betegek homogén régióból érkeztek, minden gyermeket a PTE KK Gyermekgyógyászati Klinika Neurológiai Osztályán kezeltünk egységes irányelvek alapján. A betegek nagy részének kórtörténete legalább öt évig követhető volt (51/62), 38 esetben több mint 10 évig. Komplex adatgyűjtést, elemzést és értékelést végeztünk. Minden gyermek esetében történt koponya MR-vizsgálat, amit nem egyértelmű eredmény később megismételtünk. Bár eredményeink egyértelműen mutatják, hogy a West-szindrómások között a CP előfordulási aránya magas, és a kettős patológia rendkívül rossz kórjósággal jár, a viszonylag alacsony esetszám, a vizsgálat retrospektív jellege és az MR-vizsgálatok nem azonos életkorban való elkészítése limitáló tényező lehet.

3.10. A cerebralis paresis epidemiológiája, költségei és közgazdasági hatásai Magyarországon (S7)

Bevezetés

A funkcióképesség és a fogyatékoság magyarázatára számos modell létezik. A medikális modell a betegség vagy baleset következtében kialakuló fogyatékoságot, mint az egyén problémáját értelmezi és az orvosi ellátást helyezi a figyelem középpontjába. Ezzel szemben a szociális modell a fogyatékoságot, mint társadalmi gondot interpretálja, vagyis a fogyatékosággal élő ember számára olyan környezet kialakítását várja el, ami lehetővé teszi a számára a társas élet minden területén való részvételt (Ádány, 2011).

A CP és a vele járó társbetegségek ellátása jelentős egészségügyi, családi és ösztársadalmi feladat (Tonmukayakul és mtsai, 2018). Egy CP-s beteg egészségére, rehabilitációjára, taníttatására, szociális ellátására országonként különböző összegeket fordítanak. Egy dán tanulmány egy CP-s beteg életre szóló ellátásának költségeit 800.000-860.000 euróra becsüli (Kruse és mtsai, 2009). Dél-Koreában a CP-s beteg ellátásával kapcsolatos kiadások 1,8-szor magasabbak, mint az átlagpopulációé. A legköltségesebb a spasticus szubtypusok kezelése (Park és mtsai, 2011). Kínában szülői kérdőívek alapján 67044 dollárra értékelték a CP-s beteg ellátásával járó egészségügyi-szociális kiadásokat (Wang és mtsai, 2008). Kancherla és mtsai (2012) kutatásai alapján a CP-s beteg komplex kezelésével kapcsolatos költségek közel háromszorosára emelkednek, ha a beteg értelmi sérült is.

Célkitűzés

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

Betegek és módszerek

A Borsod-Abaúj-Zemplén (BAZ) 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. Magyar forintban számoltunk (HUF), amit a 2012-es évfolyamon váltottunk át euróra. A számítások elméleti jellegűek, ún. bevásárló kosár elv alapján működnek.

Az egészségügyi ellátás költségei

1. Kórházi-intézeti ellátás (újszülöttkori ellátás, rehabilitációs kúrák, ortopédiai műtétek stb.).
2. Járóbeteg szakrendelésen történő vizsgálatok – koraszülött utógondozás, fejlődésneurológiai, neurológiai, rehabilitációs, szemészeti, ortopédiai és egyéb speciális vizsgálatok (például ultrahang, CT, MRI, EEG, kiváltott válasz stb.). A vizsgálatok mennyiségét a szakmailag indokolt gyakoriság alapján vettük figyelembe.
3. Járóbeteg szakrendeléseken történő kezelések – fizioterápia, masszázs, korai fejlesztés stb.
4. Gyógyszeres kezelés. Epilepszia fennállása esetén egy alacsonyabb és egy magasabb árfekvésű antiepileptikum felhasználását számítottuk ki 1-18 éves életkor között. Izomrelaxáns, botulinum toxin adását is figyelembe vettük.
5. Segédeszköz szükséglet (mozgást segítő eszközök, pelenka, decubitus matrac, hallókészülék, szemüveg stb.). A költségeket a 2012. évben érvényes árlista alapján állapítottuk meg, figyelembe véve a szükséges darabszámot és a kihordási időt.

A nem egészségügyi ellátás költségei

Az otthon ápolott gyermekek szüleinek bevétele a gyermekgondozási díj és segély, valamint egyéb járulékok adják. A kieső szülői jövedelmet és adóbevételt a 2012-ben mért átlagkereset alapján számítottuk.

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), (16. 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.

16. 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

A különböző országokból származó egészségügyi költségvetési tanulmányok adatait nehéz egymáshoz hasonlítani, mivel nem ugyanolyan szempontok alapján készülnek (pl. 0-18 éves korig vagy becsült felnőttkorra is számítják, beleszámítják a kieső jövedelmet vagy nem, stb.). A 17. táblázatban néhány európai és nem európai ország egy CP-s betegre fordított éves állami költségét és az egy betegre eső, élethosszig tartó költségeket foglaltuk össze.

17. táblázat A CP-s beteg ellátásával kapcsolatos éves állami költség egy CP-s betegre vonatkoztatva és az egy főre eső élethosszig tartó költség a különböző országokban, egységesen euróban kifejezve

Ország	Éves állami költség/ fő	Élethosszig tartó költség/ fő
Dánia	16000–17000	800000-860000
Hollandia	40265	
USA	13968– 15520	714696
Dél-Korea	1164 – 1552	
Kína		52026
Ausztrália	36100	
Új-Zéland	29204	2147546
Egyesült Királyság	15125	
Magyarország	13984	755172

Forrás: dr. Fejes Melinda PhD hallgató közleménye alapján

Euró átváltási értékek: amerikai dollár:1,29; angol font: 0,8; ausztrál dollár:1,21; új-zélandi dollár:1,45; magyar forint: 290.

Megbeszélés

Borsod-Abaúj-Zemplén (BAZ) megye területén élő CP-s gyermekeket vontunk be a vizsgálatba. Meghatároztuk a CP gyakoriságát, súlyosságát és a társbetegségek arányát. A CP költségeit 18 éves korig minimum és maximum értékkel, otthoni és intézeti ápolással számoltuk ki. Magyarországon tudomásunk szerint nem készült még hasonló egészségügyi-közgazdasági tanulmány.

BAZ-megyében a CP prevalenciája 2,1 ezrelék, ami a nemzetközi adatokkal megegyezik. 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.

A nyugat-európai országok (Dánia, Hollandia) vagy az Egyesült Államok magasabb összeget költ a CP-s betegek ellátására, mint pl. Dél-Korea vagy Kína. A jelentős különbség oka lehet, hogy az előbbi országok beleszámítják az élethosszig tartó ellátásban a kieső szülői, majd saját jövedelmet is.

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. Az orvosi kezelések, a rehabilitációs eszközök és kúrák, az iskolai oktatásban való részvétel nehézségei, az egészségügyi és rehabilitációs ellátásokra fordított idő, energia és költségek jelentősen befolyásolják nemcsak a beteg gyermek, hanem a testvérek, a család többi tagjainak életminőségét is.

Mint minden betegség esetében, itt is a CP megelőzése lenne az elsődleges feladat. Figyelembe véve a CP okainak heterogenitását és komplexitását, ez korántsem egyszerű. A CP incidenciájának és prevalenciájának csökkentése nemcsak orvosi, hanem társadalmi feladat is. A várandósságra való tudatos felkészüléssel/felkészítéssel, a terhesgondozás további javításával, a koraszülés rizikófaktorainak lehetőségek szerinti minimalizálásával kísérhetjük meg a CP gyakoriságának csökkentését. A másodlagos prevenció, például a hypothermia alkalmazása, javíthatja a szövődmények nélküli túlélést.

3.11. CP és plexus brachialis paresis együttes előfordulása (S8)

Bevezetés

A plexus brachialis paresise igen ritkán fordul elő, incidenciáját 0,04-0,3 százalékra becsülik (Foad és mtsai, 2008; Lagerkvist és mtsai, 2010). Egy oxfordi munkacsoport 1991-2005 között a válllelakadással születés évi számának fokozatos növekedését észlelte, az összes szülés 0,6 %-ában fordult elő és 514 válllelakadással született gyermek közül 44-nél alakult ki plexus brachialis sérülés (8,5 %), (MacKenzie és mtsai, 2007).

Általában nagysúlyú újszülötteknél fordul elő, akiknél a természetes módon való születés kapcsán válllelakadás következik be, de császármetszés után is leírták már. A válllelakadás százszorosára, 4500 grammnál nagyobb születési súly pedig tizennégyszeresére emeli a plexus brachialis lézió rizikóját (Foad és mtsai, 2008).

Az Erb-Duchenne paresis a karfonat cervicalis 5-6. ideggyökeket érinti. Az érintett kar addukciójával, befelé rotációjával jár, a csukló és a kezek mozgása nem károsodik. Ezeken a tüneteken kívül az aszimmetrikus Moro-reflex hívhatja fel rá a figyelmet (Malessy és mtsai, 2011).

A cerebialis 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 cerebialis paresis is. Iffy és mtsai (1994) olyan amerikai eseteket dolgoztak fel, ahol valamilyen születéssel kapcsolatos műhiba történt. Egyszázhet olyan beteget találtak, akiknél válllelakadás miatt alakult ki szülési komplikáció. Tizenhét gyermeknél a plexus brachialis paresise mellett cerebialis paresis is megállapítható volt. Iránban két év alatt 299 szüléssel kapcsolatos panasz/feljelentés érkezett az egészségügyi-igazságügyi hatóságokhoz, 33 %-ban cerebialis paresis kialakulása, 24 %-ban válllelakadás miatt. Cerebialis paresis és plexus brachialis lézió együttes előfordulásáról nem tesznek említést (Taghizadeh és mtsai, 2019).

Esetismertetés

Betegünk terminusra, 4460 g súllyal per vias naturales született. Kardiopulmonális adaptációja rendben zajlott. Az édesanyának terhességi diabete volt, ami az újszülött nagy súlyát magyarázhatta. A szülés közben válllelakadás történt, amit a megszületés után azonnal

észleltek és neurohabilitációt kezdtek. Egyéb kórjelző eltérése nem volt, az újszülöttkorban elvégzett koponya ultrahang vizsgálat is normális viszonyokat mutatott.

Pszichomotoros fejlődése rendben zajlott. A karfonat sérülése miatt a gyermek 5 alkalommal esett át műtéti beavatkozáson, először 4 hónapos korában. Az egyik műtét során bal oldali n. suralis graft került alkalmazásra.

A kisfiú 8 éves korában került először klinikánkra (PTE KK Gyermekgyógyászati Klinika). A felvétel oka az otthonában, életében első alkalommal lejátszódó fokális jellegű görcse volt, a bal oldali felső és alsó végtagjai rángatóztak az édesanya elmondása szerint. A neurológiai vizsgálat elvégzésekor tűnt fel, hogy a gyermeknek nem csak a jobb oldali karja érintett az ismert plexus brachialis sérülése miatt, hanem a bal oldali felső és alsó végtag is ügyetlenebb, a bal alszáron enyhe dystrophiát láttam, bal lábfeje befelé rotált helyzetben állt, bal oldalon a mélyreflexei fokozottak voltak, mind a Hoffmann-Trömner, mind a Babinski-tünet pozitív volt. A neurológiai vizsgálat után bal oldali hemiparesis alapos gyanúja merült fel a jobb oldali, már ismert plexus brachialis lézió mellett (24. ábra).

24. 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.



EEG-vizsgálatot végeztünk, melynek során a jobb oldali temporoparietalis terület felett láttunk epilepsziára jellemző paroxysmalis jeleket.

Koonya MR-vizsgálata során a jobb oldali hemispherium frontalis-postcentralis területén és a jobb oldali thalamusban ischaemiás léziót, enyhe hippocampalis aszimmetriát láttunk.

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 koonya-MR vizsgálat).

4. ÚJSZÜLÖTT- ÉS CSECSEMŐKORI PAROXYSMALIS JELENSÉGEK – CSECSEMŐKORI EPILEPSZIA

4.1. Paroxysmusokban jelentkező, nem epilepsziás események az újszülött- és csecsemőkorban (S9)

Bevezetés

A paroxysmus szó rohamot jelent, valamely betegség vagy állapot tüneteinek ismételt jelentkezését. Az újszülött- és csecsemőkorban számos olyan paroxysmusokban jelentkező esemény történik, ami életkorhoz köthető, jóindulatú, idővel spontán szűnő mozgásjelenség, azonban a szülőt megijesztheti, aggódással töltheti el. A panaszokkal többnyire a sürgősségi osztályokat vagy a házi orvosukat keresik fel. A döntés gyakran az egészségügyi szakszemélyzet számára sem könnyű, hogy olyan jelenségről van-e szó, amit részletesen ki kell vizsgálni vagy elegendő a gyermek szüleit megnyugtatni a jóindulatú eredetről és lefolyásról. Az otthon készített videófelvétel sokat segíthet az orvosnak a mozgásjelenség megítélésében. A helyes diagnózishoz azonban szükség van a részletes anamnézisre, tudnunk kell, hogy milyen körülmények között észlelik a családtagok a csecsemő nem megszokott mozgásait. Mindezek ismeretében, sok esetben megkímélhetjük a gyermeket és a családját a további diagnosztikai vizsgálatok kényelmetlenségeitől, feleslegesen elrendelt gyógyszereszedéstől.

A paroxysmusokban jelentkező események prevalenciája a csecsemőkorban kb. 9 %, ennek azonban csupán egytizedét teszik ki az epilepsziás rohamok (Visser és mtsai, 2010). Ez azt jelenti, hogy a paroxysmusokban jelentkező nem epilepsziás kórképek az epilepsziánál kb. tízszer gyakrabban fordulnak elő.

A paroxysmusokban jelentkező események differenciálása az újszülött- és csecsemőkoron túl is okozhat nehézséget. Uldall és mtsai (2006) epilepszia központba epilepszia diagnózissal beutalt és felvételre kerülő 8 hónapos - 17 éves gyermekek vizsgálata során azt találták, hogy 30 százalékuknak nem is volt epilepsziája.

Paroxysmusokban jelentkező, nem epilepsziás események az életkor szerint

Az *újszülöttkori* benignus paroxysmalis eseményeket különösen nehéz elkülöníteni az epilepsziás eredetűtől (Facini és mtsai, 2016; Malone és mtsai, 2009; Nagy és mtsai, 2017).

Újszülöttekben gyakoriak a jóindulatú, spontán rendeződő, időszakosan jelentkező, főleg a mozgással és légzéssel összefüggő jelenségek: a benignus alvási myoclonus, tremor vagy jitteriness, valamint az apnoék.

A *csecsemőkorban* differenciáldiagnosztikai problémát okozhatnak az affektív apnoék, a benignus myoclonusok, a borzongások, a benignus torticollis, a Sandifer-szindróma, a főleg az elalvás kapcsán jelentkező ritmikus fejmozgások és a kóros szemmozgások.

Az *óvodás korban* kezdődnek többnyire a parasomniák és a benignus paroxysmalis vertigo.

A *kisiskolás korban* indul általában a tic és egyéb sztereotípiák, a migrén.

Nagyrészt a *serdülőkorban* kezdődnek a pszichogén eredetű, nem epilepsziás rohamok, az alvásban fellépő periodikus lábmozgások, a paroxysmalis dyskinesziák, a hallucinációk.

Paroxysmusokban jelentkező, nem epilepsziás események a megjelenésük szerint

A paroxysmusokban jelentkező nem epilepsziás események lehetnek mozgással járó kórképek, tónusvesztéssel/bénulással járó állapotok, a légzéshez kapcsolódó események, alvásban jelentkező vagy pszichiátriai eredetű kórképek, de társulhatnak más, pl. belgyógyászati jellegű betegségekhez is (tetania, Sandifer-szindróma stb.).

Az egyes formák között átfedések lehetnek (pl. a benignus neonatális/csecsemőkori alvási myoclonus mozgással jár, de alvás alatt jelentkezik).

Az „Epileptic Disorders” a Nemzetközi Epilepszia Liga (International League Against Epilepsy) folyóirata, melynek honlapján edukációs célú videófelvetelek 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 szakrendelésen jelentek meg epilepszia beküldő diagnózissal.

Benignus neonatális/csecsemőkori alvási myoclonus

Indidenciája 0,8-3/1000 újszülött (Maurer és mtsai, 2010). Néhány napos kortól általában 6 hónapos korig kezdődnek a karok és/vagy a lábak myoclonusai. Az izomrángások lehetnek szimmetrikusak vagy aszimmetrikusak, a non-REM alvás ideje alatt jelentkeznek. 2-3 hónapos (legkésőbb egy éves korra) spontán megszűnnek (Paro-Panjan és Neubauer, 2008; Orivoli és mtsai, 2015). Fontos differenciáldiagnosztikai jel, hogy csak alvás alatt

észlelhetők, az ébresztéssel eltűnnek (Caraballo és mtsai, 2009). Autonóm tünet nem kíséri. Myoclonusokat produkálhat súlyos agyi lézió átesett csecsemő is, de ezek nem csak alvásban láthatók, hanem inkább ébredéskor, vagy elalváskor (Scher, 1985).

Visszatérő tremor vagy jitteriness

Az angol nyelvű „jitteriness” szó nehezen fordítható magyarra, ezért a szakmai nyelvben általában így használjuk. Parker és mtsai (1990) terminusra született, egészséges újszülöttek 44 %-ában figyelték meg előfordulását. Többnyire valamilyen provokáló faktor hatására (pl. pelenkából való kibontás, erősebb hang vagy zaj) a csecsemő egész teste, főleg a végtagjai remegni kezdenek. Síráskor kifejezettebb. A tremor amplitúdója és frekvenciája állandó, nem fokozódik (Armentrout és Caple, 2001). Epilepsziától való elkülönítésében fontos differenciáldiagnosztikai jel lehet, hogy mechanikus stimulussal (pl. a végtag érintésével) megszüntethető. Epilepsziás eredetű clonusok nem állíthatók meg ezzel a technikával. Nem kíséri semmiféle autonóm tünet. Néhány hónapos korra spontán megszűnik. Valószínűleg a csecsemő agyi érési folyamatával hozható összefüggésbe a kialakulása. Collins és Young (2017) D-vitamin-hiány korai jelének tekinti. A hypoglykaemiához, hypocalcaemiához, hypoxiás-ishaemiás encephalopathiához kapcsolódó tremor durvább, magasabb amplitúdójú és alacsonyabb frekvenciájú. Drogfüggő (pl. heroin) édesanya újszülöttje is produkálhatja.

Csecsemő-kisdedkori borzongás (shuddering attack)

Többnyire csecsemő vagy kisdedkorban kezdődik és az iskolás évekre spontán megszűnik. A fej, a váll, a törzs hirtelen tremora, borzongása, olyan, mint amikor a hidegben reszketünk vagy jégkockát raknának a gyermek hátára (25. ábra). Lehet hirtelen megmerevedés is, vagy a karok gyors flexiója, megemelése finom hullámú tremorral kísérve. Ülő helyzetben a gyermek eldőlhethet vagy akár el is eshet. Pár másodpercig tart. Naponta többször ismétlődhet. Soha nem jelentkezik az alvás ideje alatt. Gyakran étkezés közben, vagy felfokozott érzelmi állapotban figyelhető meg. Az EEG a borzongás ideje alatt normális, ahogyan a gyermek pszichomotoros fejlődése is rendben halad. A családi anamnézisben jóindulatú essenciális tremor előfordulhat (Mohammed, 2010). Patofiziológiája nem tisztázott (Jan, 2010).



25. ábra Borzongást (*shuddering attack*) mutató kisgyermek tipikus arckifejezése

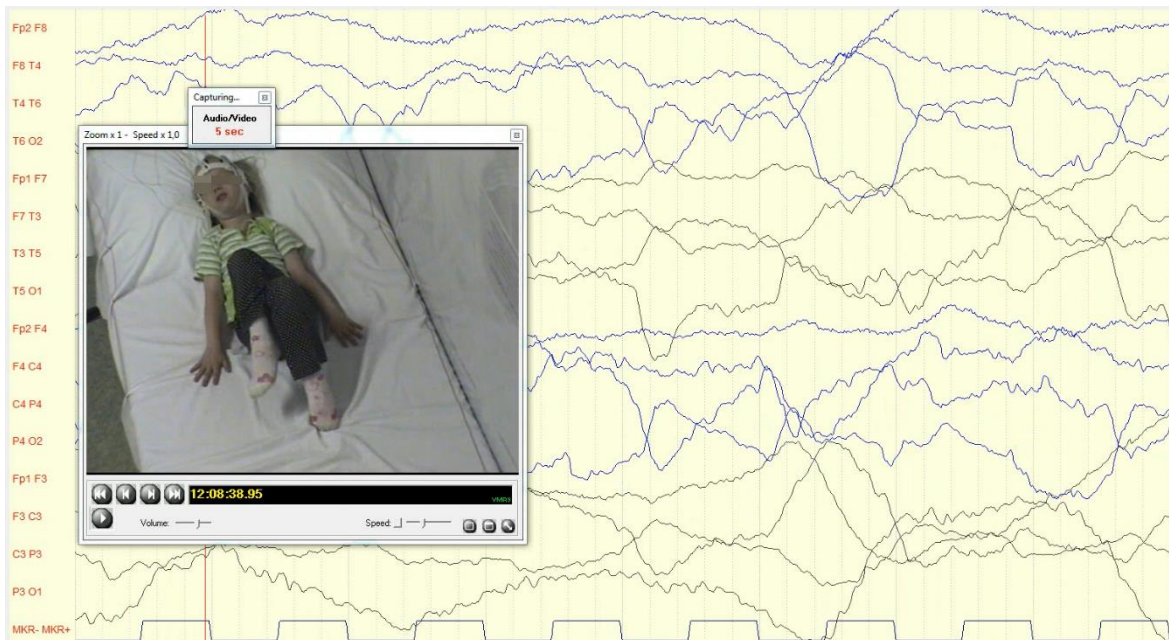
Infantilis maszturbáció (gratification behaviour, self-mutilation, self-stimulation)

3 hónapos-3 éves korban kezdődő, sztereotipen ismétlődő, percekig-órákig tartó, csípő- és alsó végtagi mozgások jellemzik (26. ábra). Főleg leányokban jelentkeznek, de fiúk is produkálhatják. Lihegés, az arc kipirulása, izzadás, hangadások kísérik. A gyermek tudata tiszta, reagál a környezetére, de nem szereti, ha megzavarják ebben a tevékenységében. A kisgyermek testének felfedezése áll a háttérben, kellemes élményt ad. A szülőket meg kell nyugtatni, hogy ez egy normális viselkedés. Spontán szűnik az életkor előrehaladtával.



26. ábra Egy lánycsecsemő és egy 4 éves kislány tipikus maszturbáló testtartása

EEG normális (27. ábra). Felesleges vizsgálatok kerülendők (Mallants és Casteels, 2008). A differenciáldiagnosztikai nehézség bemutatására példának hozom fel Yang és mtsai (2005) közleményét, amiben 12 maszturbáló gyermek kivizsgálása során az orvosok több esetben lumbálpunkciót, izombiopsziát is elvégeztek, sőt nyolcat közülük még antiepileptikum kezelésre is beállítottak.



27. ábra 5 éves leány videó-EEG-felvétele. A képen látható a maszturbáló kislány jellegzetes testtartása (a videófelvételen a ritmikus csípőmozgások is jól megfigyelhetők). A szinkron készült EEG-felvételen epilepsziás működészavar nem látszik, csak a mozgásból, lihegésből származó mozgási műtermék.

Benignus tónusos felfelé tekintés

Ritkán fordul elő, többnyire egészséges fejlődésű csecsemőkben jelentkeznek. A csecsemő vagy kisdud percekig, órákig, akár napokig tartóan és ismétlődően indokolatlanul felfelé néz (28. ábra). Absence jellegű epilepsziás rohamokra emlékeztethet a gyermek üres tekintete. Vertikális nystagmus, ataxia kísérheti. A horizontális szemmozgások szabadok. Ritkán családi halmozódás is kimutatható. 3-4 éves korra spontán megszűnik. Patofiziológiája nem ismert. Ouvrier és Billson (2005) a felső dorsalis agytrzs strukturális lézióját feltételezi, de a benignus lefolyás és az intermittáló jelentkezés inkább funkcionális eredetet valószínűsít. B12-vitamin hiánya is felmerült oki tényezőként (Kartal, 2019).



28. ábra 11 hónapos fiú benignus tónusos felfelé tekintése

Megbeszélés

Az újszülött- és csecsemőkorban jelentkező paroxysmalis események differenciálása nem mindig egyszerű. Az eseményről készített videófelvétel, az anamnézis ismerete (milyen körülmények között kezdődött a túlmozgás, éber vagy alvó állapotban, történt-e megelőzően valamilyen provokáció, meddig tartott, hogyan és mikor szűnt meg, milyen volt közben a gyermek tudata, stb.) többnyire segít a mozgásjelenség helyes megítélésében. Azonban sokszor még tapasztalt gyermekorvosokat is megtéveszthet 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 és elkerülhetővé válik, hogy esetleg feleslegesen részesüljön a gyermek antiepileptikum kezelésben vagy ne kapjon adekvát terápiát epilepsziás jellegű rohamainak megfékezésére.

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

https://www.jle.com/en/revues/epd/e-docs/paroxysmal_non_epileptic_events_in_infancy_five_cases_with_typical_features_315570/article.phtml?tab=videosk

4.2. Újszülött- és csecsemőkori, paroxysmusokban jelentkező, epilepsziás és nem epilepsziás eredetű kórképek differenciáldiagnosztikája (S10)

Bevezetés

Az élet első 28 napjában fellépő konvulziót nevezzük újszülöttkori görcsnek. Az újszülöttkori konvulziók egyharmada az első életnapon, egyharmada az első élethéten jelentkezik. Incidenciája 1-3/1000 élveszülött, koraszülöttekben tízszer gyakoribb (Vasudevan és Levene, 2013). Az újszülöttkori görcsök oka az éretlen agy fokozott excitabilitása (Holmes és Ben-Ari, 2001; Sanchez és Jensen, 2001; Volpe, 2008).

A neonatális görcsök jelentősen különböznek a későbbi életkorra jellemző konvulzióktól. Volpe (2008) a megjelenésük alapján négyféle újszülöttkori görcsöt ír le:

1./ Gyakoriak a *finom görcsök*: motoros automatizmusok, a nyelv, az arc, a szemek horizontális deviációja nystagmussal vagy a nélkül, a szemek hosszabb ideig való nyitva tartása fixációval, rágó, boksoló, bicikliző vagy pedálozó mozdulatok. Gyakrabban fordulnak elő koraszülöttekben, mint érett újszülöttekben.

2./ A *clonusos görcs* a végtagok, vagy az arc izmainak ritmusos rágását jelenti. A fokális konvulzió gyakran az agyi sérülés helyét is jelzi. A több gócból kiinduló, ún. multifokális görcsök általában rossz prognózist sejtetnek.

3./ A *tónusos konvulzió* többnyire az egész testet érinti, generalizált jellegű, de indulhat fokálisan is. Megjelenésében hasonlíthat az agytörzsből eredő túlmozgásokra, megfeszülésekre, dystoniákra.

4./ A *myoclonusok* nagyon gyors, szimmetrikus vagy aszimmetrikus izomrángások az arcon, a törzsön és a végtagokban. Főleg a flexor izmokra jellemzők. Lehetnek generalizáltak, fokálisak vagy multifokálisak. Eredhetnek a cortexből, az agytörzsből vagy a gerincvelőből is. A clonustól elsősorban a hirtelensége, kifejezett gyorsasága alapján lehet megkülönböztetni. Lehet benignus vagy malignus is (anyagcsere betegségek, congenitalis agyi fejlődési rendellenességek, cerebrovascularis léziók, központi idegrendszeri infekciók).

Az újszülöttkori görcsök leggyakoribb *okai* a hypoxia-ischaemia (60 %), az ischaemiás stroke/intracranialis vérzések (6-18 %), az agykéreg fejlődési rendellenességei (5-10 %) és a központi idegrendszeri infekciók (5-10 %). A tranziens metabolikus okok (hypoglykaemia, hypocalcaemia) könnyen felismerhetők. Veleszületett anyagcsere betegségek esetén is megfigyelhetjük. Az újszülött és csecsemőkorban kezdődő konvulziók lehetnek jóindulatú, paroxysmusokban jelentkező nem epilepsziás eredetűek is.

Az újszülöttkori görcsök helyes felismerése a változatos, sokszor nagyon finom klinikai megjelenésük miatt nem egyszerű feladat. Perinatális Intenzív Centrumokban dolgozó tapasztalt neonatológusok és szaknővérek is csak 54, illetve 48 %-ban tudták megállapítani csupán az újszülött mozgásjelenségét megfigyelve, hogy epilepsziás vagy nem epilepsziás eredetű-e (Malone és mtsai, 2009).

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 szokatlanak ítélt, ismétlődően jelentkező mozgásjelenségek miatt. A kivizsgálásuk részeként videó-EEG-felvétel készült róluk. A 2003 óta működő videó-EEG laboratóriumunkban évente 1000-1200 felvételt készítünk. Ebből az adatbázisból tizenöt videó-EEG-felvételt választottam ki. Az EEG vizsgálatokat BrainQuick System Plus Evolution készülékkel készítettük, a csecsemő életkorától függően 9-16 elektródát használtunk fel. Átlagosan 30 másodpercig tartó videórészletet vágtam ki a teljes (sokszor több órás) felvételből. A médiafájlokat Power Point alkalmazásban mentettem el. Kilenc felvételen epilepsziás, 6 felvételen nem epilepsziás eredetű mozgásjelenség volt látható. A szülők írásos beleegyezésüket adták a videófelvétel bemutatásához. A csecsemők életkora 2 nap - 5 hónap volt (18. táblázat).

18. 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 pénzszerű 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 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?

- 1./ I. évfolyamos orvostanhallgatók (159 fő)
- 2./ 4-5. évfolyamos orvostanhallgatók (65 fő)
- 3./ gyermekgyógyász rezidensek (52 fő)
- 4./ gyermekneurológusok (18)
- 5./ felnőtt neurológusok (43 fő)
- 6./ szülők (37 fő, ebből 31 anya, 6 apa).

Az első éves orvostanhallgatóknak egy kötelező egyetemi órájuk keretében vetítettük le a videókat, míg a 4-5. évfolyamos hallgatók az általam vezetett „Gyermekneurológia” elektív kurzuson ismerkedtek meg a videófelvevételekkel. A gyermekgyógyász rezidensek és gyermekneurológusok az Európai Gyermekneurológiai Társaság (EPNS) általam szervezett nemzetközi kurzusán vettek részt 2016-ban Budapesten. Átlagosan 5,3 év (0-16 év) gyermekneurológiai tapasztalattal rendelkeztek. A felnőtt neurológusokat Debrecenben a Klinikai Neurofiziológiai Tanfolyamon (50 pontos kötelező szinten tartó) kértem meg az újszülöttkori konvulziók EEG-jellemzőiről tartott előadásom keretében a válaszára. Közülük 25 klinikai neurofiziológiai szakvizsgával is rendelkezett. Valamennyi szülő az osztályunkon gondozott vagy ápolt gyermek hozzátartozója volt. (30/37 szülőnek volt epilepsziás a gyermeke, 7 esetben fejfájás miatt vizsgáltuk a gyermekét). A csoportoknak csak a videófelvevételeket vetítettük le, a gyermek anamnézisét és EEG-felvevését, vagy annak eredményét nem ismerték. A résztvevőknek papír alapú kérdőíveket osztottunk ki.

Statisztikai számítások

Microsoft Excel 2013 programban gyűjtöttük az adatokat. A statisztikai számításokat IBM SPSS Statistics 24 programmal végeztük. A $p < 0,05$ értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak. Minden videófelvevétel 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. A kappa-érték +1 és -1 között változhat; +1 esetén teljes egyetértésről, -1 esetén teljes egyet nem értésről beszélhetünk. A 19. táblázat segítségével az egyes csoportokhoz szenzitivitást, specificitást, pozitív és negatív prediktív értékeket is számoltunk (positive predictive value; PPV és negative predictive value; NPV). Az alkalmazott képletek:

$$\text{szenzitivitás} = \frac{VP}{(VP + \hat{A}N)}$$

$$\text{specificitás} = \frac{VN}{(VN + \hat{A}P)}$$

$$\text{PPV} = \frac{VP}{(VP + \hat{A}P)}$$

$$\text{NPV} = \frac{VN}{(VN + \hat{A}N)}$$

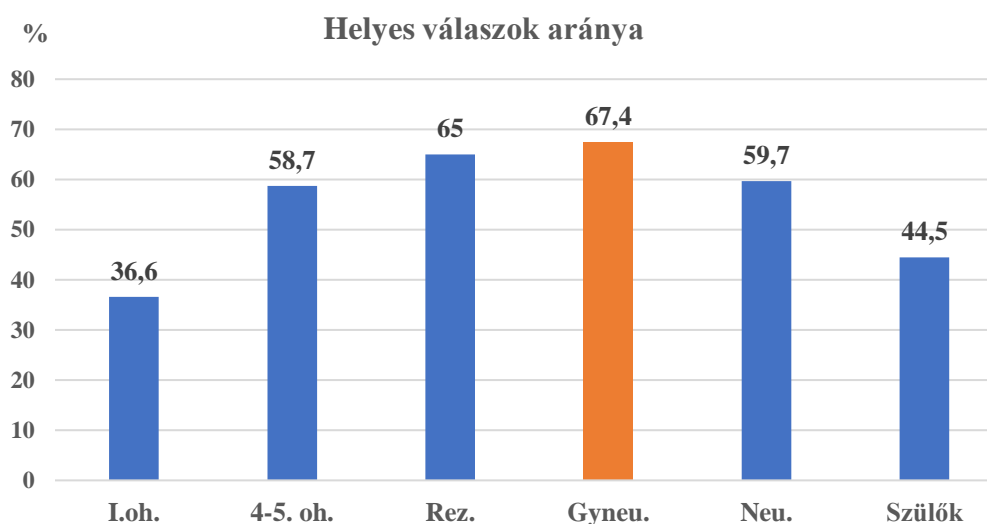
19. táblázat A szenzitivitás, a specificitás, a pozitív és negatív prediktív érték számolása

	epilepsziás görcs	nem epilepsziás görcs
epilepsziás görcs az értékelők szerint	valódi pozitív (VP)	álpozitív (ÁP)
nem epilepsziás görcs az értékelők szerint	álnegatív (ÁN)	valódi negatív (VN)

A szenzitivitás, a specificitás, a PPV és NPV értékek közötti szignifikancia megítélésére független mintás t-próbákat alkalmaztunk. Az egyes csoportok közötti szenzitivitás, specificitás, PPV és NPV értékeket a konfidencia intervallumok összehasonlításával vetettük össze (ha azok nem fednek át, a különbség statisztikailag szignifikáns).

Eredmények

Háromszázhetvennégy résztvevőtől összesen 5610 választ gyűjtöttünk össze. A válaszok 49,3 %-a volt helyes (2766 darab). A legmagasabb helyes válasz arányt (CAR) a gyermekneuroológusok érték el (67,4 %). 65 % volt a CAR érték a gyermekgyógyász rezidensek esetében, míg a legalacsonyabb CAR értéket az első évfolyamos orvostanhallgatók érték el (29. ábra).



29. ábra A helyes válaszok aránya a hat csoportban

I.oh. = első évfolyamos orvostanhallgató; *4-5.oh.* = negyed-ötöd évfolyamos orvostanhallgató; *Rez.* = gyermekgyógyász rezidens; *Gyneu.* = gyermekneuroológus; *Neu.* = felnőtt neurológus.

Forrás: dr. Nagy Eszter PhD értekezés, PTE, 2019

Az egyes videófelvételekhez tartozó helyes válaszok aránya (CAR) a hat vizsgált csoportban (20. táblázat)

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.

A legnagyobb nehézséget a 7. számú videófelvétel értékelése jelentette, amelyen egy öt hónapos, septo-opticus dysplasiában szenvedő csecsemő pénzszámláló mozdulatra emlékeztető, finom ujjmozgásait lehetett látni. Az összes résztvevő mindössze 18,2 %-a ítélte helyesen epilepsziás eredetűnek a látott fokális jellegű epilepsziás tevékenységet.

A két hetes fiúsecsemő orrára koppintással kiváltott startle (megrettenési) reakciót a válaszadók legalább háromnegyede, átlagosan 85 %-a helyesen tartotta nem epilepsziás eredetűnek. Szinte minden gyermekneurológus ismerte a hyperekplexia jelenségét és jól válaszolt (94,4 %). Ugyancsak a gyermekneurológusok szakértelmét bizonyítja, hogy két esetben is 100 % biztonsággal állapították meg a 4. felvételen látható koraszülött horizontális nystagmusa és a 8. felvételen látható durva generalizált myoclonusok alapján a mozgások epilepsziás jellegét.

Az ismétlődő tremorról (jitteriness) három felvételt is bemutattunk (2,10,11). 54,5 %, 32,6 % és 35,8 % volt a CAR értékek átlagos aránya.

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 (21. táblázat). 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.

20. táblázat A tizenöt videófelvevételhez tartozó helyes válaszok aránya (CAR) a hat különböző csoportban

	1. oh.		4-5. oh.		Rez.		Gyneu.		Neu.		Szülők		Összes helyes válasz	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
1.	142	89,3	60	92,3	21	40,4	9	50,0	20	46,5	31	83,8	283	75,7
2.	87	54,7	37	56,9	28	53,8	14	77,8	18	41,9	20	54,1	204	54,5
3.	17	10,7	53	81,5	24	46,2	6	33,3	20	46,5	7	18,9	127	34,0
4.	107	67,3	33	50,8	50	96,2	18	100	36	83,7	29	78,4	273	73,0
5.	137	86,2	49	75,4	48	92,3	17	94,4	37	86,1	30	81,1	318	85,0
6.	13	8,2	52	80,0	37	71,2	13	72,2	14	32,6	12	32,4	141	37,7
7.	1	0,6	40	61,5	12	23,1	4	22,2	6	14,0	5	13,5	68	18,2
8.	131	82,4	27	41,5	44	84,6	18	100	37	86,1	28	75,7	285	76,2
9.	122	76,7	28	43,1	39	75,0	13	72,2	20	46,5	24	64,9	246	65,8
10.	20	12,6	26	40,0	29	55,8	7	38,9	27	62,8	13	35,1	122	32,6
11.	10	6,3	22	33,8	43	82,7	14	77,8	35	81,4	10	27,0	134	35,8
12.	4	2,5	20	30,8	37	71,2	11	61,1	25	58,1	1	2,7	98	26,2
13.	29	18,2	42	64,6	34	65,4	9	50,0	28	65,1	17	45,9	159	42,5
14.	26	16,4	63	96,9	29	55,8	14	77,8	35	81,4	7	18,9	174	46,5
15.	27	17,0	20	30,8	32	61,5	15	83,3	27	62,8	13	35,1	134	35,8
össz.	873	36,6	572	58,7	507	65,0	182	67,4	385	59,7	247	44,5	2766	49,3

1.oh. =első évfolyamos orvostanhallgató; 4-5.oh. = negyed-ötöd évfolyamos orvostanhallgató;
Rez. =gyermekgyógyász rezidens; Gyneu. =gyermekneurológus; Neu. =felnőtt neurológus

21. táblázat A helyes válasszal való egyetértés és a csoporton belüli egyetértés értékei

Csoportok	1.oh.	4-5.oh.	Rez.	Gyneu.	Neu.	Szülők
Helyes válasszal való egyetértés (Cohen-kappa)	-0,24	0,13	0,31	0,34	0,20	-0,11
Csoporton belüli egyetértés (Fleiss-kappa)	0,511	0,162	0,223	0,299	0,195	0,263

1.oh. =első évfolyamos orvostanhallgató; 4-5.oh. = negyed-ötöd évfolyamos orvostanhallgató;
Rez. =gyermekgyógyász rezidens; Gyneu. =gyermekneurológus; Neu. =felnőtt neurológus

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 (22. táblázat).

22. táblázat Szenzitivitás, specificitás, pozitív és negatív prediktív értékek a hat csoportban

Értékelők	1.oh. (%)	4-5.oh. (%)	Rez. (%)	Gyneu. (%)	Neu. (%)	Szülők (%)
szenzitivitás (95% CI)	34,45 (31,99-36,91)	66,67 (62,85-70,49)	60,47 (56,04-64,9)	65,43 (58,11-72,76)	57,62 (52,7 -62,55)	44,74 (39,4-50,09)
specificitás (95 % CI)	39,83 (36,73-42,94)	46,67 (41,72-51,62)	71,79 (66,8-76,79)	70,37 (61,76-78,98)	62,79 (56,89-68,69)	44,14 (37,61-50,68)
PPV (95 % CI)	46,2 (43,21-49,19)	65,22 (61,4-69,04)	76,28 (71,95-80,61)	76,81 (69,77-83,85)	69,9 (64,87-74,93)	54,58 (48,67-60,49)
NPV (95 % CI)	28,83 (26,38-31,28)	48,28 (43,24-53,32)	54,76 (49,94-59,58)	57,58 (46,47-68,69)	49,69 (44,26-55,12)	34,75 (29,19-40,31)

1.oh. =első évfolyamos orvostanhallgató; 4-5.oh. = negyed-ötöd évfolyamos orvostanhallgató;
Rez. =gyermekgyógyász rezidens; Gyneu. =gyermekneurológus; Neu. =felnőtt neurológus

A pozitív prediktív érték (PPV) mindegyik csoportban statisztikailag szignifikánsan magasabb volt, mint a negatív prediktív érték (NPV). 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 videófelveteleket. 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 (44,5 % és 36,6 %).

A legmagasabb pozitív prediktív értéket a görcsök megítélését illetően a gyermekgyógyász rezidensek és gyermekneuroológusok érték el, ami azt jelenti, hogy ők már megtanulták David Rothner mondását, miszerint ”nem minden epilepszia, ami rázkódik” (Rothner, 1989). A neuroológusok többnyire felnőtt betegeket látnak el, de időnként gyermekkorú epilepsziás betegeket is gondoznak. Bár az elért PPV érték magas, mégis kissé elmarad a gyermekneuroológusokétól, ami mutatja a csecsemőkkel szerzett tapasztalatok gyérebb voltát.

A pozitív prediktív érték statisztikailag szignifikánsan magasabb volt minden csoportban, mint a negatív prediktív érték, vagyis az epilepsziás eredetű görcs diagnóza megbízhatóbban sikerült, mint a nem epilepsziás eredetűé. A téves epilepszia diagnózisok száma a gyermekkorban az irodalmi adatok szerint 2,5-36 % (Xu és mtsai, 2016). Eredményeink alapján a mi csoportjaink is gyakrabban diagnosztizáltak epilepsziát, mint az indokolt volt.

Következtetések

Az újszülött- és csecsemőkori 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. 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 (Carmo és Barr, 2005; Wickström és mtsai, 2013). A gyermekneurológus pedig – ismerve az újszülöttkori konvulziók késői következményeit, a fejlődő agyra kifejtett káros hatásait – a görcsök mielőbbi és teljes megszüntetését helyezi előtérbe (McBride és Guillet 2000; Shetty, 2015). Sokáig vita volt az irodalomban arról is, hogy a szubklinikus, vagyis klinikailag nem észlelhető, csak az EEG-vizsgálattal diagnosztizálható újszülöttkori görcsöket kell-e kezelni. Többen voltak azon a véleményen, hogy nem. Mára kialakulni látszik az álláspont, miszerint a szubklinikus konvulziók is kezelendők antikonvulzívummal (Srinivasakumar és mtsai, 2015).

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.

A Magyar Perinatológiai Társaság 2017. évi kongresszusán felkért előadást tartottam az újszülöttkori görcsök differenciáldiagnosztikájáról. Ezen előadás keretében kértem meg a kongresszuson részvevő neonatológusokat a 15 videófelvétel megtekintésére és a válaszok adására, miszerint epilepsziás vagy nem epilepsziás eredetű mozgásjelenséget látnak. 25 neonatológus és 10 neonatális/perinatális intenzív centrumban dolgozó szaknővér töltötte ki a kérdőívet. 47 szakképzett vagy képzésben lévő gyermekneurológus a Magyar

Gyermekneurológiai Társaság 2017. évi kongresszusán vállalta a videófelvételek értékelését. A felnőtt betegekkel foglalkozó neurológusokat pedig a 2017 januárjában Debrecenben megrendezett Klinikai Neurofiziológiai Továbbképző Tanfolyamon kértem fel az együttműködésre, szintén egy, az újszülöttkori görcsök EEG jellemzőiről szóló előadásom keretében. A statisztikai számítások szintén megegyeznek 4.2. fejezetben leírtakkal.

Eredmények

23. táblázat A neonatológusok, a gyermekneurológusok és a neurológusok helyes válaszainak aránya százalékban kifejezve a konfidencia intervallumokkal

	Neonatológus (35 fő)		Gyermekneurológus (47 fő)		Neurológus (43 fő)	
	%	95% CI	%	95% CI	%	95% CI
1.	60,0	43,5-74,4	21,3	11,9-35,2	46,5	32,5-61,1
2.	65,7	49,1-79,2	76,6	62,6-86,5	41,9	28,4-56,7
3.	42,9	28,0-59,2	61,7	47,4-74,2	46,5	32,5-61,1
4.	97,1	83,9-100,0	95,7	84,8-99,5	83,7	69,6-92,1
5.	91,4	76,7-97,7	76,6	62,6-86,5	86,1	72,2-93,7
6.	88,6	73,3-95,9	72,3	58,1-83,1	32,6	20,5-47,6
7.	25,7	14,1-42,3	42,6	29,5-56,7	13,9	6,3-27,8
8.	65,7	49,1-79,2	76,6	62,6-86,5	86,1	72,2-93,7
9.	88,6	73,3-95,9	74,5	60,3-84,8	46,5	32,5-61,1
10.	68,6	51,9-81,5	57,5	43,3-70,5	62,8	47,8-75,6
11.	91,4	76,7-97,7	85,1	71,9-92,8	81,4	67,0-90,4
12.	60,0	43,5-74,4	61,7	47,4-74,2	58,1	43,3-71,6
13.	77,1	60,7-88,1	65,9	51,6-77,8	65,1	50,1-77,6
14.	31,4	18,5-48,1	38,3	25,8-52,6	81,4	67,0-90,4
15.	74,3	57,7-85,9	80,9	67,1-89,7	62,8	47,8-75,6
össz.	68,6	66,5-72,4	65,8	62,2-69,2	59,7	55,9-63,4

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 ($p=0,72$) (23. táblázat).

A 4. videófelvételen látható koraszülött nystagmoid szemmozgásának epilepsziás eredetét mind a neonatológus, mind a gyermekneurológus csoport kiválóan felismerte (78/92; 96 %). Nehézséget okozott mindkét csoport számára a 7. videófelvételen látható öt hónapos csecsemő bal kezujjainak diszkrét pénzszámoló mozdulatai mögött a fokális jellegű epilepsziás görcs felismerése, valamint a 14. felvételen látható kétnapos újszülött tónusos rohamának értékelése.

A 47 gyermekneurológus és 43 neurológus rohamértékelésében sem találtunk statisztikailag szignifikáns különbséget, bár a gyermekneurológusok pontosabban ismerték fel a mozgásjelenségeket (65,8 % versus 59,7 %).

A helyes válasszal való egyetértés (Cohen-kappa) és a csoportokon belüli válaszok közötti egyetértés (Fleiss-kappa) tekintetében sem találtunk statisztikailag szignifikáns különbséget a csoportok között.

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 gyermekgyógyászokétól. 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-felvételen interiktálisan észlelt hypsarrhythmia 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) transzamináz 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. Elterman és mtsai (2001) az alacsony dózisu vigabatrin terápiát kevésbé találták effektívnek, mint a magasabb dózisu (18-36 versus 100-148 mg/kg/die).

Eke és mtsai (1997) az elsők között számoltak be a vigabatrin látótérszűkítő hatásáról három *felőtt* epilepsziás beteg kapcsán. Más szerzők vizsgálatai szerint a vigabatrin *felőtt* epilepsziás betegek 30-50 %-ában okozott látótérszűkületet (Kälviäinen és mtsai, 1999; Wild és mtsai, 1999; Maguire és mtsai, 2010).

A vigabatrin adása 2009 óta engedélyezett az infantilis spasmusok kezelésére. A jelenlegi ajánlások szerint az infantilis spasmusok eliminálására az elsőként választandó szer abban az esetben, ha sclerosis tuberosa okozza a West-szindrómát.

A *csecsemőkorban* rövidebb-hosszabb ideig alkalmazott vigabatrin-terápia szemészeti mellékhatásairól megjelenő közlemények változatos eredményekről számolnak be. Ennek egyik fő oka lehet, hogy csecsemő-, kisded vagy fiatal gyermekkorban a látótér vizsgálata többnyire nem megoldható. Ép értelmű gyermek többnyire 8 éves kor felett tud együttműködni ezzel a vizsgálattal tapasztalataink szerint. Gaily és mtsai (2009) a csecsemőkorukban 1-2 éven át vigabatrinnal kezelt, a szemészeti kontroll vizsgálatkor 6-12 éves gyermekek mindössze 6 százalékában találtak látótérdefektust.

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 vizsgálattal együttműködni képes gyermekeket, akik 2 éves életkoruk előtt, infantilis spasmusuk miatt vigabatrin kezelésben részesültek.

Az alábbi adatokat gyűjtöttük:

- pszichomotoros fejlődés,
- az alkalmazott vigabatrin dózisa mg/testtömeg kg,
- a vigabatrin napi dózisa,
- a vigabatrin kumulatív dózisa,
- a kezelés időtartama,
- mellékhatások,
- egyéb antiepileptikum szedése,
- EEG és képkövető vizsgálatok eredményei.

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

Az alacsony betegszám miatt statisztikai vizsgálatot nem végeztünk.

Eredmények

Harmincöt gyermeket vontunk be a vizsgálatba, közülük hármat ki kellett zárunk egyéb okok miatt. 21 gyermeknél találtunk látótérdefektust.

A vigabatrin dózisa különböző volt a 6 munkacsoport betegeit illetően. Sclerosis tuberosa miatt a gyermekeket hosszabb ideig kezelték.

A betegeket három csoportra osztottuk a vigabatrin kezelés időtartama szerint:

- I/ egy évnél rövidebb ideig,
- II/ egy-két év időtartamban,
- III/ két évnél hosszabb ideig (24. táblázat).

24. 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/napi 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±446,2	1930±496,2
III.	≥2év	66,0 ±36,9	11	3	4	2712 ±2399,2	1486,4±750

Látótérkiesés gyakrabban fordult elő és súlyosabb volt, ha a beteg hosszabb ideig és nagyobb napi/kumulatív dózisban kapta a vigabatrint. A 10 sclerosis tuberosa miatt kezelt beteg közül kettőnek enyhe, négynek súlyos látótérdefektusa volt.

Megbeszélés

Az infantilis spasmus/West-szindróma ritka és rossz prognózissal járó epilepszia szindróma. A gyermekek kb. 80 %-a értelmi sérült, ezért a kooperációt igénylő vizsgálatokat gyakran nem lehet elvégezni. A vigabatrin elsőnek ajánlott antiepileptikum elsősorban a sclerosis tuberosás betegeknél.

Először felnőtt epilepsziás populációban számoltak be a vigabatrin jelentős mellékhatásáról, a látótér szűküléséről. Tekintettel a fenti korlátozó tényezőkre, a vigabatrin kezelés szemészeti mellékhatásairól kevés közlemény született az epilepsziás gyermekeket illetően. Jelen vizsgálatunk – tudomásunk szerint - a legnagyobb esetszámú populációról számol be.

Ellentétben Gaily és mtsai (2009) eredményeivel, vizsgálatunk 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 dózisát találtuk. A magasabb napi és kumulatív dózisú vigabatrin nem csak gyakrabban okozott látótérkiesést, de súlyosabb is volt. Egy gyermek kivételével senkinél nem alakult ki látótérdefektus átlagosan napi 880 mg (egy tablettá 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 dózisú vigabatrin adása mellett sem alakult ki látótérszűkület. Erre egyértelmű magyarázatot nem találtunk, egy feltételezés lehet a genetikai különbség.

A vigabatrin által okozott látótérszűkület lehetséges okait többen kutatják, toxikus vagy idioszinkráziás reakciót, taurin-hiányt, a retinában GABA-akkumulációt feltételeznek (Pellock és mtsai, 2011; Jammoul és mtsai, 2010; Conway és mtsai, 2008; Kinirons és mtsai, 2006; Sills és mtsai, 2001).

Következtetések

Alacsony dózisú 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.

A nemzetközi kollaborációban végzett vizsgálat eredményeit a gyermekepileptológia két nemzetközi hírű szaktekintélye Chiron és Dulac is megerősítette (Chiron és mtsai, 2015).

Jelen kutatás is hozzájárult ahhoz, hogy a magyar gyermekneuroológusok is megrövidítették a vigabatrin kezelés időtartamát általában 6 hónapra és a legalacsonyabb, de még effektív vigabatrin dózis adását célozzák meg.

5. ANTIEPILEPTIKUMOK KÖZPONTI IDEGRENDSZERRE GYAKOROLT HATÁSAINAK VIZSGÁLATA

A *klinikai neurofiziológia* a gyakorlatban az elektrofiziológiai módszerekkel történő vizsgálatok összességét jelenti, melynek egy szeletét alkotja az agy elektromos működését vizsgáló elektroencefalográfia (EEG). Húsz évvel ezelőtt a papír alapú EEG-felvételeket lapoztuk, majd a technikai-informatikai forradalom az EEG-t is elérte és a 90-es évek végén hazánkban is megjelentek az első digitális videó-EEG-készülékek. A digitális EEG-vel történő felvétel során az analóg EEG-tevékenység on-line analóg-digitális konverzió révén számhalmazokká alakul át és ilyen módon tárolódik.

Az utóbbi két évtizedben, a képalkotó vizsgálatok egyre nagyobb térhódításával az elektroencefalográfia szerepe valamelyest háttérbe szorult. Az EEG-t hagyományosan a legtöbbször az epilepsziával hozzák összefüggésbe, pedig más neurológiai betegségekben is jól alkalmazható vizsgálat (pl. metabolikus zavarok, infekciós eredetű betegségek, térfoglaló folyamatok stb.). Epileptiform aktivitás figyelhető meg például dementiákban, migrénben, Parkinson-kórban, depresszióban, skizofréniában, figyelemhiányos-hiperaktivitás szindrómában, autizmusban is.

Az utóbbi években a standard-EEG mellett megjelenő korszerű vizsgálati lehetőségek igazolták, hogy a hagyományos EEG-vizsgálatnak új feladatai vannak a régiek mellett (Clemens és Puskás, 2020).

A neurofiziológiai vizsgálmódszerek elismerését jelenti, hogy az Európai Unió országaiban, majd hazánkban is 2008 óta önálló szakvizsga lett a klinika neurofiziológia.

A hagyományos EEG elemzés kiegészítői az ún. kvantitatív EEG vizsgálatok (QEEG), amelyek lényege a különböző hullámformák digitalizálása során keletkező számos adat matematikai elemzése. Ezek közül kiemelendő a frekvencia-analízis, ami az EEG ritmusos komponenseit kiemeli, és mennyiségileg meghatározza az egyes frekvenciákon vagy frekvencia-sávokban megjelenő teljesítményt. A teljesítmény (power, spectral power) nem fizikai mennyiség, hanem matematikai dekompozíció eredménye, ami a neuronális (EEG) szinkronizáció mértékét tükrözi az egyes frekvenciákon vagy frekvenciasávokban.

Az alábbi két közleményben monoterápiában szedett antiepileptikumoknak, elsősorban a kognitív funkciókra gyakorolt hatását mutatom be kvantitatív EEG vizsgálatok segítségével.

5.1. A carbamazepin, oxcarbazepin, valproát, lamotrigin kvantitatív EEG-re gyakorolt hatásának vizsgálata és klinikai alkalmazhatósága (S13)

Bevezetés

A gyermekkorban kezdődő epilepsziák kb. 70%-a néhány évig tartó antiepileptikum kezelés után meggyógyul, vagyis a gyermekek tartósan, többnyire véglegesen rohammentesek maradnak, míg a felnőttek nagyobb része tartós gyógyszeres kezelésre szorul. Az eltérő hatásmechanizmusú antiepileptikumoknak közös és különböző mellékhatásai lehetnek; gyakoriak az álmoság, a szédülés, a pszichomotoros meglassultság, az egyensúly zavarai. Amikor a betegnek ilyen jellegű panaszai, illetve tünetei vannak, a neurológiai vizsgálattal és az antiepileptikum szérumszintjének ellenőrzésével a neurotoxikus hatást könnyen megállapíthatjuk. Vannak azonban olyan helyzetek, amikor a beteg nem észlel mellékhatást, viszont magatartásának, pszichés funkcióinak megváltozása a családjá, környezete számára feltűnő (Novelly és mtsai, 1986). Terápiás dózisban szedett antiepileptikumok is okozhatnak kognitív funkcióromlást, ugyanis sem a gyógyszer dózisa, sem a szérumszintje nem jelzi előre a fellépő mellékhatásokat (Lammers és mtsai, 1995). A kognitív funkciót felmérő neuropszichológiai vizsgálatok időigényesek, és jelentősen függenek a betegek motivációjától, kedélyállapotától, ezért nem minden esetben alkalmazhatók. Ezzel szemben a QEEG segítségével objektíven és megbízhatóan vizsgálhatók a központi idegrendszerre hatással lévő gyógyszerek, így az antiepileptikumok kognitív funkciókra gyakorolt hatása is (Frost és mtsai, 1995; Salinsky és mtsai, 2002; 2003).

Céltűzés

Jelen vizsgálatban a kognitív funkciókkal összefüggésben álló EEG-változókat vizsgáltuk olyan epilepsziás egyéneknél, akik monoterápiában szedtek antiepileptikumot.

Két fő kérdésre kívántunk választ kapni:

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

A betegeket hét epilepszia központból vontuk be. Újonnan diagnosztizált, antiepileptikummal még nem kezelt betegek kórtörténetének, neurológiai vizsgálatának ismeretében készült el az első EEG (EEG1). Az idiopathiás generalizált epilepsziában szenvedő betegek kivételével valamennyi, a vizsgálatba bevont személy átesett koponya MR-vizsgálaton. Kizáró kritérium volt a progresszív etiológia, jelentős mentális retardáció, folyamatos interiktális epileptiform EEG-aktivitás és egyéb gyógyszeres terápia alkalmazása.

A kezelést terápiás dózisu antiepileptikum adásával kezdtük el, minden alkalommal az érvényben lévő irányelvek, szakmai protokollok ajánlása alapján. Fokális indulású rohamok esetén carbamazepin (CBZ) vagy oxcarbazepin (OXC), generalizált és nem osztályozható epilepsziás rohamok esetén valproát (VPA) vagy lamotrigin (LTG) terápiában részesültek a betegek. Néhány olyan gyermek, akiknél benignus fokális epilepszia szindróma diagnózisát állítottuk fel, nem kapott antiepileptikumot, náluk a nem gyógyszerhez kötött esetleges QEEG változásokat terveztük megfigyelni. A második neurológiai és EEG-vizsgálat (EEG2) 8 héttel azután történt, hogy a terápiás szintű antiepileptikum dózist elérte a beteg, vagyis átlagosan 12-14 héttel az első EEG után. A gyógyszert nem szedő páciensek esetében 12 héttel az első EEG után készült el a második felvétel (EEG2). A betegeknek rohamnaplót kellett vezetniük és minden vizsgálat alkalmával beszámoltak lezajlott rohamaikról, esetleges panaszaikról, tüneteikről. A CBZ és a VPA szérumszintjét a beteg kezeléssel kapcsolatos együttműködésének ellenőrzése céljából határoztuk meg.

Az EEG-vizsgálatokat a délelőtti órákban végeztük, 19 csatornás, mind a hét vizsgálóhelyen ugyanolyan típusú Brain Quick System II. elektroencefalográffal (Micromed, Mestre, Italy). A 30 perces felvételt csukott szemű, éber-relaxált állapotú betegnél készítettük el. A felvétel a 10-20 rendszer szerint felhelyezett 19 aktív elektróddal és közös referencia ellen történt. A szűrőket 0,1 és 30 Hz-re állítottuk. A mintavételi gyakoriság 128/secundum volt, az analóg-digitális konverzió mértéke 12 bit. Minden EEG-felvételből hatvan, egyenként két secundum időtartamú szakaszt (epochot) választottunk ki - összesen 2 percet - QEEG elemzésre. Az epoch-kiválasztási protokoll az alábbiakat foglalta magába: 1/folyamatos fiziológias alfa-aktivitás, feszültségmaximummal a hátsó területi elvezetésekben, 2/műtermékmentes rész, 3/nincsenek epileptiform eltérések, 4/nincs álmoságra vagy ébredésre utaló minta. A kiválasztott epochokat frekvenciaanalízisnek vetettük alá (Neurometric Analysis System software, version 2,80, Nx Link Ltd., New York). Gyors Fourier-transzformáció segítségével számítottuk ki az abszolút teljesítményt (mikrovolt²) az alábbi négy frekvenciasávban:

- delta (AD): 1,5-3,5 Hz,
- théta (AT): 3,5-7,5 Hz,
- alfa (AA): 7,5-12,5 Hz,
- béta (AB): 12,5-25 Hz.

Ezen kívül, átlag (vagy közép-) frekvenciát számítottunk az alfa-sávban (alpha mean frequency, AMF; Hz). A vizsgálatban a bal oldali occipitalis elvezetésből származó értékeket használtuk fel.

Vizsgálati elrendezések

1. *Csoportos-önkontrollos 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

Betegcsoportok jellemzése

137 beteget vontunk be a vizsgálatba (70 hímnemű, 67 nőnemű), (25. táblázat).

25. táblázat A vizsgálatba bevont betegek száma és átlagos életkora a nem kezelt és a valamelyik antiepileptikummal kezelt csoportban

	nem kezelt	CBZ	VPA	LTG	OXC
Betegszám	20	41	42	25	9
Átlagos életkor (év)	10,7	23,1	15,8	13,8	18,8

CBZ=carbamazepin, VPA=valproát, LTG=lamotrigin, OXC=oxcarbazepin

Az előírásoknak megfelelő adagban szedett antiepileptikum egyik betegnél sem okozott tüneteket, nem panaszkodtak álmoságra, pszichomotoros meglassultságra és nem volt rohamuk a 2. EEG-vizsgálat előtt legalább 5 nappal.

Sávteljesítmény

Az antiepileptikummal nem kezelt csoportban nem találtunk statisztikailag szignifikáns különbséget az abszolút sávteljesítményben az első és a második EEG-vizsgálat során, sőt az alfa-sávban pontosan ugyanazt a középértéket kaptuk (26. táblázat). 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 lamotrigin 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 statisztikailag szignifikáns mértékben.

26. táblázat Az abszolút sávteljesítmény (delta-théta-alfa-béta) változása az első és a második EEG-vizsgálat során a pontos értékek megadásával, a nem kezelt és a négy különböző antiepileptikummal kezelt csoportban

	Delta			Théta			Alfa			Béta		
	EEG1	EEG2	p	EEG1	EEG2	p	EEG1	EEG2	p	EEG1	EEG2	p
Nem kezelt												
Medián	25	31	ns	21	31	ns	140	140	ns	14	11	ns
Középérték	30	35		33	41		150	180		14	14	
SD	18	21		23	40		100	130		8	10	
Carbamazepin												
Medián	19	20	ns	23	29	0,0066	84	94	ns	10	9	ns
Középérték	28	33		40	54		150	140		12	12	
SD	31	40		59	82		180	150		9,6	10	
Valproát												
Medián	28	22	0,0006	29	23	<0,0001	160	150	0,0042	16	15	ns
Középérték	44	32		55	38		200	160		20	19	
SD	42	30		63	69		180	110		15	14	
Lamotrigin												
Medián	29	24	0,0045	28	20	0,0003	150	120	0,0247	16	15	0,0183
Középérték	45	31		48	32		210	180		22	19	
SD	40	34		44	35		190	200		13	14	
Oxcarbazepin												
Medián	15	26	ns	17	27	ns	110	140	ns	16	14	ns
Középérték	53	39		47	50		130	140		16	13	
SD	91	42		60	59		79	77	7	6		

Csak a statisztikailag szignifikáns ($p < 0,05$) értékeket tüntettük fel. SD: standard deviáció, ns: statisztikailag nem szignifikáns.

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, sőt ugyanazt a középértéket kaptuk mindkét csoportban (9,7 Hz) (27. táblázat). Carbamazepin és oxcarbazepin terápia mellett az AMF-értékek statisztikailag szignifikáns mértékben csökkentek ($p < 0,0001$ és $p = 0,0017$). A lamotrigin szedése mellett az AMF értéke statisztikailag szignifikánsan emelkedett ($p = 0,0042$).

27. táblázat Az alfa középfrekvencia (AMF) változása az első és a második EEG-vizsgálatok során, a nem kezelt és a négy különböző antiepileptikummal kezelt csoportban

	EEG1	EEG2	p
Nem kezelt			
Medián	9,7	9,7	ns
Középérték	9,7	9,7	
SD	0,66	0,62	
Carbamazepin			
Medián	9,5	9,3	<0,0001
Középérték	9,6	9,3	
SD	0,68	0,57	
Valproát			
Medián	9,7	9,7	ns
Középérték	9,6	9,7	
SD	0,52	0,61	
Lamotrigin			
Medián	9,8	9,9	0,0042
Középérték	9,7	9,9	
SD	0,60	0,61	
Oxcarbazepin			
Medián	10,0	9,7	0,0017
Középérték	9,7	9,6	
SD	0,84	0,79	

Csak a statisztikailag szignifikáns ($p < 0,05$) értékeket tüntettük fel.
SD: standard deviáció, ns: statisztikailag nem szignifikáns

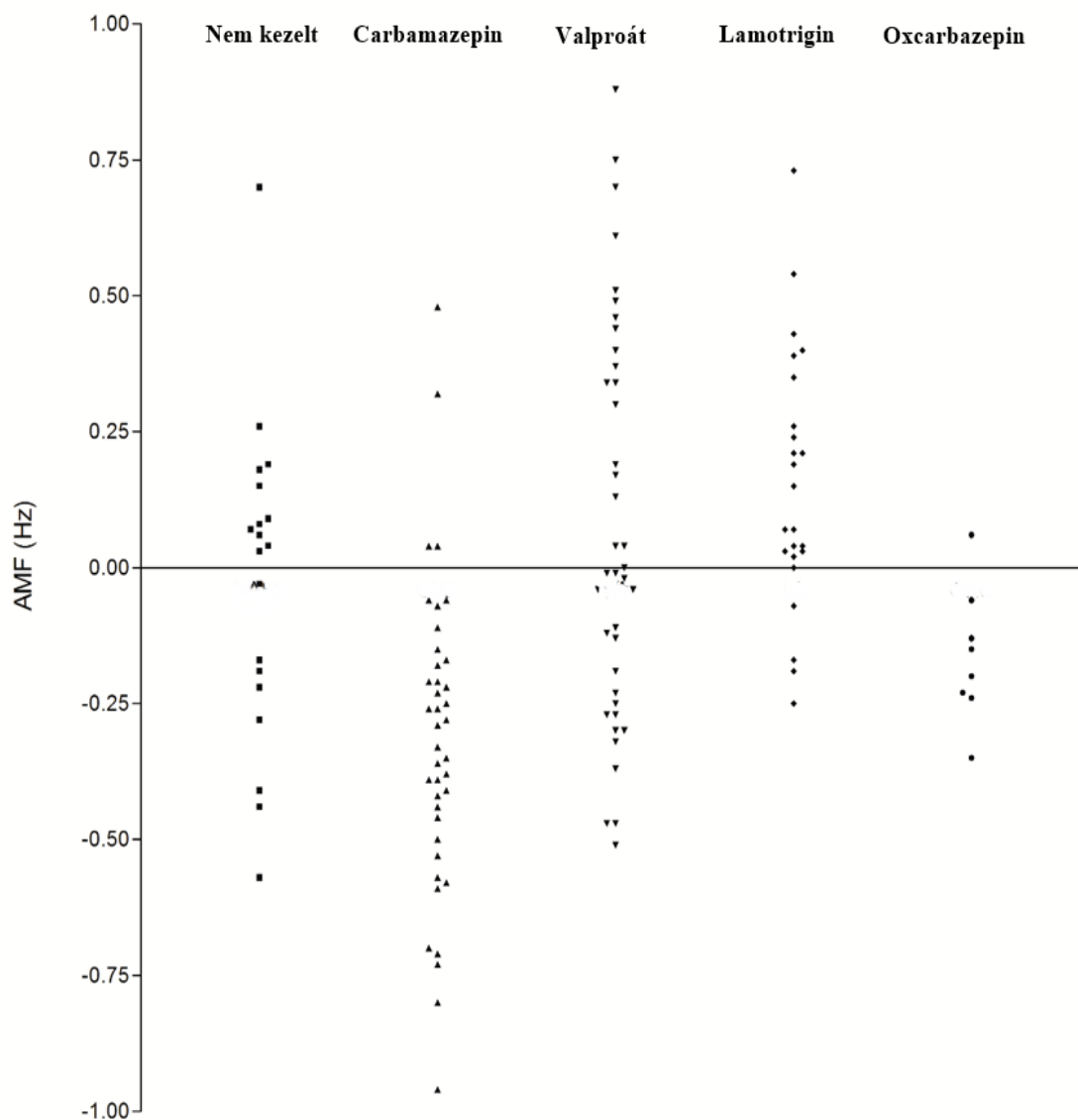
Alfa-középfrekvencia (egyedi értékek)

Az egyedi alfa-középfrekvencia-értékek szóródását a nem kezelt és a négyféle antiepileptikummal kezelt csoportban demonstrálja a 30. ábra.

Megbeszélés

Az epilepsziás betegek antiepileptikum kezelésre való beállításáról és az esetleg fellépő mellékhatások megjelenéséről világos útmutatók szólnak, azonban minden egyed egyénileg és különbözőképpen reagál a gyógyszerekre, ezért a jövő a személyre szabott kezelésé. Az antiepileptikumokhoz köthető kognitív romlás előrejelzése nehéz feladat, hiszen sem az epilepszia szindróma, sem az adott antiepileptikum dózisa vagy szérumszintje nem ad biztos útmutatást. Lammers és mtsai (1995), Frost és mtsai (1995), valamint Salinsky és mtsai (2002) közléseiből tudjuk, hogy 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.



30. ábra Az egyedi alfa-középfrekvencia-változások szóródását mutatja a diagram a nem kezelt és a négy különböző antiepileptikummal kezelt csoportban. A pozitív előjel az AMF növekedését, a negatív előjel a csökkenését jelzi. Az AMF-értékek szóródása közel szimmetrikus a nem kezelt és a valproáttal kezelt csoportban, míg aszimmetrikus a carbamazepinnel, lamotriginnel és oxcarbazepinnel kezelt csoportokban. A -0,5 Hz alatti vonal alá eső értékek jelzik azokat a betegeket, akiknél gyógyszer indukálta kognitív károsodás várható.

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. A carbamazepintől mindössze egy hidroxci-csoportban különböző oxcarbazepin nem befolyásolta statisztikailag szignifikáns mértékben az abszolút sávteljesítményt, de statisztikailag szignifikánsan csökkentette az alfa-középfrekvenciát. Az *oxcarbazepin* által okozott alfa-lassulás valamivel jelentősebb volt, mint carbamazepin esetén (9,5/9,3 versus 10,0/9,7 Hz). Ez némileg ellentmondott Clemens és mtsai (2004) korábbi megfigyeléseinek, de valószínűleg azzal magyarázható, hogy a korábbi tanulmányban a súlyos, fokális epilepsziás betegek nagyobb dózisú carbamazepint szedtek. 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 lamotrigin alkalmazása csökkenti a széles sávteljesítményt, de nem csökkenti az átlagos alfa-frekvenciát.

Az egyedi vizsgálatokban az alfa-középfrekvencia értékek szóródása azt jelzi, hogy carbamazepin monoterápiában részesülő epilepsziás betegeknél fokozottan kell figyelni a gyógyszer által előidézett kognitív károsodás lehetőségére.

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 egyénekben fokozottan ellenőrizendő a kognitív funkció. Másik megfigyelésünk és tudomásunk szerint először közöltük a lamotrigin potenciálisan kedvező (alfa-gyorsító) hatását a kognitív funkciókat illetően QEEG segítségével.

5.2. A lamotrigin csökkenti az EEG-szinkronizációt idiopathiás generalizált epilepsziás betegekben (S14)

Az ILAE (International League Against Epilepsy) legújabb, 2017-ben megjelent epilepszia klasszifikációja alapján az idiopathiás generalizált epilepsziák (IGE) csoportjába négy epilepszia szindróma tartozik:

- gyermekkori absence epilepszia,
- juvenilis absence epilepszia,
- juvenilis myoclonusos epilepszia,
- csak generalizált tónusos-clonusos rohamok (korábbi elnevezése szerint generalizált tónusos-clonusos rohamok ébredéskor).

AZ IGE-szindrómákban, ahogyan azt az elnevezésük is mutatja, absence, myoclonusos és generalizált tónusos-clonusos rohamok fordulnak elő jellemzően.

Az *idiopathiás* elnevezés napjainkban már nem korszerű, inkább a genetikai megnevezés volna indokolt, de az ILAE klasszifikáció egyelőre a megtartását javasolta a fenti négy epilepszia szindróma esetén (Scheffer és mtsai, 2017).

A *generalizált* rohamok a hagyományos elképzelés szerint kezdettől fogva mindkét hemisphaerium neuronális hálózatából indulnak és terjednek. A thalamocorticalis és a cortico-corticalis hálózat kórosan fokozott szinkronizált aktivitása vezet a generalizált rohamok kialakulásához. Nagyagykérgi területek piramis-sejt populációiban a szinapszisok szimultán aktivációja eredményezi az iktális és interiktális túske-hullám paroxysmusokat a 2,6-6 Hz-es frekvenciasávban. IGE-betegekben a fokozott szinkronizáció nem csak a paroxysmusokra jellemző, hanem az EEG-háttértevékenység is folyamatosan fokozott szinkronizációt mutat a delta-, théta- és alfa-frekvencia tartományokban (Clemens és mtsai, 2000).

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 túske-

hullám kisüléseket a thalamocorticalis körben (Gibbs és mtsai, 2002). Ez a megfigyelés adta az ötletet, hogy a lamotrigin thalamocorticalis szinkronizációra kifejtett hatását nem invazív módszerekkel, például kvantitatív EEG-vel tanulmányozzuk. Marciani és mtsai (1998), valamint Neufeld és mtsai (1999) két korábbi tanulmányukban a lamotrigin ezen hatásait add-on terápiában részesülő és fokális epilepsziában szenvedő betegekben vizsgálták, de nem tudtak releváns következtetéseket levonni, elsősorban az alacsony betegszám és a kombinációban adott antiepileptikum kezelés miatt. Vizsgálataink az övékkel azért sem egyeztethetők össze, mert a fokozott agykérgi szinkronizáció mechanizmusa alapvetően más a fokális és a generalizált epilepsziákban.

Célkitűzés

Munkánkban monoterápiában adott lamotrigin EEG-háttértevékenységre kifejtett hatását vizsgáltuk. A fenti adatokra alapozott 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 az előbbieken felsorolt, valamelyik IGE-szindrómában szenvedő betegeket vontunk be a vizsgálatba.

Kizáró ok volt az agy EEG-tevékenységét esetleg befolyásoló tényező,

- a progresszív jellegű vagy egyéb, általános vagy idegrendszeri betegség,
- neuroaktív gyógyszer szedése,
- öt nappal a vizsgálatba való bevonást megelőzően lezajlott epilepsziás roham.

A beteg első jelentkezésekor neurológiai és EEG-vizsgálat történt. Az első EEG-vizsgálatot követő napon kezdte el a vizsgálati egyén a lamotrigin szedését fokozatosan emelkedő adagban. A rohamkontroll elérésekor a lamotrigin napi dózisa 100-300 mg volt. Rohamnapló vezetését kértük. A 2. EEG-vizsgálatra 3 hónappal később került sor, amikor a beteg terápiás dóziséra, rohammentességet eredményező lamotrigint szedett.

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. Az életkor tekintetében nem volt statisztikailag szignifikáns eltérés a csoportok között.

EEG-vizsgálat

Az EEG-vizsgálatokat délelőttönként végeztük kielégítő mennyiségű éjszakai alvás után, 30 percen át, csukott szemmel fekvő betegnél, éber, nyugalmi állapotban. Brain Quick (Micromed, Mestre, Italy) készüléket használtunk. A 19 ezüst-ezüstkorid elektródát a nemzetközi 10-20 rendszernek megfelelően tettük fel a beteg fejére, a fülcimpákon helyeztük el a referencia elektródákat, az impedancia nem haladta meg az 5 kilohmot. 12 bites online digitalizációt alkalmaztunk. 60 darab 2 másodperces epochot választottunk ki QEEG-elemzésre. A mintavételi frekvencia 128/sec volt. Az epochok műtermékmentesek voltak, a hátsó területek feletti maximummal folyamatos fiziológiás alfa-aktivitást mutattak, epileptiform jeleket nem tartalmaztak, álmoság vagy ébredés jelei nem voltak észrevehetőek.

QEEG-elemzések

Spektrális analízis

A fenti módon 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; théta 3,5-7,5 Hz; alfa 7,5-12,5 Hz; béta 12,5-25 Hz) nézve:

- RAP (raw absolute power) abszolút teljesítmény (μV^2),
- 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 fent említett QEEG-változók nem-gaussi, illetve nem ismert típusú populációs eloszlása indokolta a nem-paraméteres statisztikai módszerek alkalmazását a csoportok összevetésében. 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, középfrekvencia és koherencia (skalpátlagok)

A 28. táblázat szemlélteti az eredményeket. 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.

28. táblázat Kvantitatív EEG-változók skalp átlagai a nem kezelt és a lamotriginnel kezelt betegekben

	Delta			Theta			Alpha			Beta		
	nae	ltg	p	nae	ltg	p	nae	ltg	p	nae	ltg	p
Absolute power (μV^2)												
Median	17.84	15.19	0.02	20.56	14.45	0.01	47.47	39.08	0.09	10.77	10.27	0.08
Mean	20.24	16.04		24.02	17.26		66.76	53.33		11.57	10.38	
SD	10.46	5.51		14.11	10.95		46.26	41.57		4.24	4.12	
MeanNC	6.45			7.49			31.62			7.13		
Percent power												
Median	0.18	0.20	0.32	0.21	0.21	0.02	0.50	0.47	0.91	0.10	0.10	0.28
Mean	0.20	0.21		0.22	0.20		0.46	0.46		0.12	0.13	
SD	0.06	0.07		0.04	0.05		0.12	0.13		0.06	0.06	
MeanNC	0.15			0.16			0.53			0.15		
Mean frequency (Hz)												
Median	2.35	2.35	0.79	5.50	5.39	0.05	9.60	9.77	0.05	16.49	17.03	0.34
Mean	2.36	2.35		5.53	5.44		9.63	9.81		16.95	16.95	
SD	0.04	0.03		0.17	0.23		0.33	0.48		0.44	0.61	
MeanNC	2.35			5.51			9.86			17.54		
Interhem. coherence												
Median	0.57	0.58	0.23	0.54	0.50	0.45	0.58	0.62	0.32	0.44	0.40	0.12
Mean	0.57	0.59		0.50	0.52		0.59	0.60		0.41	0.41	
SD	0.09	0.08		0.12	0.10		0.16	0.15		0.11	0.09	
MeanNC	0.64			0.57			0.66			0.50		
Intrahem. coherence												
Median	0.59	0.63	0.12	0.59	0.61	0.20	0.51	0.48	0.79	0.54	0.53	0.64
Mean	0.59	0.62		0.59	0.60		0.48	0.49		0.53	0.53	
SD	0.07	0.07		0.06	0.06		0.15	0.13		0.07	0.06	
MeanNC	0.63			0.63			0.46			0.55		

nae=nem kezelt; ltg=lamotriginnel kezelt; Absolute power=abszolút teljesítmény (RAP); Percent power=relatív teljesítmény (RRP); mean frequency=átlagos frekvencia (RMF); Interhemisphaerialis koherencia; Intrahemisphaerialis koherencia; mean NC=normatív középérték.

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.

A betegek adatait a normatív kontroll csoportéhoz viszonyítva feltűnően nagy a különbség a kiindulási RAP-abnormalitás és a neki megfelelő normatív érték között. A delta- és théta, de még az alfa-sávban is két-háromszorosa a kiindulási RAP-érték a normatív középértékének. Ehhez képest elenyésző különbségek jelentkeztek az összes többi QEEG-változó tekintetében a kezeletlen állapot és a normatív középérték között.

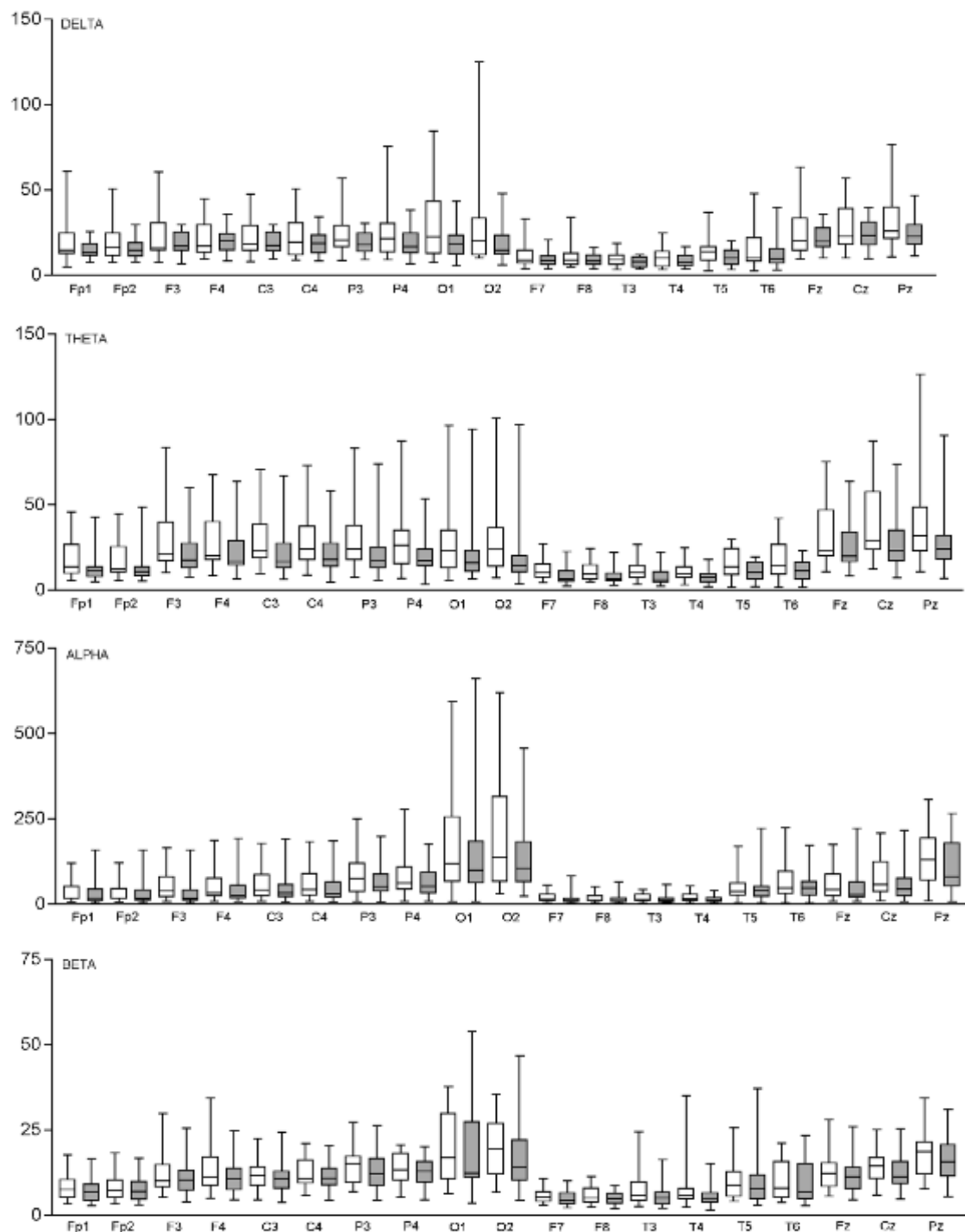
Az abszolút teljesítmény (RAP) topográfája

A RAP topográfiai megoszlása azt mutatja, hogy az egyes elvezetésekben a változások többnyire követték a skalp-átlagok változásának irányát. A gyógyszer szedéséhez köthető változások topográfiája mindkét agyféltekében és a delta-, théta- és alfa-sávokban anterior-posterior irányban növekvő grádiens-t mutatott, kivéve a delta-sávot (31. ábra).

A betegek kezelt állapotában (szürke dobozok) a delta- és théta-frekvenciasáv értékei kompaktabb eloszlást mutattak, mint a kontroll (fehér dobozok), vagyis a kezeletlen állapotban. A felső határ (vagyis a legnagyobb érték) és a doboz magasságának/helyének változása a delta- és théta-frekvenciasávokban volt a legjelentősebb, ami arra utal, hogy a lamotrigin elsősorban a magasabb RAP-értékeket csökkentette. Ez a jelenség kevésbé volt szembetűnő 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. Az összefüggés mértékét (amelyet a korrelációs koefficiens ad meg) és az összefüggés statisztikai szignifikanciáját az egyes sávokra és elvezetésekre lebontva a 29. táblázat tünteti fel.



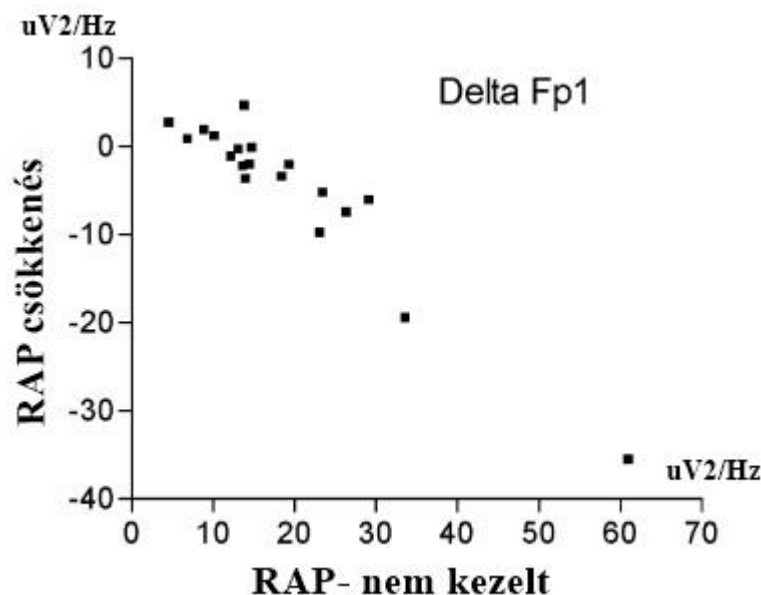
31. ábra. Az abszolút teljesítmény (RAP) topográfiája a négy (delta-théta-alfa-béta) frekvenciasávban és 19 elektródahelyen. A dobozokban látható vízszintes vonal jelzi a mediánt. A dobozok a felső és alsó kvartilist, a 25-75 percentil értékeket mutatják. A függőleges bajuszok a mintánk legkisebb és legnagyobb értékeit jelzik. Mindegyik elektródához két doboz-bajusz ábra tartozik. Az üres doboz a nem kezelt, a szürke doboz a lamotriginnel kezelt betegek értékeit mutatja. Az Y-tengelyen az abszolút teljesítmény értékei láthatók (μV^2).

29. táblázat Az abszolút teljesítmény (RAP) gyógyszerzedéshez köthető csökkenése és a kezdeti, nem kezelt állapotban mért értékei közötti korreláció.

	Delta		Theta		Alpha		Beta	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Fp1	-0.87	<0.0001	-0.64	0.0035	-0.38	0.1044	-0.26	0.2830
Fp2	-0.73	0.0004	-0.46	0.0468	-0.33	0.1631	-0.36	0.1345
F3	-0.77	0.0001	-0.67	0.0018	-0.68	0.0014	-0.61	0.3910
F4	-0.59	0.0077	-0.66	0.0019	-0.51	0.0255	-0.28	0.2383
C3	-0.56	0.0121	-0.47	0.0431	-0.67	0.0017	-0.17	0.4851
C4	-0.57	0.0102	-0.61	0.0057	-0.62	0.0050	-0.31	0.1930
P3	-0.59	0.0077	-0.58	0.0091	-0.66	0.0020	-0.05	0.8473
P4	-0.62	0.0047	-0.66	0.0020	-0.58	0.0089	-0.49	0.0349
O1	-0.85	<0.0001	-0.47	0.0003	-0.50	0.0286	-0.44	0.0581
O2	-0.81	<0.0001	-0.69	0.0010	-0.54	0.0174	-0.58	0.0089
F7	-0.76	0.0001	-0.67	0.0016	-0.47	0.0422	-0.20	0.4117
F8	-0.55	0.0153	-0.57	0.0108	-0.35	0.1387	-0.36	0.1245
T3	-0.72	0.0005	-0.54	0.0169	-0.63	0.0040	-0.72	0.0005
T4	-0.54	0.0156	-0.62	0.0043	-0.86	<0.0001	-0.48	0.0357
T5	-0.64	0.0035	-0.72	0.0005	-0.18	0.4725	-0.28	0.2413
T6	-0.76	0.0001	-0.80	<0.0001	-0.45	0.0517	-0.34	0.1539
Fz	-0.75	0.0002	-0.80	<0.0001	-0.58	0.0099	-0.25	0.2933
Cz	-0.65	0.0027	-0.60	0.0066	-0.63	0.0036	-0.16	0.5181
Pz	-0.68	0.0015	-0.72	0.0006	-0.54	0.0182	-0.51	0.0273
Average	-0.72	0.0005	-0.59	0.0072	-0.61	0.0059	-0.34	0.1517

r = korrelációs koefficiens, p =szignifikancia szintje, average=átlag.

A korrelációt grafikusán szemlélteti a 32. ábra, amely az Fp1 elektród pozícióból nyert delta RAP versus delta (RAP2-RAP1) összefüggést mutatja be.



32. ábra A lamotrigin kezelés hatása az abszolút teljesítményre.

Az abszcisszán a Fp1 elektródon, kezeletlen állapotban mért abszolút delta teljesítmény (RAP) értékét tüntettük fel. Az ordinátán a gyógyszer okozta RAP-csökkenés mértékét ábrázoltuk. Minden egyes négyzet egy-egy beteget jelöl. Ebben az esetben a korrelációs koefficiens ($r=-0,87$), az összefüggés statisztikai szignifikanciája $p<0,0001$ volt.

Megbeszélés

Az idiopathiás generalizált epilepsziák neurofiziológiai jellemzője a thalamocorticalis kör kórosan fokozott szinkronizációja (Gloor és mtsai, 1990; Steriade és mtsai, 1994; 1995). 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 említett, de egyéb, experimentális neurofiziológiai módszerekkel kimutatott kóros szinkronizációt. Vizsgálatunk mennyiségileg jellemezte a kiindulási kóros állapotot, amelyet a normatív érték két-háromszorosát kitevő szelektív RAP jellemzett. Kiemelendő, hogy ez az állapot, a többi vizsgált QEEG-mutató tekintetében érdemben nem különbözött az egészséges kontrolloktól, tehát „tisztán” túlszinkronizált állapotot jelzett, az agykérgi dinamika egyéb mutatóinak változása nélkül.

Ugyanez, de ellenkező előjelű és szintén szelektív RAP-csökkenés mutatkozott lamotrigin kezelés hatására, ami a felvetett hipotézist megerősítette. Lamotrigin szedése statisztikailag szignifikánsan mértékben csökkenti a szinkronizációt azokban a frekvenciasávokban, ahol az a kezeletlen egyéneknél különösen magas volt (Clemens és mtsai, 2000).

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). A klinikai-EEG összefüggés azért is említést érdemel, mert kiterjeszthettük a farmako-EEG alapelvet (Saletu és mtsai, 2002) a generalizált epilepszia területére, lamotrigin vonatkozásában.

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 (l. az 5.1. fejezetben a CBZ potenciális, éberségi szintet csökkentő hatását). 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 (Marciani és mtsai, 1999; Showalter és Kimmel 2000; Bonanni és mtsai, 2001; Aldenkamp és mtsai, 2002; Cramer és mtsai, 2004).

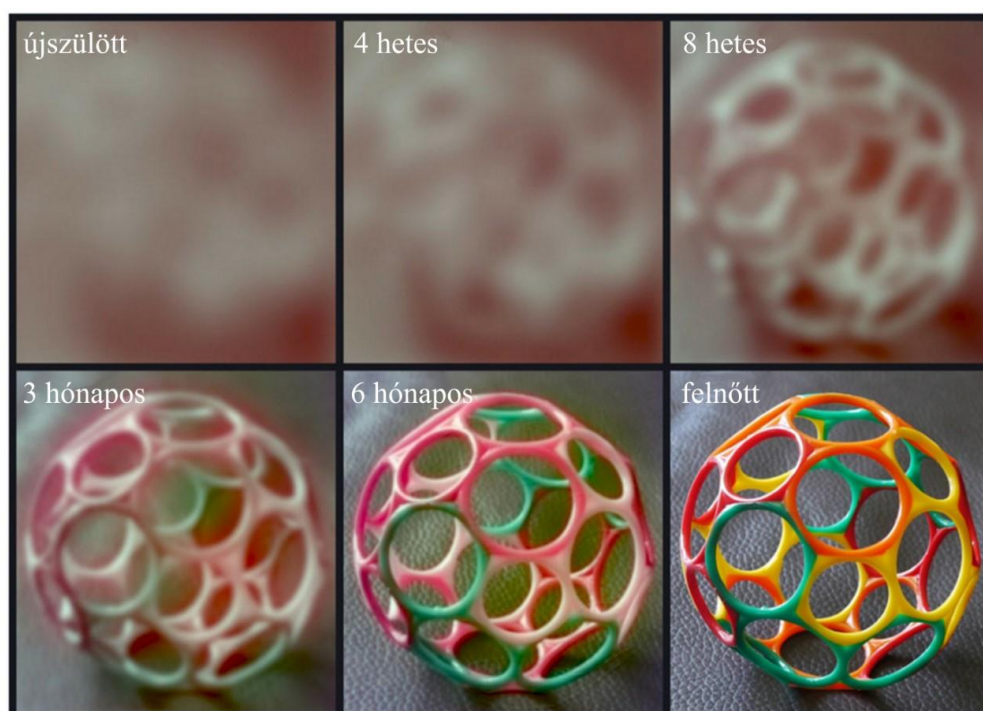
Következtetések

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 (Low Resolution Electromagnetic Tomography) kimutatták, hogy az áramforrás-sűrűség (current source density) értéke csökken a sikeresen kezelt absence és juvenilis myoclonusos 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)

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 (Sengpiel és Kind, 2002; Sur és Rubenstein, 2005). A 33. ábra szemléletesen mutatja be hogyan változik az újszülöttkortól a csecsemő látásélessége, szín- és térlátása. Arról azonban keveset tudunk, hogy a terminus előtt született koraszülöttek térlátása hogyan fejlődik az érett újszülöttekhez viszonyítva (Weinacht és mtsai, 1999; Mirabella és mtsai, 2006; Ricci és mtsai 2008; 2009, Bosworth és Dobkins, 2009). A „catch up growth” fogalma ismert a koraszülöttek növekedésére, fejlődésére vonatkozóan. Ennek megfelelően feltételezhetjük azt is, hogy bár éretlen látórendszerrel jönnek a világra, de korábban érik őket környezeti, így vizuális ingerek is, vagyis fennáll az a lehetőség, hogy behozzák a hátrányukat a látórendszer plaszticitása révén.

33. ábra Látásfejlődés az újszülöttkortól



Forrás: <https://www.aao.org/eye-health/tips-prevention/baby-vision-development-first-year>

A dinamikus random pont korrelogramm-vizuális kiváltott válasz (DRDC-VEP) módszer első leírója Julesz Béla volt (1980). Az eljárás beszélni nem tudó személyek funkcionális corticalis binokularitásának vizsgálatára alkalmazható (Julesz és mtsai, 1980; Braddick és mtsai, 1980; Petrig és mtsai 1981; Birch és Petrig, 1996, Markó és mtsai, 2009).

A vizuális kiváltott válasz (visual evoked potential=VEP) vizsgálat a látópálya funkcionális integritásának mérésére használható, ismételhető, nem invazív klinikai neurofiziológiai módszer. Valamilyen stimuláció (pl. mintaváltás) alkalmazásával a retinától a látóidegen keresztül a látókéregig futó látópálya működését objektív módon vizsgálja (McCullogh és mtsai, 1999).

Célkitűzések

Vizsgálatainkkal azt kívántuk eldönteni, hogy a csecsemők térlátásának kialakulásában a veleszületett, genetikai faktorok vagy a megszületés után, a látás során szerzett tényezők játszanak vezető szerepet? Koraszülött és érett újszülött csecsemőkben vizsgáltuk a térlátás időbeli megjelenését.

Az alábbi kérdésekre kívántunk választ kapni:

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

Betegek és módszerek

Kezdetben a PTE KK Gyermekgyógyászati Klinika EEG-laboratóriumában rendeztük be a vizsgálóhelyiséget. A Gyermekgyógyászati Klinika Perinatális Intenzív Centrumában kezelt és Fejlődésneurológiai Gondozójában gondozott csecsemőket vontuk be a vizsgálatba, később a védőnői hálózat is segített a gyermekek toborzásában. A szülők minden esetben engedélyüket adták a vizsgálatához, a legtöbb esetben részt is vettek azon a csecsemőjükkel. A vizsgálatok standard tesztkörülmények között történtek; a megkezdésük előtt néhány alapvető szemészeti tesztet végeztünk el (fixáció, kancsalság szűrése).

A vizuális ingereket három darab katódsugárcsöves monitoron vetítettük le, a térbeli felbontás 320-240 pixel, az időbeli felbontás 60 Hz volt. A csecsemőket egy, a monitortól 50 cm távolságra lévő kényelmes babakocsi székbe helyeztük, a fejükre tett három darab, aranyozott elektródát Ten 20 elektródapasztával rögzítettük. Az elektródák helyét a nemzetközi 10-20 rendszer alapján határoztuk meg, egy referenciaelektróda került a középvonalra (Fz), egy-egy elektróda a bal és jobb oldali occipitalis területre, valamint a földelektróda (cZ) a hajas fejbőrre (Odom és mtsai, 2010). A vizsgáló helyiséget elsötétítettük, az egyetlen fényforrás a három darab monitor volt. Egy vizsgálat időtartama 10-15 perc volt, a megelőzően megettetett csecsemők általában jól túrték a vizsgálati helyzetet.

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. Mütermékmentes epochok kiválasztása után Fourier-transzformációt végeztünk.

2. Sakktábla mintaváltásos VEP (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.

A vizsgálatok módszerének részletes leírása a közleményünkben megtalálható.

15-15 koraszülött és érett újszülött csecsemőt vontunk be a tanulmányba. A gesztációs kor alapján két vizsgálati csoportot állítottunk össze:

1. 27-34. gesztációs hétre született koraszülött csecsemők. Átlagos gesztációs koruk $31,3 \pm 3,0$ hét, átlagos születési súlyuk 1752 ± 683 g volt.
2. 37-40. gesztációs hétre született érett újszülött csecsemők. Átlagos gesztációs koruk $39,1 \pm 1,3$ hét, átlagos születési súlyuk 3435 ± 494 g volt.

A kapott eredményeket a korrigált (a fogantatástól a 40. terhességi hétig eltelt idő függetlenül a születés időpontjától) és a posztnatális életkorra is kiszámítottuk.

Egészséges csecsemőket kívántunk vizsgálni, ezért kizárási kritérium volt a csecsemő ismert belgyógyászati, neurológiai vagy szemészeti betegsége. Koraszülöttek esetén különös figyelmet fordítottunk az anamnézisben szereplő kizáró kórállapotokra (pl. agyvérzés, központi idegrendszeri infekció, dysmaturitás, anyagcsere-betegség) és a szemészeti eltérésekre (pl. retinopathia, kancsalság).

A gyermekeket 2-3 hónapos kortól havi gyakorisággal kértük vissza ellenőrző vizsgálatra, legalább a DRDC-VEP válasz megjelenéséig. A binokularitást még nem mutató és a térlátást már igazoló vizsgálatok között legfeljebb 5 hét telhetett el.

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

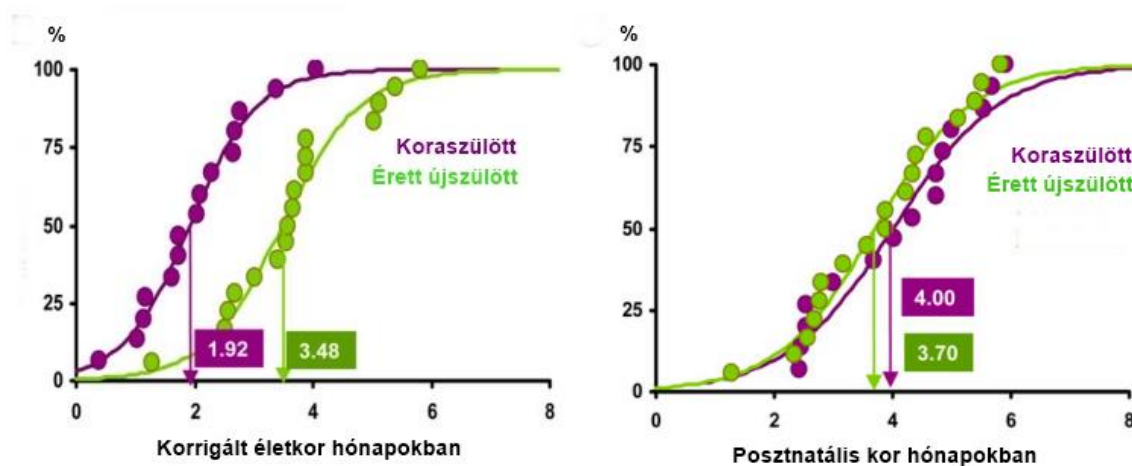
Eredmények

A DRDC-VEP vizsgálatok eredményei

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 ($p < 0,001$); (34. 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.



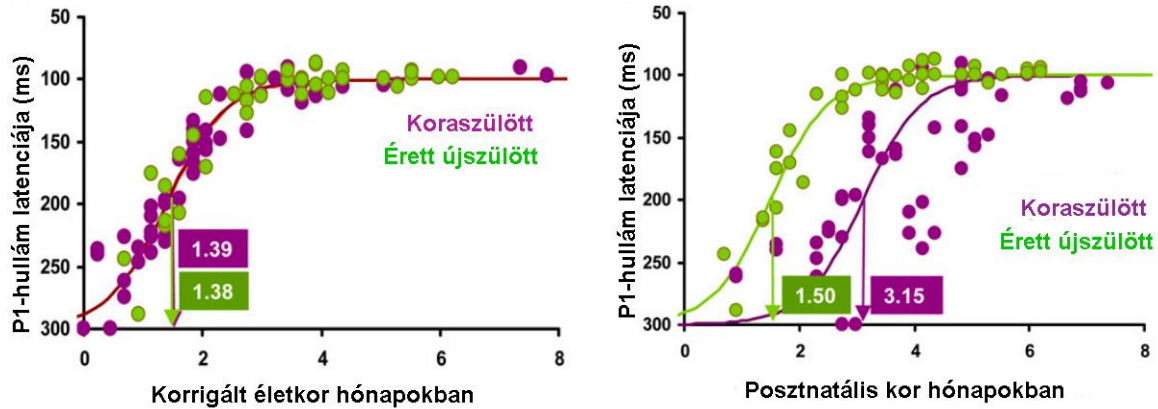
34. ábra A binokularitás megjelenése a koraszülött és az érett újszülött csoportban a korrigált életkor és a posztnatális kor függvényében DRDC-VEP vizsgálattal. Az adatpontok azt mutatják meg, hogy a vízszintes tengelyen hónapokban kifejezett életkorban a vizsgált koraszülött és érett újszülött populáció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

A sakktábla mintaváltással készült VEP-vizsgálatok eredményei

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 fedi egymást ($p=0,9$; statisztikailag nem szignifikáns); (35. 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 sakktábla mintaváltással készült VEP-vizsgálat adatai azt mutatják, hogy a P1-latencia érése előre programozott, vagyis nem függ a vizuális tapasztalatok megszerzésétől.



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

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.

Mindezek alapján megállapíthatjuk, hogy a születés utáni korai időszakban a vizuális cortex környezeti ingerekkel stimulálható.

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

Minden orvos életében van néhány vagy több ún. heuréka-élmény, amikor rövidebb-hosszabb töprengés után hirtelen rájön, hogy mi lehet a páciense betegsége. Az ún. ritka betegségek esetén pedig nem minden orvosnak adatik meg, hogy diagnosztizálhasson és kezelhessen ilyen jellegű kórképben szenvedő gyermeket.

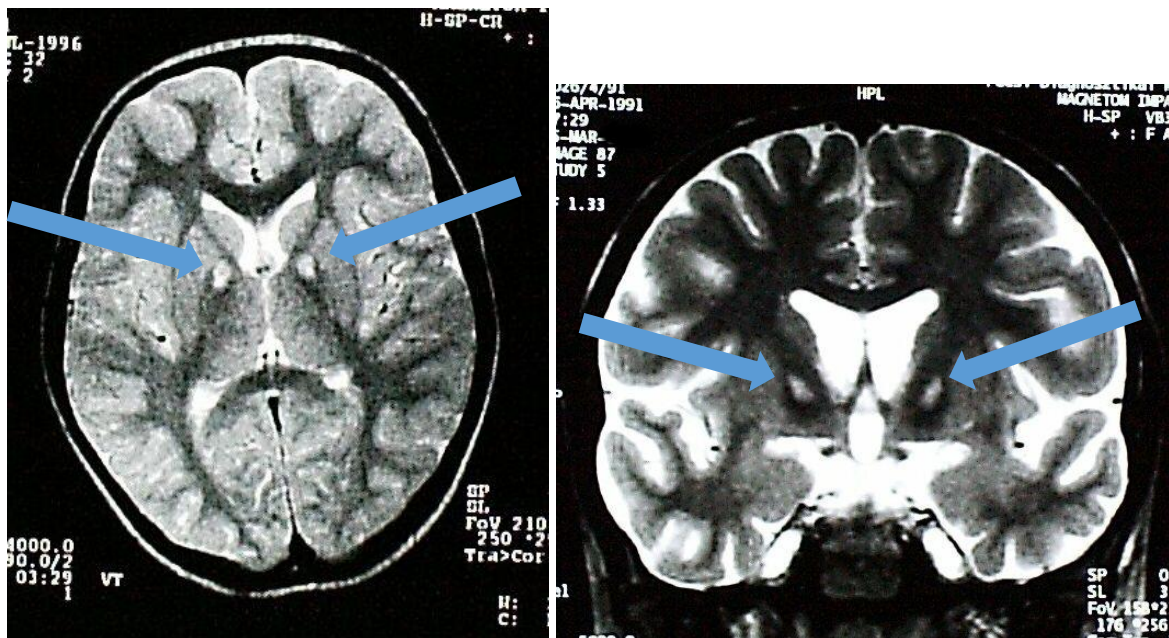
A 7. fejezetben két nagyon ritka betegségben szenvedő gyermek kórtörténetét ismertetem.

- 1./ Az első esetben a korábban Hallervorden-Spatz-betegségnek, ma pantotenát-kináz-asszociált neurodegenerációnak nevezett ritka kórkép diagnosztikai folyamatát és a farmakoterápiával nem uralható, súlyos, életveszélyes status dystonicus különleges műtéti kezelését ismertetem, amely a gyermek számára jelentős életminőség javulást eredményezett.
- 2./ Magyarországon először diagnosztizáltam egy 15 éves leány pszichiátriai és neurológiai tüneteinek hátterében álló NMDAR- (N-metil-D-aszpartát-receptor) encephalitist. Az antitest vizsgálatok végzésére 2011-ben még csak külföldi kollaborációban nyílt lehetőségünk. Immunszuppresszív terápia, plazmaferezis alkalmazása mellett a beteg maradványtünet nélkül gyógyult. Egy másik, tizenhét éves szerhasználó fiúbetegem anti-NMDAR-encephalitisének kialakulásában felvetjük a cannabis szerepét.

7.1. Pantotenát-kináz-asszociált neurodegeneráció (PKAN, korábbi nevén Hallervorden-Spatz-betegség) – életet fenyegető status dystonicus kezelése pallido-thalamotomiával (S16)

Esetismertetés

5 éves korában ismertem meg a kisfiút, furcsa járás, a beszédképességének romlása miatt hozták szülei a klinikánkra. Sohasem láttam még hasonló járást, az alsó végtagjait dobálta, karjai, ujjai időnként megfeszültek, gyakran elesett. Beszéde alig érthető volt, az elmondott vers dallamából lehetett csak valamennyire megérteni. Orofacialis dyskinesisei voltak. Szemfenekén retinitis pigmentosa volt látható. Célzottan elvégzett koponya MR-vizsgálat T2 súlyozott felvételei igazolták a klinikai gyanú alapján felvetett Hallervorden-Spatz-betegséget. A substantia nigra és a globus pallidus területén a betegségre jellegzetes tigrisszem-jel (vas-akkumuláció) mindkét hemispheriumban látható volt (36. ábra). Mindez 1996-ban történt (Hollódy és mtsai, 1997).



36. ábra T2 súlyozott axialis és coronalis MR-felvételeken mindkét oldalon a tigrisszem-jel (nyíllal jelölve)

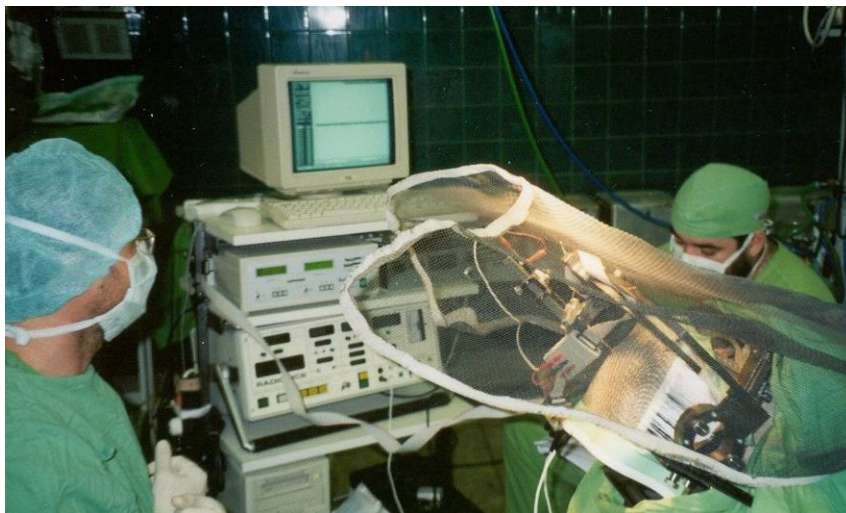
Öt éven át farmakoterápiával a gyermek dystoniája egyensúlyban volt tartható (benzodiazepinek, trihexyphenidyl, levodopa/carbidopa, baclofen, bromocriptin, amantadin).

2001-ben légúti infekció provokálta állapotromlás alakult ki, status dystonicus állapotába került az akkor 10 éves fiú. Váltott gyógyszeres kezeléssel sem tudtuk megszüntetni, de még enyhíteni sem a feszülő ízületek, izmok mérhetetlen fájdalmát, a dystoniás hyperkinesiseket. A Burke-Fahn-Marsden Dystonia Skálán 116 pontot (maximum 120), a DDRS (Dystonia Disability Rating Scale) skálán pedig a maximális 30 pontot állapítottuk meg (37. ábra).



37. ábra 10 éves betegünk status dystonicusa

A PTE ÁOK Idegsebészeti Klinikáján konzíliumot kezdeményeztem és pallidotomia/thalamotomia elvégzését kértem. A propofollal szedált gyermeknél az első lépésben pallidotomia történt (38. ábra). Az ébresztés után azt találtuk, hogy a pallidotomia csak kis mértékben csökkentette az ellenkező oldal dystoniáját, ezért a thalamus ventralis intermedialis magja is sorra került. Két végleges lézió történt 75 Celsius fokon, 1 percen át alkalmazva. Az ismételt ébresztés után az ellenoldali testfélen nem láttunk dystoniás mozgásokat.

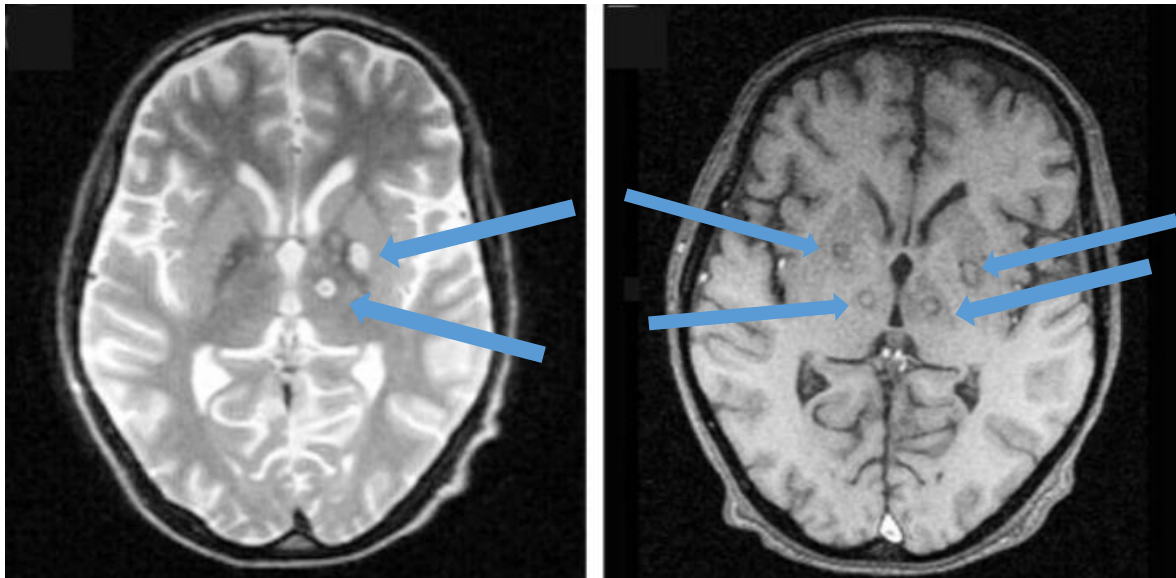


38. ábra A beteg fején a stereotaxiás műtét elvégzéséhez szükséges korona látszik

Két nappal később a dystonia a műtéttel azonos oldalon is fokozódott, olyannyira, hogy spontán femur fractura következett be (39. ábra). Ekkor – az előbbivel megegyező módon - a másik oldali pallido- majd kiterjesztett pallido-thalamotomia is megtörtént. A dystoniás hyperkinesisek megszűntek. A műtét után készült MR-felvétel pontosan mutatta a pallido-thalamotomia helyét (40. ábra).



39. ábra Spontán femur fractura az első beavatkozás után



40. ábra Az első és a második pallido-thalamotomia helye az MRI-képeken

A kétoldali pallido-thalamotomia után a gyermek állapota drámai mértékben javult, újra tudott enni, nyelni, kezeivel fogni, segítséggel néhány lépést megtenni. A Burke-Fahn-Marsden Dystonia Skálán korábban mért 116 pontérték 41-re csökkent, a DDRS-skálán pedig 30 pontról 18 pontra.

Állapota éveken át stabil maradt. Életminősége jelentősen javult, otthonában édesanyja el tudta látni. 23 éves korában exitált.

Hallervorden-Spatz-betegség/Pantotenát-kináz-asszociált neurodegeneráció (PKAN)

A műtét évében, 2001-ben közölte Zhou és munkacsoportja, hogy megfejtették a Hallervorden-Spatz betegség genetikai okát. A pantotenát-kináz gén (PANK2) defektusát egy évvel később már a mi betegünkben is igazolni tudtuk a Susan Hayflickkel és munkacsoportjával való nemzetközi együttműködés révén. A Hallervorden-Spatz betegség genetikai, klinikai és radiológiai jellemzőit ismertető, 2003-ban megjelent közleményhez mi is hozzájárultunk betegünk kórtörténetével és genetikai teszteredményével (Hayflick és mtsai, 2003c).

A Hallervorden-Spatz-betegséget a genetikai defektus felfedezése után a továbbiakban pantotenát-kináz-asszociált neurodegenerációnak (PKAN) nevezik (Hayflick és mtsai, 2003a,b). A névcseréhez az is hozzájárult, hogy a betegség eredeti leírójáról kiderült, hogy a náci haláltáborokban etikátlan emberkísérleteket végeztek, emiatt is javasolta az orvosi szakma a nevük mellőzését (Garzuly, 2017).

A PKAN a „neurodegeneráció az agyban vasfelhalmozódással” (neurodegeneration with brain iron accumulation; NBIA) betegségek nagy csoportjába tartozik. Ritka, progresszív jellegű kórképek, amelyek dystoniát, parkinsonismust, a kognitív funkciók fokozatos romlását okozzák. A molekuláris genetikai vizsgálatok alapján több altípusuk ismert. Spektrum betegségnek is tekintik a klinikailag, fenotípusukban egymást átfedő kórállapotok miatt (pl. infantilis neuroaxonalis dystrophia, mitokondriális membrán fehérje-asszociált neurodegeneráció stb.).

A leggyakrabban előforduló szubtypus a PKAN. Incidenciája 1-3/millió (Gregory és mtsai, 2009). Autoszomális recesszív módon öröklődik. Betegünk a klasszikus formába tartozott, vagyis a tünetek már az óvodás korban kezdődtek és gyors progressziót mutattak. A dystonia, dysarthria, rigiditás a betegek 98 %-ában, retinopathia 68 %-ukban jelentkezik (Hayflick és mtsai, 2003c). A bazális ganglionokban való vas-felhalmozódás oka máig sem teljesen világos, ugyanis a liquorban vagy a szérumban normális a vas, a ferritin, a transferrin és a cöruoplazmin szint is (Ács és mtsai, 2016). Ugyanakkor például haemochromatosisban az agy vastartalma nem emelkedik meg. A PKAN kezelése máig sem megoldott, kelátképzők adása nem vált be (pl. deferipron). Tüneti kezelés szükséges a dystonia, a parkinsonismus tüneteinek csökkentésére.

Farmakoterápiára nem reagáló status dystonicus, illetve Hallervorden-Spatz-betegség kezelésére korábban próbálkoztak intrathecalis baclofen adásával, pallidotomiával és thalamotomiával, mi a pallido-thalamotomiát választottuk 2001-ben (Kyriagis és mtsai, 2004; Justesen és mtsai, 1999; Tsukamoto és mtsai, 1992). A műtét után betegünk fájdalmas dystoniás statusa megszűnt és a hátralévő éveiben jelentős életminőség javulás következett be. Ma már az ablatív módszer helyett valószínűleg a hazánkban is elérhető mélyagyi stimulációt választanánk, habár ezen beavatkozás sem hoz átütő eredményt ebben a kórképben. De Vloo és mtsai (2019) nemzetközi kollaborációban végzett metaanalízisükben 28 közlemény összesen 99 PKAN-betegét vizsgálták. Klasszikus PKAN esetén a globus pallidus internus mélyagyi stimulációja mindössze a betegek harmadában eredményezte a

dystonia 30 %-os javulását. Úgy tűnik, hogy a mélyagyi stimuláció inkább a serdülőkben és felnőttekben, valamint az atípusos formájú PKAN esetén lehet inkább hatásos eljárás.

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)

Az autoimmun encephalitisekről

A *klasszikus paraneoplasziás encephalitisek* főleg felnőttekben fordulnak elő és mindig összefüggésbe hozhatók valamilyen daganatos betegséggel (pl. tüdő-, petefészek- vagy heretumor). Az immunreakció az *intracellulárisan* elhelyezkedő antigének ellen irányul és onkoneurális antitestek jelezhetik a tumor jelenlétét. Ezzel ellentétben az ún. *autoimmun encephalitisek* inkább a gyermekek és fiatal nők betegségei és nem minden esetben mutatható ki malignus daganat az érintett páciens szervezetében. Legfőbb és a kezelési szempontból legfontosabb jellemzője, hogy az autoantitestek a neuronális *sejtfelszíni* receptor vagy szinaptikus fehérje ellen képződnek, és ezért onnan plazmaferezissel, immunszuppresszív kezeléssel eltávolíthatók.

Anti-NMDAR-encephalitis

Az autoimmun encephalitisek közül a legismertebb az anti-N-metil-D-aszpartát-receptor- (NMDAR) encephalitis, de növekszik az anti-LGI1, anti-Caspr2-asszociált, anti-AMPA, anti-Gaba-A és Gaba-B receptor encephalitisek száma is. Az anti-IgLON5 és antiGlyR encephalopathiák, valamint az anti-DPPX, anti-mGluR1,2 és 5, anti-Neurexin 3-alfa autoimmun encephalitisekről is több esetközlés olvasható (Cellucci és mtsai, 2020).

Epidemiológiai adatok

Mai ismereteink szerint az anti-NMDAR-encephalitis a leggyakoribb az autoimmun eredetű agyvelőgyulladások között (Böröcz és mtsai, 2018; Hayden és mtsai, 2019). Pontos incidenciája még ma sem ismert, Dalmau és mtsai (2019) 1:1,5 millió értékre becsülik. A CHANCE Kutatócsoport gyermekpopulációban vizsgálta az autoimmun encephalitisek incidenciáját és 1,54:1 millió gyermek értéket állapított meg; a legtöbb betegnek NMDAR-encephalitis volt (de Bruijn és mtsai, 2020). A Kaliforniai Encephalitis Projekt adatai szerint az NMDAR-encephalitis gyakorisága gyermekkorban meghaladja a vírusos eredetű agyvelőgyulladások számát (Gable és mtsai, 2012). Az igazolt esetek száma évről-évre

növekszik, a korábban nem ismert etiológiájú encephalitisek egy részéért is felelős lehet. Granerod és mtsai (2010) az akut disszeminált encephalomyelitis után a második leggyakoribb immunmediált központi idegrendszeri kórképnek tartják.

Az anti-NMDAR-encephalitist Joseph Dalmau munkacsoportja írta le először (Vitaliani és mtsai, 2005). Négy fiatal nőbetegben pszichiátriai tüneteket, ovarialis teratomát diagnosztizáltak és az NMDA-receptor elleni antitestek szintjének emelkedését észlelték.

Az anti-NMDAR-encephalitis elsősorban a nőnemű populációt érinti, a betegek többsége gyermekkorú, vagy 20-30 éves fiatal nő (Florance-Ryan és Dalmau 2010; Dalmau és Graus 2018). A legfiatalabb diagnosztizált beteg 8 hónapos volt (Armangue és mtsai, 2013).

14 évesnél fiatalabb lányok 9 %-ában, míg a 18 évesnél idősebb nők felében mutatható ki egy- vagy kétoldali ovarium teratoma (Titulaer és mtsai, 2013). A spanyol anti-NMDAR-encephalitis munkacsoport 20 gyermekkorú (8 hónap-8 év) páciense közül mindössze kettőnek volt ovarialis teratomája (Armangue és mtsai, 2013).

Férfiakban ritkán fordul elő a kórkép és ritkán igazolható tumor, ha igen, akkor ez elsősorban csírasejtes daganat.

Etiológia

Virális etiológia feltételezhető, de nem egyértelműen bizonyított, kivéve a herpes simplex vírus esetében (HSV). HSV által okozott agyvelőgyulladással párhuzamosan vagy közvetlenül a lezajlását követően, autoimmun encephalitis tünetei kezdődhetnek: megváltozik a gyermek magatartása, befolyásolt lesz a tudatállapota, és túlmozgások, főleg choreoathetosis vagy orofaciális dyskinesisek jelentkeznek. Herpes simplex vírus okozta encephalitis betegek 27 %-ában alakult ki autoimmun encephalitis, a betegek többségében az NMDAR elleni antitestek voltak kimutathatók a liquorban (Armangue és mtsai, 2018).

Klinikai tünetek

A klinikai tüneteket néhány nappal megelőzően gyakran szerepel az anamnézisben valamilyen vírusinfekció, fejfájás, láz, hányinger, hányás. Néhány héttel később kezdődnek a neurológiai és/vagy pszichiátriai tünetek (gyermekkorban dominálónan inkább neurológiai). A pszichiátriai jellegű tünetek (agitált és/vagy bizarr viselkedés, hallucinációk, dezorganizált gondolkodás, szorongás, memóriazavarok) miatt nem ritka, hogy a betegek

először pszichiátriai osztályokra kerülnek felvételre. Gyermekkorúakban epilepsziás roham lehet a prezentációs tünet. Különböző túlmozgások és ezek kombinációi is jelentkezhetnek ugyanazon betegen: orofacialis dyskinesisek, choreoathetoid és sztereotip mozgások, ataxia, dystonia, végtagi vagy arc myorhythmia, katatónia (Baizabal-Carvallo és mtsai, 2013). A beteg tudata folyamatosan romlik, stupor, akár kóma is kialakulhat. Az autonóm zavarok közül a hyperthermia, a pulzus és a vérnyomás értékek fluktuálása jellemző, akár gépi lélegeztetést is szükségessé tevő hypoventilatio léphet fel. A kezdetben észlelt dysarthria mutismussá alakulhat.

Diagnosztikai vizsgálatok

A *liquorban* lymphocytás pleiocytosis, enyhén emelkedett fehérjetartalom észlelhető és gyakori az oligoclonalis gammopathia.

EEG: gyakran látunk lassú, dezorganizált tevékenységet. A koraszülöttek EEG-felvételén megfigyelhető extrém delta-kefe hullámokat felnőttekben írták le, klinikai jelentősége nem ismert (Schmitt és mtsai, 2012).

Koponya MRI: nem jellemző, a betegek egy részében FLAIR (fluid- attenuated inversion recovery) vizsgálattal hiperintenzitás látható corticalisan vagy subcorticalisan.

A diagnózist megerősíti a *szérumban és a liquorban* kimutatott IgG *antitest* az NMDA-receptor GluN1/NR1 subunitján. A szérumból való antitest kimutatás álpozitív vagy álnegatív eredményeket adhat. A liquorban mért titer értéke jól korrelál a klinikai állapot változásával, javulással vagy romlással (Dalmau és mtsai, 2008; 2011).

A **differenciáldiagnosztikai** gondolkodásban értelemszerűen felmerül - a láz, fejfájás, magatartásváltozás, konvulziók alapján - a virális encephalitis lehetősége. A pszichiátriai tünetek miatt gyakran valamilyen pszichiátriai betegséget állapítanak meg és a megkezdett antipszichotikus gyógyszeres kezelés mellékhatásaiként értelmezett tünetek is késleltethetik a helyes diagnózis felállítását. Alapvető a tumorkeresés és az egyéb ellenanyagok által mediált limbikus encephalitisek elkülönítése.

Kezelés

A betegek kezelésére ma sincsenek egyértelmű ajánlások, az intravénásan adott szteroid, immunglobulin és plazmaferezis az elsőként választandó eljárások (Suppiej és mtsai, 2016). Amennyiben nincs javulás, a második vonalban rituximab, ciklofoszfamid adása jön szóba. Tumor bizonyítása esetén az első lépés a daganat eltávolítása.

A kezelés eredményességéről Dalmau munkacsoportja közölte a legnagyobb betegszámú adatokat (Titulaer és mtsai, 2013). Ötszázhetvenhét beteg (8 hónapos-85 éves) 53 %-ánál láttak javulást a tumor eltávolítása után és a megkezdett első vonalbeli gyógyszeres kezelés mellett. A korán felállított diagnózis, a korán elkezdett kezelés, az intenzív osztályos ápolás szükségességének a hiánya jó prognózisra utalnak.

A gyógyulás hetekig-hónapokig tarthat. A tünetek jellemzően fordított sorrendben tűnnek el, mint ahogyan megjelentek. Először a comatosus állapot szűnik meg és rendeződnek az autonóm funkciók, megszűnnek a dyskinesisek, a dysarthria. Legkésőbb a szociális magatartás és a végrehajtó funkciók rendeződnek.

A betegek utókezelését illetően sincsenek egyértelmű ajánlások. Kezdetben szükségesnek látszott a relapszus esélyének viszonylag magas rizikója miatt a folyamatos immunszupresszió, ma már ezt nem tartják indokoltnak (Hollódy és mtsai, 2011).

Prognózis

A betegek háromnegyede teljesen meggyógyul vagy enyhe szövődmények maradnak. A betegség lezajlása után a kognitív teljesítmény csökkenése huzamos ideig fennmaradhat (de Bruijn és mtsai, 2018).

A Magyarországon elsőként közölt 15 éves anti-NMDAR-encephalitiszes beteg kórtörténete

A Magyarországon megjelent első esetközlésben 15 éves lány anti-NMDAR-encephalitisének részletes kórtörténeti leírását adtuk meg. A kórtörténet típusos volt, egy hónappal korábban lezajlott vírusinfekció után fejfájás, ismétlődő konvulziók, akusztikus hallucinációk, magatartásváltozás, kifejezett agitáltság szerepelt az anamnézisben. A PTE Gyermekklinikájára történő felvétele másnapján láz, orofaciolingualis dyskinesisek,

dysarthria, a tudat fokozatos romlása, később akinetikus mutismus lépett fel. Liquor, EEG és koponya MRI-lelete mérsékelt eltéréseket mutatott. Tumorkutatás negatív eredményt adott. A szérum és a liquor laboratóriumi vizsgálatára 2011-ben Magyarországon még nem volt lehetőség, a meghatározás az Angela Vincent professzor által vezetett Oxford Radcliffe Kórház laboratóriumában történt magánszervezéssel. Az NMDAR-antitest erősen pozitív volt mind a szérumban, mind a liquorban.

Szteroidkezelés javulást nem eredményezett. Hét alkalommal történt plazmaferezis, amely mellett állapota fokozatosan javult. A 39. ápolási napon tudtuk otthonába bocsátani. A konvulziók miatt beállított antiepileptikum adását fokozatosan elhagytuk. A javasolt krónikus immunmoduláló kezelésbe a család nem egyezett bele.

Kilenc évvel az anti-NMDAR-encephalitis lezajlása után a most 25 éves nőbeteg egészségi állapota jó, tumor a rendszeres ellenőrző vizsgálatokkal nem igazolható. Átmenetileg észlelt memória- és figyelmi zavarai eltűntek, maradványtünet nélkül gyógyult.

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)

Öt évvel később egy 17 éves droghasználó fiúbetegünk anti-NMDAR-encephalitiséről számoltunk be.

Anamnézis

A különben egészséges fiatal bizonytalan koponyatraumát követően került felvételre a PTE Gyermekklinikájára, tudata zavart volt, a történetekre nem emlékezett. Koponya CT-vizsgálata nem mutatott sem törést, sem vérzést. A klinikai felvétel után generalizált tónusos-clonusos rohama zajlott le, mely miatt intravénásan benzodiazepint kapott. A vizelet toxikológiai vizsgálata cannabinoidok és benzodiazepin jelenlétét igazolta. Az előbbihez hasonló második konvulziója után magatartása jelentősen megváltozott, vizuális és akusztikus hallucinációi kezdődtek, viselkedése agresszívvé vált, stupor, katótonia, mutismus alakult ki. Tudata romlott, görcsei ismétlődtek.

Diagnosztikai vizsgálatok

EEG-vizsgálata diffúz lassulást mutatott. Koponya MR-vizsgálat nem jelzett kórosat. Liquorában oligoclonalis gammopathia és az NMDAR elleni antitestek jelenléte volt igazolható. Tumorkutatás negatív eredményt adott.

Kezelés

Szteroid adására javulást nem figyeltünk meg, ezért plazmaferezist indítottunk. Öt alkalom után állapota javulni kezdett, a kóros tünetek eltűntek. Risperidon és clonazepam kombinált terápia mellett panaszmentes volt. 2 hónap ápolás után emittáltuk klinikánkról.

A szintetikus drogfogyasztás újbóli elkezdése és az antipszichotikus kezelés önkényes abbahagyása után újból konvulziói kezdődtek. Az orvosi utasításokat nem tartotta be, vizsgálatokba nem egyezett bele, gondozásra nem járt.

Megbeszélés

Feltételezésünk szerint az NMDAR-encephalitis kialakulásában a tizenhét éves fiú szintetikus szerhasználata oki szerepet játszhatott. Hipotézisünket alátámasztja az a tény, hogy a klinikai tartózkodás ideje alatti kényszerű, hosszabb droghasználati szünet után a beteget tünetmentesen tudtuk emittálni, viszont amikor otthonában az antipszichotikus gyógyszeres kezelést önkényesen abbahagyta és újból elkezdte a cannabis használatát, újra kezdődtek epilepsziás rohamai és újra megjelentek a pszichiátriai tünetei is. Sajnos az ismételt vérvételbe és lumbálpunkcióba való beleegyezés hiánya miatt nem tudjuk megmondani, hogyan változott az NMDAR elleni antitest titere, de a klinikai tünetek alapján feltételezzük, hogy ismét pozitív eredményt kaptunk volna.

A kannabinoid- (CB) receptorok az egész testben megtalálhatók. A CB1-receptorok főleg a központi és perifériás idegrendszer idegsejtjein helyezkednek el, míg a CB2-receptorok elsősorban az immunsejtekben találhatók. A kannabinoidok nem csak a periférián, de az agyban is modulálni képesek az immunreakciókat (Tanasescu és Constantinescu 2010; Nichols és Kaplan 2020; Almogi-Hazan és Or 2020; Cristino és mtsai, 2020).

A kórtörténet alapján felvetettük, hogy betegünk autoimmun encephalitisének kialakulásában szerepet játszhatott a szintetikus szerhasználat, a kannabinoid-receptorok túlzott mértékű stimulálása vagy a molekuláris mimikri mechanizmusa révén.

8. VÁLASZOK A CÉLKITŰZÉSEK BEN 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 munkacsoportához kapcsolódva az addig összegyűjtött adatokat harmonizáltam a nemzetköziekkel (azonos kérdőív, CP döntési fa alkalmazása, CP szubtypusok, 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.

A JRC-SCPE adatbázisának felhasználásával, nemzetközi, több központú vizsgálattal először tudtuk kimutatni a CP prevalenciájának csökkenését az 1980-2003 évek között Európában. Mind a mérsékelten 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 posztneonatólis CP prevalenciájában, mind a CP súlyosságában statisztikailag szignifikáns mértékű csökkenő tendenciát figyeltünk meg. Megállapítottuk, hogy a központi idegrendszeri fertőzések után bekövetkező posztneonatólis CP prevalenciájának statisztikailag szignifikáns mértékű 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 előidézték és ezen bántalmazott gyermekek esetében nem csak a mozgássérülésük, de a társuló tüneteik is súlyosabbak, mint a véletlen balesetek után. A szív- vagy egyéb (pl. idegsebészeti) műtétek után bekövetkező posztneonatólis CP a betegek 10 %-ában fordult elő. **(3.5. fejezet)**

3. A szimptomás congenitalis cytomegalovírus (cCMV) fertőzésen 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 statuszt 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 rezonanciás 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 szürkeállományi léziókat találtunk a leggyakrabban. Tudomásunk szerint elsőként vizsgáltuk Magyarországon a CP lehetséges okait a beteg gyermek perinatális anamnézisének, klinikai adatainak és a koponya mágneses rezonancia vizsgálatának függvényében. **(3.8. fejezet)**

West-szindrómás betegek 63 %-a cerebrális pareticus és 89 %-ukban igazoltunk valamilyen cerebrális 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. Tudomásunk szerint ez az első olyan, West-szindrómásokat vizsgáló tanulmány, melyben a betegeket a motoros statusuk szerint (van-e cerebralis paresisük vagy nincs) csoportosítva hasonlították össze. A CP-s betegek anamnézisében szereplő West-szindróma még kedvezőtlenebb prognózist valószínűsít a kognitív funkciókat és a járóképességet tekintve. **(3.9. fejezet)**

5. Megállapítottuk, hogy egy CP-s beteg ellátása 18 éves korig 73 millió forintba (kb. 251 ezer euró) kerül hazánkban. 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 terhesség gondozás további javításával, a koraszülés rizikófaktorainak lehetőségek szerinti minimalizálásával kísérrelhetjük meg a CP prevalenciájának csökkentését. **(3.10. fejezet)**
6. Tudomásunk szerint Magyarországon elsőnek közöltük egy nagyon ritka betegségtársulást, a perifériás eredetű plexus brachialis lézió és a központi idegrendszeri eredetű cerebralis 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 csecsemőkori 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 betegeink egyharmadánál, több mint két évig tartó kezelés után pedig kétharmadánál okozott látótérszűkületet. Alacsony dóziszú 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 egyéneknél fokozottan ellenőrizendő a kognitív funkció. Tudomásunk szerint először közöltük QEEG-vizsgálatok segítségével a lamotrigin potenciálisan 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 vizsgálok, 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 előidézett 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 vigabatrin 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 vigabatrin kezelés időtartamát általában 6 hónapra és a legalacsonyabb, de még effektív vigabatrin 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 lamotrigin 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 lézió és cerebralis paresis), valamint két ritka kórkép (pantotenát-kináz-asszociált neurodegeneráció és anti-N-metil-D-aszpartát-receptor-encephalitis) diagnosztikáját és sikeres kezelését ismertettük.

10. IRODALOM

Ács P, Molnár MJ, Klivényi P. és mtsai. Genetikailag meghatározott, agyi vasfelhalmozódással és neurodegenerációval járó kórképek. [Genetically determined diseases associated with pathological brain iron accumulation and neurodegeneration] *Clinical Neuroscience, Ideggyógyászati Szemle* 2016;69:157–166.

Ádány R. TÁMOP 4.2.5 Pályázat könyvei. 2011. Megelőző orvostan és népegészségtan. https://regi.tankonyvtar.hu/hu/tartalom/tamop425/0019_1A_Megelozo_orvostan_es_nepegeszegtan/ch01s04.html

Aldenkamp AP, Arends J, Bootsma HP. Randomized double-blind parallel-group study comparing cognitive effects of a low-dose lamotrigine with valproate and placebo in healthy volunteers. *Epilepsia*. 2002;43(1):19-26. doi: 10.1046/j.1528-1157.2002.29201.x. *Clinical Trial*.

Ali A, Yalçın R, Ünlüer-Gümüştas A. Cranial MR characteristics of Cerebral Palsy cases and correlation of findings with clinical results. *Turk J Pediatr*. 2019;61(4):525-537. doi: 10.24953/turkjped.2019.04.009.

Almogi-Hazan O, Or R. Cannabis, the Endocannabinoid System and Immunity-the Journey from the Bedside to the Bench and Back. *Int J Mol Sci*. 2020;21(12):E4448. doi: 10.3390/ijms21124448.

Andersen GL, Irgens LM, Haagaas I, et al. Cerebral palsy in Norway: prevalence, subtypes and severity. *Eur J Paediatr Neurol* 2008;12:4-13.

Andersen GL, Romundstad P, De La Cruz J et al. Cerebral palsy among children born moderately preterm or at moderately low birthweight between 1980 and 1998: a European register-based study. *Dev Med Child Neurol*. 2011;53(10):913-9. doi: 10.1111/j.1469-8749.2011.04079.x.

Armangue T, Spatola M, Vlasea A et al. and Spanish Herpes Simplex Encephalitis Study Group. Frequency, symptoms, risk factors, and outcomes of autoimmune encephalitis after herpes simplex encephalitis: a prospective observational study and retrospective analysis. *Lancet Neurol*. 2018;17(9):760.

Armangue T, Titulaer MJ, Málaga I. and the Spanish Anti-N-methyl-D-Aspartate Receptor (NMDAR) Encephalitis Work Group. Pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis-clinical analysis and novel findings in a series of 20 patients. *J Pediatr*. 2013;162(4):850-856.e2.

Armentrout DC, Caple J. The jittery newborn. *J Pediatr Health Care*. 2001;15(3):147-149.

Ashwal S, Russman BS, Blasco PA et Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology; Practice Committee of the Child Neurology Society. Practice parameter: diagnostic assessment of the child with cerebral palsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2004;62(6):851-63.

Baizabal-Carvalho JF, Stocco A, Muscal E. et al. The spectrum of movement disorders in children with anti-NMDA receptor encephalitis. *Mov Disord.* 2013;28(4):543-7.

Barta H, Terebessy T, Vágó I, Dobi M, Simai A, Andorka C, Hevér D, **Szabó M**. A cerebriális paresis előfordulása és a betegdokumentáció minőségi vizsgálata a Semmelweis Egyetem klinikáin. *Orv Hetil.* 2020;161(21):873-880. doi: 10.1556/650.2020.31722.

Bax MC. Terminology and classification of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 1964;6:295-7. doi: 10.1111/j.1469-8749.1964.tb10791.x.

Bax M, Goldstein M, Rosenbaum P et al; Executive Committee for the Definition of Cerebral Palsy. Proposed definition and classification of cerebral palsy, April 2005. *Dev Med Child Neurol.* 2005;47(8):571-6.

Bax M, Tydeman C, Flodmark O. Clinical and MRI correlates of cerebral palsy: the European Cerebral Palsy Study. *JAMA* 2006;296:1602-1608.

Benini R, Dagenais L, Shevell MI et Quebec Cerebral Palsy Registry Consortium. Normal imaging in patients with cerebral palsy: what does it tell us? *J Pediatr.* 2013;162(2):369-74.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.07.044.

Bhushan V, Paneth N, Kiely JL. Impact of improved survival of very low birth weight infants on recent secular trends in the prevalence of cerebral palsy. *Pediatrics* 1993;91, 1094–1100.

Birch E, Petrig B. FPL and VEP measures of fusion, stereopsis and stereoacuity in normal infants. *Vision Res.* 1996;36(9):1321-7. doi: 10.1016/0042-6989(95)00183-2.

Blair E, Watson L, O'Kearney E. et al Australian Cerebral Palsy Register Group. Comparing risks of cerebral palsy in births between Australian Indigenous and non-Indigenous mothers. *Dev Med Child Neurol.* 2016;58 Suppl 2:36-42. doi: 10.1111/dmcn.13005.

Boerma T, Ronsmans C, Melesse DY, et al. Global epidemiology of use of and disparities in caesarean sections. *Lancet* 2018;392:1341-1348.

Bonanni E, Galli R, Gori S. Neurophysiological evaluation of vigilance in epileptic patients on monotherapy with lamotrigine. *Clin Neurophysiol.* 2001;112(6):1018-22. doi: 10.1016/s1388-2457(01)00537-5.

Bosworth RG, Dobkins KR. Chromatic and luminance contrast sensitivity in fullterm and preterm infants. *J Vis.* 2009;9(13):15.1-16. doi: 10.1167/9.13.15.

Böröcz K, Hayden Z, Mészáros V. et al. Az autoimmun encephalitiszek laboratóriumi vizsgálati lehetőségei. *Orv Hetil.* 2018;159(3):107-112. doi: 10.1556/650.2018.30951.

Braddick O, Atkinson J, Julesz B. et al. Cortical binocularity in infants. *Nature.* 1980;288(5789):363-5. doi: 10.1038/288363a0.

Braga LW, Borigato EV, Speck-Martins CE et al. Apolipoprotein E genotype and cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2010;52(7):666-71. doi: 10.1111/j.1469-8749.2009.03465.x.

Cans C, Dolk H, Platt MJ. et al. SCPE Collaborative Group. Recommendations from the SCPE collaborative group for defining and classifying cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol Suppl.* 2007;109:35-8. doi: 10.1111/j.1469-8749.2007.tb12626.x.

Cans C, McManus V, Crowley M et al Surveillance of Cerebral Palsy in Europe Collaborative Group: Cerebral palsy of post-neonatal origin: characteristics and risk factors. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2004;18(3):214-20.

Caraballo RH, Capovilla G, Vigevano F et al. The spectrum of benign myoclonus of early infancy: Clinical and neurophysiologic features in 102 patients. *Epilepsia.* 2009, 50(5):1176-83.

Carmo KB, Barr P. Drug treatment of neonatal seizures by neonatologists and paediatric neurologists. *J Paediatr Child Health.* 2005;41(7):313-6. doi: 10.1111/j.1440-1754.2005.00638.x.

Carlsson M, Hagberg G, Olsson I. Clinical and aetiological aspects of epilepsy in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2003;45:371-376.

Cellucci T, Van Mater H, Graus F. et al. Clinical approach to the diagnosis of autoimmune encephalitis in the pediatric patient. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020;7(2):e663. doi: 10.1212/NXI.0000000000000663.

Chiron C, Dulac O. Analysis of vigabatrin treatment causing visual field defects in infantile spasms. *Dev Med Child Neurol* 2015;57(1):9-10

Christensen D, Van Naarden Braun K, Doernberg NS et al. Prevalence of cerebral palsy, co-occurring autism spectrum disorders, and motor functioning - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, USA, 2008. *Dev Med Child Neurol.* 2014;56(1):59-65. doi: 10.1111/dmcn.12268.

Clemens B, Szigeti G, Barta Z. EEG frequency profiles of idiopathic generalised epilepsy syndromes. *Epilepsy Res.* 2000;42(2-3):105-15. doi: 10.1016/s0920-1211(00)00167-4.

Clemens B, Ménes A, Nagy Z. Objective assessment of neurotoxicity while shifting from carbamazepine to oxcarbazepine. *Acta Neurol Scand.* 2004;109(5):324-9. doi: 10.1046/j.1600-0404.2003.00234.x.

Clemens B, Puskás S. A hagyományos EEG új feladatai. *Ideggyogy Sz.* 2020;73(3-4):99-110. doi: 10.18071/isz.73.0099.

Collins MP, Lorenz JM, Jetton JR et al. Hypocapnia and other ventilation-related risk factors for cerebral palsy in low birth weight infants. *Pediatr Res.* 2001;50(6):712-9.

Collins M, Young M. Benign neonatal shudders, shivers, jitteriness, or tremors: early signs of vitamin D deficiency. *Pediatrics.* 2017;140(2): e20160719.

Conway M, Cubbidge RP, Hosking SL. Visual field severity indices demonstrate dose-dependent visual loss from vigabatrin therapy. *Epilepsia.* 2008;49(1):108-16. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01249.x.

- Cramer JA**, Hammer AE, Kustra RP. Improved mood states with lamotrigine in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2004;5(5):702-7. doi:10.1016/j.yebeh.2004.07.005.PMID: 15380122
- Crisham Janik MD**, Newman TB, Cheng YW et al. Maternal diagnosis of obesity and risk of cerebral palsy in the child. *J Pediatr.* 2013;163(5):1307-12. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.06.062.
- Cristino L**, Bisogno T, Di Marzo V. Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders. *Nature Reviews Neurology*, 2020;16,9–29.
- Dalmau J**, Armangué T, Planagumà J. et al. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *Lancet Neurol.* 2019;18(11):1045-1057
- Dalmau J**, Graus F. Antibody-Mediated Encephalitis. *N Engl J Med.* 2018;378(9):840.
- Dalmau J**, Lancaster E, Martinez-Hernandez E. et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol.* 2011;10(1):63.
- Dalmau J**, Gleichman AJ, Hughes EG. et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol.* 2008;7(12):1091-1098. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70224-2
- Dan B**, Mayston M, Paneth N, Rosenbloom L.: *Cerebral palsy: Science and Clinical practice.* Clinics in Developmental Medicine. London, Mac Keith Press, 2014.
- de Bruijn MAAM**, Bruijstens AL, Bastiaansen AEM. et al. and CHANCE Study Group. Pediatric autoimmune encephalitis: Recognition and diagnosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020;7(3):e682. doi: 10.1212/NXI.0000000000000682.
- de Bruijn MAAM**, Aarsen FK, van Oosterhout MP. et al. and CHANCE Study Group. Long-term neuropsychological outcome following pediatric anti-NMDAR encephalitis. *Neurology.* 2018;90(22):e1997.
- Delobel-Ayoub M**, Klapouszczak D, van Bakel MME et al. Prevalence and characteristics of autism spectrum disorders in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2017;59(7):738-742. doi: 10.1111/dmcn.13436.
- De Vloot P**, Lee DJ, Dallapiazza RF és mtsai. Deep brain stimulation for pantothenate kinase-associated neurodegeneration: A meta-analysis. *Movement Disorders.* 2019;34(2):264-273. doi: 10.1002/mds.27563
- Dolk H**, Pattenden S, Bonellie S et al. Socio-economic inequalities in cerebral palsy prevalence in the United Kingdom: a register-based study. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2010;24(2):149-55. doi: 10.1111/j.1365-3016.2009.01083.x.
- Dömötör J**, Clemens B, Puskás S. et al. Decrease of global current source density predicts successful treatment in absence and juvenile myoclonic epilepsies. *Epilepsy Res.* 2017;133:1-5. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2017.03.006.

- Eke T**, Talbot JF, Lawden MC. Severe persistent visual field constriction associated with vigabatrin BMJ 1997;314:180–1
- Elterman RD**, Shields WD, Mansfield KA, Nakagawa J; US Infantile Spasms Vigabatrin Study Group. Randomized trial of vigabatrin in patients with infantile spasms. *Neurology*. 2001;57(8):1416-21. doi: 10.1212/wnl.57.8.1416.
- Facini C**, Spagnoli C, Pisani F. Epileptic and non-epileptic paroxysmal motor phenomena in newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016; 29(22):3652-9.
- Fahey MC**, MacLennan AH, Kretzschmar D et al. The genetic basis of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2017;59(5):462-469. doi: 10.1111/dmcn.13363.
- Fejes M**, Varga B, **Hollódy K**. A cerebralis paresis epidemiológiája, költségei és közgazdasági hatásai Magyarországon. *Clinical Neuroscience, Ideggyógyászati Szemle*. 2019;72(3-4):115-122.
- Fiori S**, Cioni G, Klingels K et al. Reliability of a novel, semi-quantitative scale for classification of structural brain magnetic resonance imaging in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2014;56(9):839-45. doi: 10.1111/dmcn.12457.
- Florance-Ryan N**, Dalmau J. Update on anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr*. 2010;22(6):739.
- Foad SL**, Mehlman CT, Ying J. The epidemiology of neonatal brachial plexus palsy in the United States. *J Bone Joint Surg Am*. 2008;90(6):1258-64. doi: 10.2106/JBJS.G.00853.
- Forthun I**, Strandberg-Larsen K, Wilcox AJ et al. Parental socioeconomic status and risk of cerebral palsy in the child: evidence from two Nordic population-based cohorts. *Int J Epidemiol*. 2018;47(4):1298-1306. doi: 10.1093/ije/dyy139.
- Frost JD Jr**, Hrachovy RA, Glaze DG et al. Alpha rhythm slowing during initiation of carbamazepine therapy: implications for future cognitive performance. *J Clin Neurophysiol* 1995;12(1):57-63.
- Gable MS**, Sheriff H, Dalmau J et al. The Frequency of Autoimmune N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis Surpasses That of Individual Viral Etiologies in Young Individuals Enrolled in the California Encephalitis Project. *Clin Infect Dis* 2012;54(7):899-904. doi: 10.1093/cid/cir1038.
- Gaily E**, Jonsson H, Lappi M. Visual fields at school-age in children treated with vigabatrin in infancy. *Epilepsia*. 2009;50(2):206-16. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01961.x.
- Garzuly F**. A Hallervorden-Spatz-eponimától a molekuláris nevezéktanig. [From the Hallervorden-Spatz eponym to the molecular terminology]. *Orv Hetil*. 2017;158(43):1723-1727. doi: 10.1556/650.2017.30875.
- Gibbs JW**, Zhang YF, Ahmed HS. et al. Anticonvulsant actions of lamotrigine on spontaneous thalamocortical rhythms. *Epilepsia*. 2002;43(4):342-9. doi: 10.1046/j.1528-1157.2002.34500.x.

Gloor P, Avolil M, Kostopoulos G. Thalamo-cortical relationships in generalized epilepsy with bilaterally synchronous spike-and-wave discharge. In: Avoli M, Gloor P, Kostopoulos G, Naquet R. editors. Generalized epilepsy. Neurobiological approaches. Boston: Birkhauser; 1990. p. 190-212.

Granerod J, Ambrose HE, Davies NW. et al and UK Health Protection Agency. Aetiology of Encephalitis Study Group. *Lancet Infect Dis.* 2010;10(12):835-44. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70222-X.

Gregory A, Polster BJ, Hayflick SJ. Clinical and genetic delineation of neurodegeneration with brain iron accumulation. *J. Med. Genet.* 2009;46(2):73-80

Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F et al. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacology*, 2011;21:718-779.

Hadjipanayis A, Hadjichristodoulou C, Youroukos S. Epilepsy in patients with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1997;39:659-663.

Harini C, Sharda S, Bergin AM, et al. Detailed Magnetic Resonance Imaging (MRI) Analysis in Infantile Spasms. *J Child Neurol* 2018;33:405-412.

Hayden Z, Böröcz K, Csizmadia Z. Single-center study of autoimmune encephalitis-related autoantibody testing in Hungary. *Brain Behav.* 2019;9(12):e01454. doi: 10.1002/brb3.1454.

Hayflick SJ. Unraveling the Hallervorden-Spatz syndrome: pantothenate kinase-associated neurodegeneration is the name. *Curr Opin Pediatr.* 2003a;15(6):572-7. doi: 10.1097/00008480-200312000-00005.

Hayflick SJ. Pantothenate kinase-associated neurodegeneration (formerly Hallervorden-Spatz syndrome). *J Neurol Sci.* 2003b;207(1-2):106-7. doi: 10.1016/s0022-510x(02)00433-1.

Hayflick SJ, Westaway SK, Levinson B et al. Genetic, clinical, and radiographic delineation of Hallervorden-Spatz syndrome. *N Engl J Med.* 2003c;348(1):33-40. doi: 10.1056/NEJMoa020817.

Himmelmann K, Uvebrant P. The panorama of cerebral palsy in Sweden part XII shows that patterns changed in the birth years 2007–2010. *Acta Paediatr.* 2018;107:462-468.

Himmelmann K, Horber V, **Hollody K**, Krägeloh-Mann I; SCPE Working Group. MRI classification system (MRICS) for children with cerebral palsy: development, reliability, and recommendations. *Dev Med Child Neurol.* 2017, 59(1):57-64.

Himmelmann K, Uvebrant P. The panorama of cerebral palsy in Sweden. XI. Changing patterns in the birth-year period 2003–2006. *Acta Paediatr.* 2014;103:618-624.

Himmelmann K, Ahlin K, Jacobsson B et al. Risk factors for cerebral palsy in children born at term. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011a;90(10):1070-81. doi: 10.1111/j.1600-0412.2011.01217.x.

Himmelmann K, Uvebrant P. Function and neuroimaging in cerebral palsy: a population-based study. *Dev Med Child Neurol.* 2011**b**;53(6):516-21. doi: 10.1111/j.1469-8749.2011.03932.x.

Himmelmann K, Hagberg G, Uvebrant P. The changing panorama of cerebral palsy in Sweden. X. Prevalence and origin in the birth-year period 1999-2002. *Acta Paediatr* 2010;99:1337-1343.

Himmelmann K, Beckung E, Hagberg G et al. Gross and fine motor function and accompanying impairments in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2006;48(6):417-23.

Himmelmann K, Hagberg G, Beckung E, et al. The changing panorama of cerebral palsy in Sweden. IX. Prevalence and origin in the birth-year period 1995-1998. *Acta Paediatr.* 2005;94:287-294.

Hogarth P, Kurian MA, Gregory A et al. Consensus Clinical Management Guideline for Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration (PKAN). *Mol Genet Metab.* 2017;120(3):278-287. doi:10.1016/j.ymgme.2016.11.004

Hollódy K, Nádor G. Hallervorden-Spatz-betegség. [Hallervorden-Spatz disease]. *Orv Hetil.* 1997;138(48):3055-3057.

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

Hollung SJ, Vik T, Lydersen S, et al. Decreasing prevalence and severity of cerebral palsy in Norway among children born 1999 to 2010 concomitant with improvements in perinatal health. *Eur J Paediatr Neurol.* 2018;22:814-821.

Holmes GL, Ben-Ari Y. The neurobiology and consequences of epilepsy in the developing brain. *Pediatr Res* 2001;49:320-325.

Iffy L, Varadi V, Jakobovits A. Common intrapartum denominators of shoulder dystocia related birth injuries. *Zentralbl Gynakol.* 1994;116(1):33-7.

Jammoul F, Dégardin J, Pain D et al. Taurine deficiency damages photoreceptors and retinal ganglion cells in vigabatrin-treated neonatal rats. *Mol Cell Neurosci.* 2010;43(4):414-21. doi: 10.1016/j.mcn.2010.01.008.

Jan MM. Shuddering attacks are not related to essential tremor. *J Child Neurol* 2010;25:881-883.

Jeavons PM, Harper JR, Bower BD. Long-term prognosis in infantile spasms: a follow-up report on 112 cases. *Dev Med Child Neurol* 1970;12:413-421.

Julesz B, Kropfl W, Petrig B. Large evoked potentials to dynamic random-dot correlograms and stereograms permit quick determination of stereopsis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1980;77(4):2348-51. doi: 10.1073/pnas.77.4.2348.

- Justesen CR**, Penn RD, Kroin JS. et al. Stereotactic pallidotomy in a child with Hallervorden-Spatz disease. Case report. *J Neurosurg* 1999;90(3):551-554.
- Kälviäinen R**, Nousiainen I, Mäntyjärvi M et al. Vigabatrin, a gabaergic antiepileptic drug, causes concentric visual field defects. *Neurology*. 1999;53(5):922-6. doi: 10.1212/wnl.53.5.922.
- Kancherla V**, Amendah DD, Grosse SD et al. Medical expenditures attributable to cerebral palsy and intellectual disability among Medicaid-enrolled children. *Res Dev Disabil*. 2012;33(3):832-40. doi: 10.1016/j.ridd.2011.12.001.
- Kartal A**. Paroxysmal tonic upgaze in children: three case reports and a review of the literature. *Pediatr Emerg Care*. 2019;35(4):e67-e69. doi: 10.1097/PEC.0000000000001327.
- Kaushik JS**, Patra B, Sharma S, et al. Clinical spectrum and treatment outcome of West Syndrome in children from Northern India. *Seizure* 2013;22:617-621.
- Kinirons P**, Cavalleri GL, Singh R és mtsai. A pharmacogenetic exploration of vigabatrin-induced visual field constriction. *Epilepsy Res*. 2006;70(2-3):144-52. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2006.03.012.
- Kirby RS**, Wingate MS, Van Naarden Braun K et al. Prevalence and functioning of children with cerebral palsy in four areas of the United States in 2006: a report from the Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network. *Res Dev Disabil*. 2011;32(2):462-9. doi: 10.1016/j.ridd.2010.12.042.
- Kirkham FJ**. Recognition and prevention of neurological complications in pediatric cardiac surgery. *Pediatr Cardiol*. 1998;19(4):331-45.
- Korzeniewski SJ**, Birbeck G, DeLano MC et al. A systematic review of neuroimaging for cerebral palsy. *J Child Neurol*. 2008;23(2):216-227. doi: 10.1177/0883073807307983.
- Korzeniewski SJ**. Neuroimaging for cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2009;51(1):3-4. doi: 10.1111/j.1469-8749.2008.03191.x.
- Korzeniewski SJ**, Slaughter J, Lenski M et al. The complex aetiology of cerebral palsy. *Nat Rev Neurol*. 2018;14(9):528-543. doi: 10.1038/s41582-018-0043-6. Review.
- Krägeloh-Mann I**, Horber V. The role of magnetic resonance imaging in elucidating the pathogenesis of cerebral palsy: a systematic review. *Dev Med Child Neurol*. 2007;49(2):144-51. Review.
- Kruse M**, Michelsen SI, Flachs EM et al. Lifetime costs of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2009;51(8):622-8. doi: 10.1111/j.1469-8749.2008.03190.x.
- Kyriagis M**, Grattan-Smith P, Scheinberg A. Status dystonicus and Hallervorden-Spatz disease: treatment with intrathecal baclofen and pallidotomy. *J Paediatr Child Health*. 2004;40(5-6):322-325.
- Lagae L**, Verhelst H, Ceulemans B, et al. Treatment and long term outcome in West syndrome: the clinical reality. A multicentre follow up study. *Seizure* 2010;19:159-164.

Lagerkvist AL, Johansson U, Johansson A. et al. Obstetric brachial plexus palsy: a prospective, population-based study of incidence, recovery, and residual impairment at 18 months of age. *Dev Med Child Neurol.* 2010;52(6):529-34. doi: 10.1111/j.1469-8749.2009.03479.x.

Lammers MW, Hekster YA, Keyser A et al. Neither dosage nor serum levels of antiepileptic drugs are predictive for efficacy and adverse effects. *Pharm World Sci.* 1995;17(6):201-6. doi: 10.1007/BF01870612.

Levy SE, Giarelli E, Lee LC et al. Autism spectrum disorder and co-occurring developmental, psychiatric, and medical conditions among children in multiple populations of the United States. *J Dev Behav Pediatr.* 2010;31(4):267-75. doi: 10.1097/DBP.0b013e3181d5d03b.

Little WJ. On The Influence of Abnormal Parturition, Difficult Labours, Premature Birth, and Asphyxia Neonatorum, on the Mental and Physical Condition of the Child, Especially in Relation to Deformities. *Transactions of the Obstetrical Society of London*, 3:243-344, 1861

Lombroso CT. A prospective study of infantile spasms: clinical and therapeutic correlations. *Epilepsia* 1983;24:135-158.

LúðAvígsson P, Ólafsson E, Sigurðardóttir S, et al. Epidemiologic features of infantile spasms in Iceland. *Epilepsia* 1994;35:802-805.

MacKenzie IZ, Shah M, Lean K. et al. Management of shoulder dystocia: trends in incidence and maternal and neonatal morbidity. *Obstet Gynecol.* 2007;110(5):1059-68. doi: 10.1097/01.AOG.0000287615.35425.5c.

MacLennan AH, Lewis S, Moreno-De-Luca et al. Genetic or Other Causation Should Not Change the Clinical Diagnosis of Cerebral Palsy. *J Child Neurol.* 2019;34(8):472-476. doi: 10.1177/0883073819840449.

Maguire MJ, Hemming K, Wild JM. et al. Prevalence of visual field loss following exposure to vigabatrin therapy: a systematic review. *Epilepsia.* 2010;51(12):2423-31. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02772.x.

Mallants C, Casteels K. Practical approach to childhood masturbation--a review. *Eur J Pediatr.* 2008;167(10):1111-7.

Malone A, Ryan CA, Fitzgerald A, et al. Interobserver agreement in neonatal seizure identification. *Epilepsia* 2009;50:2097-101.

Maurer VO, Rizzi M, Bianchetti MG, Ramelli GP. Benign neonatal sleep myoclonus: a review of the literature. *Pediatrics* 2010; 125(4): e919-24.

McBride MC, Laroia N, Guillet R. Electrographic seizures in neonates correlate with poor neurodevelopmental outcome. *Neurology.* 2000;55(4):506-13. doi: 10.1212/wnl.55.4.506.

Malessy MJ, Pondaag W, Yang LJ. et al. Severe obstetric brachial plexus palsies can be identified at one month of age. *PLoS One.* 2011;6(10):e26193. doi:10.1371/journal.pone.0026193.

Marciani MG, Stanzione P, Mattia D. Lamotrigine add-on therapy in focal epilepsy: electroencephalographic and neuropsychological evaluation. *Clin Neuropharmacol.* 1998;21(1):41-7. PMID: 9579284 Clinical Trial.

Marciani MG, Spanedda F, Mattia D. Neurophysiologic and neuropsychologic profiles of lamotrigine in epilepsy. *Clin Neuropharmacol.* 1999;22(3):159-63. PMID: 10367180 Review.

Markó K, Kiss HJ, Mikó-Baráth E. et al. Contrast independence of dynamic random dot correlogram evoked VEP amplitude. *J Vis.* 2009;9(4):8.1-10. doi: 10.1167/9.4.8.

McCulloch DL, Orbach H, Skarf B. Maturation of the pattern-reversal VEP in human infants: a theoretical framework. *Vision Res.* 1999;39(22):3673-80. doi: 10.1016/s0042-6989(99)00091-7.

McIntyre S, Taitz D, Keogh J et al: A systematic review of risk factors for cerebral palsy in children born at term in developed countries. *Dev Med Child Neurol.* 2013;55(6):499-508. doi: 10.1111/dmcn.12017.

McMichael GL, Gibson CS, Goldwater PN et South Australian Cerebral Palsy Research Group. Association between Apolipoprotein E genotype and cerebral palsy is not confirmed in a Caucasian population. *Hum Genet.* 2008;124(4):411-6. doi: 10.1007/s00439-008-0564-y.

McMichael G, Bainbridge MN, Haan E et al. Whole-exome sequencing points to considerable genetic heterogeneity of cerebral palsy. *Mol Psychiatry.* 2015;20(2):176-82. doi: 10.1038/mp.2014.189.

Mei C, Reilly S, Reddihough D et al. Language outcomes of children with cerebral palsy aged 5 years and 6 years: a population-based study. *Dev Med Child Neurol.* 2016;58(6):605-11. doi: 10.1111/dmcn.12957.

Midgley G, Smithers-Sheedy H, McIntyre S. et al.. Congenital cytomegalovirus prevention, awareness and policy recommendations - a scoping study. *Infect Disord Drug Targets.* 2018 Oct 8. doi: 10.2174/1871526518666181009093725.

Mikó-Baráth E. A vizuális tapasztalat hatása a sztereolátás fejlődésére. PhD- értekezés, PTE, 2014.

Mirabella G, Kjaer PK, Norcia AM. et al. Visual development in very low birth weight infants. *Pediatr Res.* 2006;60(4):435-9. doi: 10.1203/01.pdr.0000238249.44088.2c

Mohammed MS. Shuddering attacks are not related to essential tremor. *J Child Neurol.* 2010; 25(7): 881–83.

Moreno-De-Luca A, Ledbetter DH, Martin CL. Genetic [corrected] insights into the causes and classification of [corrected] cerebral palsies. *Lancet Neurol.* 2012;11(3):283-92. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70287-3.

Motulsky H: Intuitive biostatistics. Oxford University Press 1995. ISBN-13: 978-0195086072

Nagy E, Major A, Farkas N, Hollódy K. Epileptic seizure or not? Proportion of correct judgement based only on a video recording of a paroxysmal event. *Seizure* 2017; 53:26–30.

Nellhaus G. Head circumference from birth to eighteen years. Practical composite international and interracial graphs. *Pediatrics*. 1968;41(1):106-14.

Nelson KB, Ellenberg JH. Antecedents of cerebral palsy. Multivariate analysis of risk. *N Engl J Med*. 1986;315(2):81-6.

Neufeld MY, Kogan E, Chistik V. et al. Comparison of the effects of vigabatrin, lamotrigine, and topiramate on quantitative EEGs in patients with epilepsy. *Clin Neuropharmacol*. 1999;22(2):80-6. doi: 10.1097/00002826-199903000-00003. *Clinical Trial*.

Nichols JM, Kaplan BLF. Cannabis Cannabinoid Res. Immune Responses Regulated by Cannabidiol. 2020;5(1):12-31. doi: 10.1089/can.2018.0073.

Novak I, Morgan C, Adde L.: Early, Accurate Diagnosis and Early Intervention in Cerebral Palsy: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA Pediatr*. 2017, 171(9):897-907.

Novelly RA, Schwartz MM, Mattson RH et al. Behavioral toxicity associated with antiepileptic drugs: concepts and methods of assessment. *Epilepsia*. 1986;27(4):331-40. doi: 10.1111/j.1528-1157.1986.tb03550.x.

Numata Y, Onuma A, Kobayashi Y et al. Brain magnetic resonance imaging and motor and intellectual functioning in 86 patients born at term with spastic diplegia. *Dev Med Child Neurol*. 2013;55(2):167-72. doi: 10.1111/dmcn.12013.

O'Callaghan ME, MacLennan AH, Haan EA et South Australian Cerebral Palsy Research Group. The genomic basis of cerebral palsy: a HuGE systematic literature review. *Hum Genet*. 2009;126(1):149-72. doi: 10.1007/s00439-009-0638-5.c

Odom JV, Bach M, Brigell M et al. *Ophthalmol*. 2010;120(1):111-9. doi: 10.1007/s10633-009-9195-4.

Orivoli S, Facini C, Pisani F. Paroxysmal nonepileptic motor phenomena in newborn. *Brain Dev*. 2015; 37(9):833-9.

Oskoui M, Coutinho F, Dykeman J et al. An update on the prevalence of cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*. 2013;55(6):509-19. doi: 10.1111/dmcn.12080.

Ouvrier R, Billson F. Paroxysmal tonic upgaze of childhood - a review. *Brain Dev*. 2005; 27(3):185-8.

Pakula AT, Van Naarden Braun K, Yeargin-Allsopp M. Cerebral palsy: classification and epidemiology. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2009;20(3):425-52. doi: 10.1016/j.pmr.2009.06.001.

Park MS, Kim SJ, Chung CY et al. Prevalence and lifetime healthcare cost of cerebral palsy in South Korea. *Health Policy*. 2011;100(2-3):234-8. doi: 10.1016/j.healthpol.2010.09.010.

Parker S, Zuckerman B, Bauchner H, et al. Jitteriness in full-term neonates: prevalence and correlates. *Pediatrics* 1990;85:17–23.

Paro-Panjan D, Neubauer D. Benign neonatal sleep myoclonus: experience from the study of 38 infants. *Eur J Paediatr Neurol*. 2008;12(1):14-8.

Paulson A, Vargus-Adams J.: Overview of Four Functional Classification Systems Commonly Used in Cerebral Palsy. *Children*. 2017, 4(4): 30.

Pellock JM, Faught E, Sergott RC. et al. Registry initiated to characterize vision loss associated with vigabatrin therapy. *Epilepsy Behav*. 2011;22(4):710-7. doi: 10.1016/j.yebeh.2011.08.034.

Pellock JM, Hrachovy R, Shinnar S, et al. Infantile spasms: a U.S. consensus report. *Epilepsia* 2010;51:2175-2189.

Pennington L, Virella D, Mjoen T. et al. Developmnet of the Viking Speech Scale to classify the speech of children with cerebral palsy. *Res Dev Disablities* 2013;34:3202-3210.

Pessoa A, van der Linden V, Yeargin-Allsopp M. et al. Motor Abnormalities and Epilepsy in Infants and Children With Evidence of Congenital Zika Virus Infection. *Pediatrics*. 2018;141(Suppl 2):S167-S179. doi: 10.1542/peds.2017-2038F.

Petrig B, Julesz B, Kropfl W. et al. Development of stereopsis and cortical binocularity in human infants: electrophysiological evidence. *Science*. 1981;213(4514):1402-5. doi: 10.1126/science.7268443.

Platt MJ, Cans C, Johnson A et al. Trends in cerebral palsy among infants of very low birthweight (<1500 g) or born prematurely (<32 weeks) in 16 European centres: a database study. *Lancet*. 2007;369(9555):43-50.

Poulat AL, Lesca G, Sanlaville D, et al. A proposed diagnostic approach for infantile spasms based on a spectrum of variable aetiology. *Eur J Paediatr Neurol* 2014;18:176-182.

Reid SM, Lanigan A, Reddihough DS. Post-neonatally acquired cerebral palsy in Victoria, Australia, 1970-1999. *J Paediatr Child Health*. 2006;42(10):606-11. doi: 10.1111/j.1440-1754.2006.00936.x.

Reid SM, Dagia CD, Ditchfield MR et al. An Australian population study of factors associated with MRI patterns in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2014a;56:178-184.

Reid SM, Dagia CD, Ditchfield MR et al. Population-based studies of brain imaging patterns in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2014b;56(3):222-32. doi: 10.1111/dmcn.12228.

Reid SM, Meehan E, Gibson CS, et al. Biological sex and the risk of cerebral palsy in Victoria, Australia. *Dev Med Child Neurol* 2016a;58 Suppl 2:43-49.

Reid SM, Meehan E, McIntyre S et al Australian Cerebral Palsy Register Group. Temporal trends in cerebral palsy by impairment severity and birth gestation. *Dev Med Child Neurol*. 2016b;58 Suppl 2:25-35. doi: 10.1111/dmcn.13001.

Reid SM, Meehan EM. Intellectual disability in cerebral palsy: a population-based retrospective study. *Dev Med Child Neurol* 2018;60:687-694.

Ricci D, Cesarini L, Romeo DM. et al. Visual function at 35 and 40 weeks' postmenstrual age in low-risk preterm infants. *Pediatrics*. 2008;122(6):e1193-8. doi: 10.1542/peds.2008-1888.

Ricci D, Romeo DM, Serrao F. et al. Early assessment of visual function in preterm infants: how early is early? *Early Hum Dev*. 2010;86(1):29-33. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2009.11.004

Ricci MF, Andersen JC, Joffe AR et al. Chronic Neuromotor Disability After Complex Cardiac Surgery in Early Life. *Pediatrics*. 2015;136(4):e922-33. doi: 10.1542/peds.2015-1879.

Riikonen R. A long-term follow-up study of 214 children with the syndrome of infantile spasms. *Neuropediatrics* 1982;13:14-23.

Riikonen R. Long-term outcome of West syndrome: a study of adults with a history of infantile spasms. *Epilepsia* 1996;37:367-372.

Riikonen R. Favourable prognostic factors with infantile spasms. *Eur J Paediatr Neurol* 2010;14:13-18.

Riikonen R. Infantile Spasms: Outcome in Clinical Studies. *Pediatr Neurol*. 2020;108:54-64. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2020.01.015.

Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A et al. A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. *Dev Med Child Neurol Suppl*. 2007;109:8-14.

Rothner AD. 'Not everything that shakes is epilepsy'. The differential diagnosis of paroxysmal nonepileptiform disorders. *Cleve Clin J Med* 1989;56 Suppl Pt 2:S 206-13.

Saletu B, Anderer P, Saletu-Zyhlarz GM. Classification and evaluation of the pharmacodynamics of psychotropic drugs by single-lead pharmaco-EEG, EEG mapping and tomography (LORETA). *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2002;24 Suppl C:97-120.

Salinsky MC, Binder LM, Oken BS et al. Effects of gabapentin and carbamazepine on the EEG and cognition in healthy volunteers. *Epilepsia*. 2002;43(5):482-90. doi: 10.1046/j.1528-1157.2002.22501.x.

Salinsky MC, Oken BS, Storzbach D et al. Assessment of CNS Effects of Antiepileptic Drugs by Using Quantitative EEG Measures, *Epilepsia* 2003;44(8):1042-50. doi: 10.1046/j.1528-1157.2003.60602.x.

Sanchez RM, Jensen FE. Maturation aspects of epilepsy mechanism and consequences for the immature brain. *Epilepsia*, 2001;42:577–585.

Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-521. doi: 10.1111/epi.13709.

Scher MS. Pathologic myoclonus of the newborn: Electrographic and clinical correlations. *Pediatr Neurol*. 1985; 1:342-8.

Schiariti V, Fowler E, Brandenburg JE et al. A common data language for clinical research studies: the National Institute of Neurological Disorders and Stroke and American Academy for Cerebral Palsy and Developmental Medicine Cerebral Palsy Common Data Elements Version 1.0 recommendations. *Dev Med Child Neurol*. 2018;60(10):976-986. doi: 10.1111/dmcn.13723. Review.

Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES. et al. Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology*. 2012;79(11):1094-100.

Schneider RE, Ng P, Zhang X et al. The Association Between Maternal Age and Cerebral Palsy Risk Factors. *Pediatr Neurol*. 2018;82:25-28. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2018.01.005.

SCPE Group. Prevalence and characteristics of children with cerebral palsy in Europe. *Dev Med Child Neurol*. 2002;44(9):633-40.

Sellier E, Surman G, Himmelmann K et al. Trends in prevalence of cerebral palsy in children born with a birthweight of 2,500 g or over in Europe from 1980 to 1998. *Eur J Epidemiol*. 2010;25(9):635-42. doi: 10.1007/s10654-010-9474-0.

Sellier E, Uldall P, Calado E, et al. Epilepsy and cerebral palsy: characteristics and trends in children born in 1976-1998. *Eur J Paediatr Neurol* 2012;16:48-55.

Sengpiel F, Kind PC. The role of activity in development of the visual system. *Curr Biol*. 2002;12(23):R818-26. doi: 10.1016/s0960-9822(02)01318-0.

Shepherd E, Salam RA, Middleton P et al. Neonatal interventions for preventing cerebral palsy: an overview of Cochrane Systematic Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;6:CD012409. doi: 10.1002/14651858.CD012409.pub2.

Shetty J. Neonatal seizures in hypoxic-ischaemic encephalopathy--risks and benefits of anticonvulsant therapy. *Dev Med Child Neurol*. 2015;57 Suppl 3:40-3. doi: 10.1111/dmcn.12724.

Showalter PE, Kimmel DN. Stimulating consciousness and cognition following severe brain injury: a new potential clinical use for lamotrigine. *Brain Inj*. 2000;14(11):997-1001. doi: 10.1080/02699050050191931.

Sills GJ, Patsalos PN, Butler E. Visual field constriction: accumulation of vigabatrin but not tiagabine in the retina. *Neurology*. 2001;57(2):196-200. doi: 10.1212/wnl.57.2.196.

Smithers-Sheedy H, Raynes-Greenow C, Badawi N. et al. Congenital cytomegalovirus is associated with severe forms of cerebral palsy and female sex in a retrospective population-based study. Australian Cerebral Palsy Register Group. *Dev Med Child Neurol*. 2014 Sep;56(9):846-52. doi: 10.1111/dmcn.12467

Smithers-Sheedy H, Raynes-Greenow C, Badawi N et al. Congenital Cytomegalovirus among Children with Cerebral Palsy. *J Pediatr*. 2017;181:267-271.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.10.024.

Springer A, Dyck Holzinger S, Andersen J et al. Profile of children with cerebral palsy spectrum disorder and a normal MRI study. *Neurology*. 2019;93(1):e88-e96. doi: 10.1212/WNL.00000000000007726.

Srinivasakumar P, Zempel J, Trivedi S. et al. *Pediatrics*. 2015;136(5):e1302-9. doi: 10.1542/peds.2014-3777.

Stanley F, Blair E, Alberman E. Postneonatally acquired cerebral palsy: Incidence and antecedents. In *Cerebral palsies: Epidemiology and causal pathways*. Eds: Bax MCO, Hart HM. London, Mc Keith Press, 2000. pp 124-137.

Steriade M, Amzica F. Dynamic coupling among neocortical neurons during evoked and spontaneous spike-wave seizure activity. *J Neurophysiol*. 1994;72(5):2051-69. doi: 10.1152/jn.1994.72.5.2051.

Steriade M, Contreras D. Relations between cortical and thalamic cellular events during transition from sleep patterns to paroxysmal activity. *J Neurosci*. 1995;15(1 Pt 2):623-42. doi: 10.1523/JNEUROSCI.15-01-00623.1995.

Stoknes M, Andersen GL, Elkamil AI et al. The effects of multiple pre- and perinatal risk factors on the occurrence of cerebral palsy. A Norwegian register based study. *Eur J Paediatr Neurol*. 2012;16(1):56-63. doi: 10.1016/j.ejpn.2011.10.004.

Suppiej A, Nosadini M, Zuliani L. et al. Plasma exchange in pediatric anti-NMDAR encephalitis: A systematic review. *Brain Dev*. 2016;38(7):613.

Sur M, Rubenstein JL. Patterning and plasticity of the cerebral cortex. *Science*. 2005;310(5749):805-10. doi: 10.1126/science.1112070.

Surveillance of Cerebral Palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. *Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE)*. *Dev Med Child Neurol*. 2000;42(12):816-24.

Taghizadeh Z, Pourbakhtiar M, Azimi K. et al. Claims about medical malpractices resulting in neonatal and maternal impairment in Iran. *J Forensic Leg Med*. 2019;66:44-49. doi: 10.1016/j.jflm.2019.06.008. Epub 2019 Jun 15.

Tanasescu R, Constantinescu CS. Immunobiology. Cannabinoids and the immune system: an overview. 2010;215(8):588-97. doi: 10.1016/j.imbio.2009.12.005.

Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I. et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2013;12(2):157-65.

- Tollånes MC**, Wilcox AJ, Lie RT et al. Familial risk of cerebral palsy: population based cohort study. *BMJ*. 2014;349:g4294. doi: 10.1136/bmj.g4294.
- Tonmukayakul U**, Shih STF, Bourke-Taylor H et al. Systematic review of the economic impact of cerebral palsy. *Res Dev Disabil*. 2018;80:93-101. doi: 10.1016/j.ridd.2018.06.012.
- Trevathan E**, Murphy CC, Yeargin-Allsopp M. The descriptive epidemiology of infantile spasms among Atlanta children. *Epilepsia* 1999;40:748-751.
- Tseng SH**, Lee JY, Chou YL et al. Association between socioeconomic status and cerebral palsy. *PLoS One*. 2018;13(1):e0191724. doi: 10.1371/journal.pone.0191724. eCollection 2018.
- Tsukamoto H**, Inui K, Taniike M. et al. A case of Hallervorden-Spatz disease: progressive and intractable dystonia controlled by bilateral thalamotomy. *Brain Dev* 1992;14(4):269-272.
- Uldall P**, Alving J, Hansen LK. et al. The misdiagnosis of epilepsy in children admitted to a tertiary epilepsy centre with paroxysmal events. *Arch Dis Child*. 2006; 91(3): 219–221.
- Vasudevan C**, Levene M. Epidemiology and aetiology of neonatal seizures. *Semin Fetal Neonatal Med* 2013;18:185–91.
- Vitaliani R**, Mason W, Ances B. et al. Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma. *Ann Neurol*. 2005;58(4):594-604. doi: 10.1002/ana.20614.
- Visser AM**, Jaddoe VW, Arends LR. et al. Paroxysmal disorders in infancy and their risk factors in a population-based cohort: the Generation R Study. *Dev Med Child Neurol* 2010; 52:1014-20.
- Volpe JJ**. *Neurology of the Newborn*. Saunders; Philadelphia: 2008; 203–244.
- Wang B**, Chen Y, Zhang J et al. A preliminary study into the economic burden of cerebral palsy in China. *Health Policy*. 2008;87(2):223-34. doi: 10.1016/j.healthpol.2008.01.001.
- Wang LW**, Lin YC, Wang ST et al. Hypoxic/ischemic and infectious events have cumulative effects on the risk of cerebral palsy in very-low-birth-weight preterm infants. *Neonatology*. 2014;106(3):209-15. doi: 10.1159/000362782.
- Watanabe K**, Takeuchi T, Hakamada S, et al. Neurophysiological and neuroradiological features preceding infantile spasms. *Brain Dev* 1987;9:391- 398.
- Weinacht S**, Kind C, Mönting JS. et al. Visual development in preterm and full-term infants: a prospective masked study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999;40(2):346-53.
- Wickström R**, Hallberg B, Bartocci M. Differing attitudes toward phenobarbital use in the neonatal period among neonatologists and child neurologists in Sweden. *Eur J Paediatr Neurol*. 2013;17(1):55-63. doi: 10.1016/j.ejpn.2012.09.001.

Wild JM, Martinez C, Reinshagen G et al. Characteristics of a unique visual field defect attributed to vigabatrin. *Epilepsia*. 1999;40(12):1784-94. doi: 10.1111/j.1528-1157.1999.tb01599.x.

Wirrell EC, Shellhaas RA, Joshi C, et al. How should children with West syndrome be efficiently and accurately investigated? Results from the National Infantile Spasms Consortium. *Epilepsia*. 2015;56:617-625.

Wong V. West syndrome-The University of Hong Kong experience (1970-2000). *Brain Dev* 2001;23:609-615.

Xu Y, Nguyen D, Mohamed A, et al. Frequency of a false positive diagnosis of epilepsy: a systematic review of observational studies. *Seizure* 2016; 41:167–174.

Yang ML, Fullwood E , Goldstein J, Mink JW. Masturbation in infancy and early childhood presenting as a movement disorder: 12 cases and review of the literature. *Pediatrics* 2005, 116(6):1427-1432.

Zhou B, Westaway SK, Levinson B és mtsai. A novel pantothenate kinase gene (PANK2) is defective in Hallervorden–Spatz syndrome. *Nature Genetics* 2001;28:345-349.

Zhang JY, Oskoui M, Shevell M. A population-based study of communication impairment in cerebral palsy. *J Child Neurol*. 2015;30(3):277-84. doi: 10.1177/0883073814538497.

https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/scpe/scpe-network/about-scpe-network_en

<https://cpreregister.com/wp-content/uploads/2019/02/Report-of-the-Australian-Cerebral-Palsy-Register-Birth-Years-1995-2012.pdf>

https://www.who.int/childgrowth/standards/hc_for_age/en/

<http://www.scpnetwork.eu>.

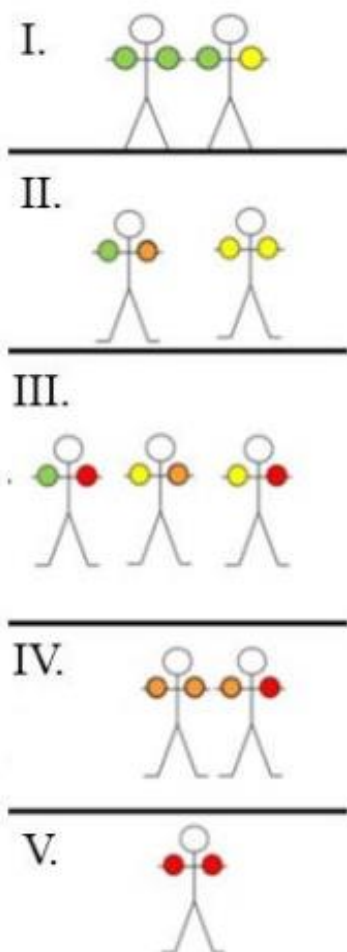
<https://cpreregister.com/wp-content/uploads/2019/02/Report-of-the-Australian-Cerebral-Palsy-Register-Birth-Years-1995-2012.pdf>

https://www.who.int/childgrowth/standards/hc_for_age/en/https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/scpe/reference-and-training-manual_en

<https://www.aao.org/eye-health/tips-prevention/baby-vision-development-first-year>

11. MELLÉKLETEK

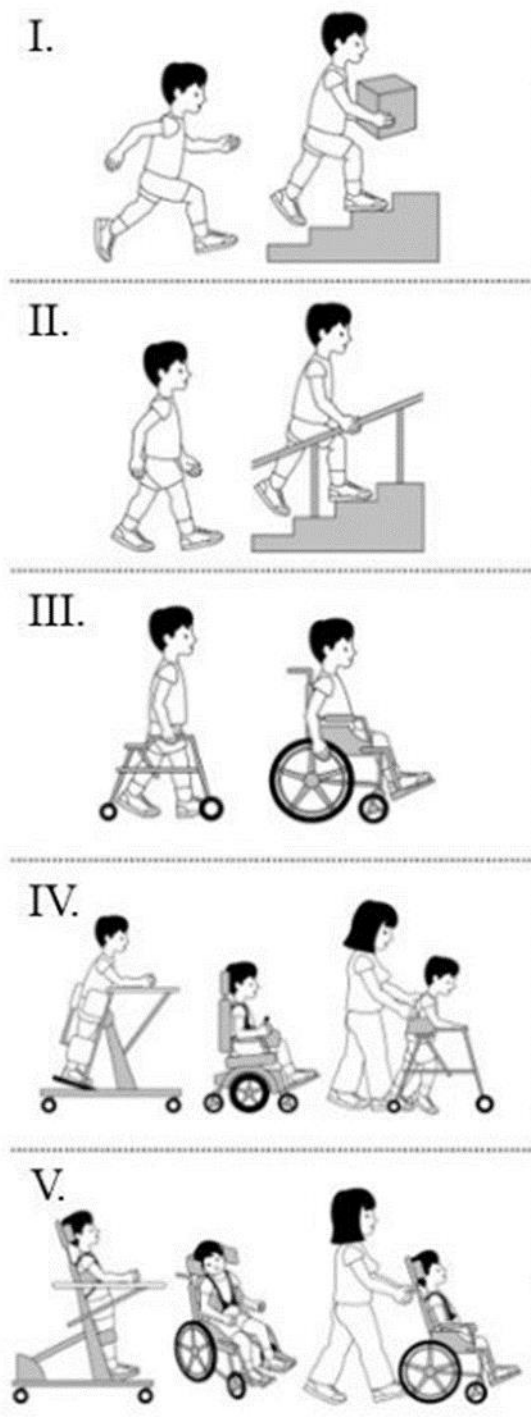
A finom motoros funkció osztályozása a „Bimanual Fine Motor Function” (BFMF) teszt alapján. A kéz/kezek funkciója lefelé csökkenő sorrendben romlik.



- I. Egyik kéz: korlátozottság nélkül képes manipulálni.
A másik kéz: korlátozottság nélkül képes manipulálni vagy a magasan fejlett finom motoros funkciókban korlátozottság.
- II. Egyik kéz: korlátozottság nélkül képes manipulálni.
A másik kéz: csak nyúlni és tartani tud.
Mindkét kéz: a magasan fejlett finom motoros funkciókban korlátozottság.
- III.
a) Egyik kéz: korlátozottság nélkül képes manipulálni.
A másik kéz: nincs funkcionális képesség.
b-c) Egyik kéz: a magasan fejlett finom motoros funkciókban korlátozottság.
A másik kéz: csak nyúlni vagy tartani tud.
- IV.
a) Mindkét kéz: csak nyúlni tud.
b) Egyik kéz: csak nyúlni tud.
A másik kéz: csak tartani tud vagy rosszabb.
- V. Mindkét kéz: csak tartani tud vagy rosszabb.

Forrás: <https://www.siv.no/seksjon/CP-registeret/Documents/Klassifikasjonsverktoy/Bimanual%20Fine%20Motor%20Function%202.0.pdf>

A Nagy motoros funkció osztályozása a „Gross Motor Function Classification System” (GMFCS) alapján. Az ábrák csökkenő sorrendben mutatják be az öt funkcionális szintet.



I. A kezek segítségével jön-megy, padlóról és a székből ülve feláll bármilyen tárgy segítségével nélkül. Szobában és a szabadban mozog, lépcsőzik. Szaladni, ugrani is tud.

II. A padlóról vagy a székből képes felállni, de gyakran szüksége van egy stabil felületre, hogy felnyomja vagy felhúzza magát a kezei segítségével. Szobában mindenféle segédeszköz nélkül jár, de kültéren és szintben csak rövid ideig. Lépcsőn kapaszkodva tud járni, de alig képes futni vagy ugrani.

III. Szokványos széken tud ülni, de szüksége lehet a medence vagy a törzs megtámasztására, hogy a kezeit jól tudja használni. Székbe tud ülni és székből fel tud állni a karjai segítségével (fel tudja húzni, vagy le tudja nyomni magát), de ehhez valamilyen stabil felületre van szüksége. Szintben valamilyen segédeszközzel tud járni és lépcsőn felnőtt segítségével tud menni. Hosszabb távolságokra vagy kültérre gyakran vinni, szállítani kell.

IV. Széken ülni tud, de csak a törzs segítő megtartásával, hogy a kezeit maximálisan használni tudja. Székbe beülni vagy székből kiülni csak felnőtt vagy egy stabil felület segítségével tud, amivel felnyomja vagy felhúzza magát a karjaival. Legfeljebb rövid távolságot képes megtenni járóeszköz segítségével és felnőtt felügyeletével, de nehézségei vannak a fordulással és az egyensúly megtartásával még sima felületeken is. Közösségbe szállítják. Önállóságot csak elektromos kerekesszék használatával tud elérni

V. A fizikai károsodás a mozgás akaratlagos ellenőrzését és a fej/törzs gravitáció ellenében való megtartását korlátozza. Minden mozgásfunkció korlátozott. Segédeszköz/ök használata nem tudja teljes mértékben kompenzálni az ülés és állás funkcionális korlátozottságát. Az V. szinten a gyermekek nem képesek önállóan mozogni, szállítani kell őket. Néhány gyermek elérhet önállóságot kiterjesztett adaptációjú elektromos kerekesszék használatával.

Forrás: Bill Reid, Kate Willoughby, Adrienne Harvey, Kerr Graham - The Royal Children's Hospital Melbourne ERC151050.

<https://cerebralspalsy.org.au/our-research/about-cerebral-palsy/what-is-cerebral-palsy/severity-of-cerebral-palsy/gross-motor-function-classification-system/>

12. 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.**
NEURO-PEDIATRICS. 2020;51 (1):30-36.
IF 1,654 (2018) **Q2**
7. **A cereberalis 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: cereberalis 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 judgement based 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)**
Hollody 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., **Hollody K.**
NEUROPSYCHOPHARMACOLOGIA HUNGARICA. 2016;18 (3):162-164.

A TÉMÁHOZ KAPCSOLÓDÓ KÖNYVEK

Gyermekneuroológia.

Szerk. Hollódy Katalin

Medicina Könykiadó, 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, Pählman 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., Bessenyeyi, 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, Bessenyeyi 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, Bessenyeyi M, Fekete I, Puskás S, Kondakor 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 injekciója 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 gyulladással járó 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

13. 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 **Dóczi 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 rejtelseibe 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 cerebralis 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; hálával tartozom **Lábad**i **Árpádnénak**, **Agátz-Ludvig Gabriellának** és **Hegy**i **Edinának** 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. Hálás 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 Ilona 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.

14. SUPPLEMENTUM.
AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK (S1-20)