

Gyermekneurológiai kórképek: a jóindulatú paroxysmalis jelenségektől a súlyos cerebralis paresisig

Doktori (PhD) értekezés

Dr. Nagy Eszter

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar

Pécs, 2019

Gyermekneurológiai kórképek: a jóindulatú paroxysmalis jelenségektől a súlyos cerebralis paresisig

Doktori (PhD) értekezés

Dr. Nagy Eszter

Klinikai Idegtudományi Doktori Iskola

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar

Doktori Iskola vezetője és programvezető: Prof. Dr. Komoly Sámuel

Témavezető:

Dr. Hollódy Katalin

Klinikai Központ, Gyermekgyógyászati Klinika, Neurológiai Tanszék

Pécs, 2019

Tartalom

Rövidítések jegyzéke.....	5
I. Bevezetés.....	6
II. Az újszülött- és csecsemőkorban előforduló, paroxysmusokban jelentkező események differenciáldiagnózisa	8
II.1. Irodalmi áttekintés.....	8
II.2. Célkitűzés.....	12
II.3. Paroxysmusokban jelentkező nem epilepsziás események az újszülött- és csecsemőkorban.....	12
II.4. Újszülött- és csecsemőkori, paroxysmusokban jelentkező epilepsziás és nem epilepsziás eredetű kórképek differenciáldiagnosztikája	16
II.4.1. Betegek és módszerek.....	16
II.4.2. Eredmények.....	19
II.4.3. Diskusszió.....	24
II.5. Paroxysmalis jelenségek megítélése az újszülött- és csecsemőkorban. Eltér-e a neonatólogus, a gyermekneurológus és a neurológus véleménye?	27
II.5.1. Módszerek.....	27
II.5.2. Eredmények.....	28
II.5.3. Diskusszió.....	31
III. A West-szindróma etiológiája és prognózisa. A cerebralis paresis előfordulása West-szindrómás betegekben.....	33
III.1. Irodalmi áttekintés.....	33
III.2. Célkitűzés-Hipotézis	36
III.3. Módszerek	36
III.3.1. Páciensek.....	36
III.3.2. A gyűjtött adatok	37
III.3.3. Statisztikai számítások.....	39
III.4. Eredmények	39
III.4.1. Követési idők.....	39
III.4.2. A születési súly, a gesztációs kor és az életkor a rohamok kezdetekor	40
III.4.3. A képalkotó vizsgálatok (MR) eredményei	40
III.4.4. Járóképesség, epilepsziás és kognitív státusz.....	42
III.5. Diskusszió	43
III.5.1. MRI-eredmények.....	45
III.5.2. Klinikai jellemzők	46

III.5.4. Vizsgálataink erőssége és gyengesége.....	47
III.5.5. Következtetés	48
IV. A cerebralis paresis klinikai jellemzői. A koponya MR-vizsgálatok szerepe és jelentősége a cerebralis paresis okainak kutatásában	49
IV.1. Irodalmi áttekintés	49
IV.1.1. A CP kialakulásának okai	49
IV.1.2. A CP osztályozása a motoros tünetek alapján	50
IV.1.3. A jellemző képkeltető eltérések a CP-s gyermekekben	51
IV.2. Célkitűzés-Hipotézis	54
IV.3. Betegek és módszerek	55
IV.3.1. Betegek	55
IV.3.2. Módszerek.....	56
IV.3.3. Statisztikai számítások.....	59
IV.4. Eredmények	59
IV.4.1. A cerebralis pareticus populáció klinikai jellemzői	59
IV.4.2. Az agyi MR-vizsgálatok eredményeinek MRICS szerinti osztályozása és értékelése a vizsgált perinatális és funkcionális faktorok függvényében.....	62
IV.5 Diszkusszió.....	67
IV.5.1. A cerebralis pareticus populáció általános jellemzőinek összevetése az irodalmi adatokkal.....	67
IV.5.2. Az MRICS alkalmazása.....	69
IV.5.3. A perinatális adatok értékelése az MRICS tükrében.....	70
IV.5.4. A CP szubtypusok és az MRICS.....	70
IV.5.5. A funkcionális értékek és az MRICS	70
IV.5.6. Az epilepszia és az MRICS.....	71
V. Az új eredmények összefoglalása.....	72
VI. Irodalomjegyzék	74
VII. Az értekezés témájához kapcsolódó közlemények.....	78
VIII. Köszönetnyilvánítás	81
Mellékletek	82

Rövidítések jegyzéke

ACTH adrenocorticotrop hormon

BFMF Bimanual Fine Motor Function- Finommotoros Mozgást (kézmozgást) Értékelő Rendszer

CAR correct answer rate- helyes válasz arány

CP cerebralis paresis

EEG elektroencefalográfia

GMFCS Gross Motor Classification System- Nagymotoros Mozgás Osztályozási Rendszer

HIE hypoxiás-ischaemiás encephalopathia

MAWGYI Magyar Wechsler Gyermek Intelligenciateszt

MRI magnetic resonance imaging- mágneses rezonanciás képalkotás

MRICS MRI Classification System – MRI Klasszifikációs Rendszer

NPV negative predictive value- negatív prediktív érték

PEHO progresszív encephalopathia, hysarrhythmia, opticus atrophia

PPV positive predictive value- pozitív prediktív érték

SCPE Surveillance of Cerebral Palsy in Europe

WS West-szindróma

I. Bevezetés

A gyermekneurológia az orvostudomány egyik legszerteágazóbb és legérdekesebb tudományterülete. Kihívást jelent, hogy - mint minden gyermekgyógyászati szakterület - egyaránt foglalkozik az újszülöttel, a kiseddél, a gyermekkel és a serdülővel, az akut és intenzív ellátást igénylő, valamint a krónikus gondozásra szoruló betegekkel. A gyermekgyógyász, a gyermekneurológus mindig a gyermek életkorát kérdezi meg elsőként, ugyanis bizonyos kórképek életkorhoz kötöttek, például a West-szindróma nem fordul elő serdülőben, míg a juvenilis myoclonusos epilepszia nem jelentkezik csecsemőben. Ugyanakkor vannak életkorhoz kötött benignus kórképek, míg hasonló tünetekkel jelentkezhetnek komoly neurológiai betegségek is.

Kutatásaim során e sokszínű tudományág három különállónak tűnő, de egymással mégis szoros kapcsolatban álló részletét helyeztem a középpontba:

1. Az újszülött- és csecsemőkorban előforduló, paroxysmusokban jelentkező események differenciáldiagnózisa
2. A West-szindróma etiológiája és prognózisa. A cerebralis paresis előfordulása West-szindrómás betegekben
3. A cerebralis paresis klinikai jellemzői. A koponya MR-vizsgálatok szerepe és jelentősége a cerebralis paresis okainak kutatásában

Az újszülött- és csecsemőkori jóindulatú paroxysmalis jelenségek differenciálása a valódi epilepsziás mozgásjelenségektől rendkívül fontos mind a kezelés, mind a prognózis szempontjából. A gondos szülők már a kisgyermek első furcsa mozdulatánál kéri a háziorvos, ügyeletes orvos segítségét. Rothner 1989-es közleményének már csak a címét idézve is pontosan utalhatunk az ekkor fennálló klinikai helyzetre: „Not everything that shakes is epilepsy”¹, vagyis nem minden rázkódás jelent epilepsziát. Bár az epilepszia az egyik leggyakoribb neurológiai betegség a gyermekkorban (incidenciája 0,5-1%-ra tehető) és megközelítőleg 150 gyermekből 1 epilepsziás lesz élete első tíz évében (leggyakrabban már az első életév során)², az epilepsziás rohamok elkülönítése még ma is kihívást jelent a gyakorló gyermekorvosoknak, gyermekneurológusoknak és szülőknek egyaránt.

A magas előfordulási arányt magyarázhatja, hogy az újszülött- és csecsemőkorban az éretlen agy különösen hajlamos az epilepsziás görcsökre.³

Az újszülött- és csecsemőkori epilepsziás rohamok hatással lehetnek a további életminőségre, kognitív és érzékszervi funkciókra, más képességekre.⁴ További vizsgálatok, kutatások ezért is szükségesek.

A prognózisra kedvező hatással van a rohamok minél előbb történő észlelése és megszüntetése például a tanulmányozott West-szindróma esetében is.⁵

A West-szindróma vizsgálatát különösen indokolja, hogy bár ritka epilepsziászindrómaként tartják számon az irodalomban, az érintett gyermekek az esetek többségében súlyos betegek, mind az epilepsziás státuszukat, mind az értelmi és motoros funkcióikat figyelembe véve. Ezen állapotok megelőzését úgy segíthetjük leginkább elő, hogy minél pontosabb képet próbálunk kapni a háttérben álló kóroki tényezőkről, azok megoszlásáról, és a társuló rendellenességekről, többek között a cerebralis paresisről.

A cerebralis paresis (CP) prevalenciája bár csökkenő tendenciát mutat, még mindig a leggyakoribb fizikális mozgáskorlátozottságot okozó kórkép a gyermekkorban. Sokszor hivatkoznak rá „esernyő” fogalomként, hiszen a súlyossági fokok és a társuló rendellenességek széles skálájával jellemezhető. A kóroki faktorok még pontosabb megismerésével a CP megelőzésére törekszünk. A koponya képalkotó vizsgálatainak részletes elemzése hozzájárul a CP okainak megismeréséhez.

II. Az újszülött- és csecsemőkorban előforduló, paroxysmusokban jelentkező események differenciáldiagnózisa

II.1. Irodalmi áttekintés

A paroxysmus szó rohamot jelent, a paroxysmalis jelentése rohamokban visszatérő. Az újszülött- és csecsemőkorban gyakoriak a paroxysmusokban jelentkező jóindulatú, az életkorral spontán szűnő vagy a kevésbé jóindulatú, epilepsziás eredetű rohamok. Ezek a jelenségek a szülők számára ijesztőek lehetnek, félelemmel, szorongással töltik el őket. A sürgősségi osztályokon és a gyermeket ellátó házi orvosoknál való megjelenések ezért meglehetősen gyakoriak.

A neonatális (a születéstől a 28. életnapig) és a csecsemőkori (a neonatális periódust követően egy éves korig jelentkező) görcsök a gyermekneurológia gyakori kórképei. Incidenciájuk az érett újszülöttek esetén 1-3/1000 élveszületés, koraszülöttekben vagy alacsony születési súlyú újszülöttekben 10-szer gyakoribb.⁶

Az epilepsziás görcsök előfordulási aránya az első életév során a legmagasabb. Ennek egyik oka az, hogy az éretlen agyban az inhibitorikus és excitatorikus receptorok különböző expressziós ideje miatt a felnőttkorban gátló hatást kifejtő GABA-neurotranszmitter paradox módon excitatorikus funkciót tölt be.³

Az újszülöttkori konvulziók leggyakoribb okai:⁷

1. Hypoxiás-ischaemiás encephalopathia (HIE),⁸
2. Cerebrovascularis okok: stroke, sinus trombosis, intracranialis vérzés, subarachnoidalis vérzés, subduralis vérzés,
3. Az agykéreg fejlődési rendellenességei: pl. focalis corticalis dysplasia, lissencephalia, schizencephalia, polymicrogyria, stb.,
4. Átmeneti metabolikus okok (pl. hypoglycaemia, hypocalcaemia, hyponatraemia, hypernatraemia, hyperbilirubinaemia),
5. Veleszületett anyagcserebetegségek: pl. non-ketotikus hyperglycinaemia. glükóz-transzporter hiány, piridoxindependens konvulziók, piridoxáldependens konvulziók, stb.

Az újszülöttkorban fellépő konvulziók nagymértékben különböznek a későbbi életkorban jelentkezőkétől, pl. soha nem látunk újszülöttben generalizált tónusos-klónusos rohamot.

Volpe beosztása⁹ alapján négy csoportba sorolhatjuk az újszülöttkori konvulziókat a klinikai megjelenésük szerint:

- A) Szubtilis görcsök: a legnehezebben felismerhető csoport, motoros automatizmusok jellemzik, melyek szinkron EEG-eltérésekkel járnak. Ilyen automatizmusok lehetnek a különböző bicikliző, pedálozó mozdulatok, az arcot érintő rágó, csámcsogó mozgások, szem-, száj- és nyelvmozgások.
- B) Tónusos görcsök: lehetnek fokálisak és generalizáltak. A generalizált forma hasonlít a decerebrációs (mind a négy végtag extenziója) és dekortikációs tartásra (alsó végtagok: extenzió, felső végtagok: flexió).
- C) Klónusos görcsök: ritmikusak, inkább lassúbb frekvenciájúak (1-3/s) csillapodó jelleggel. Lehetnek fokálisak, multifokálisak és generalizáltak.
- D) Myoclonusos görcsök: nagyon gyors, szimmetrikus vagy aszimmetrikus izomrángások az arcon, a törzsön és/vagy a végtagokon. Lehetnek fokálisak, multifokálisak vagy generalizált megjelenésűek.

Meg kell említenünk a szubklinikus/elektrográfias görcsöket is, amikor látható görcs nincs, csak az EEG-n detektálható elváltozások mutatják a roham jelenlétét. Az utóbbi években a perinatális intenzív centrumok felszereltségének javulása, az amplitudóvezérelt EEG és a folyamatos video-EEG-monitorozás elérhetősége megteremtette ezen rohamok felismerésének a lehetőségét. A csak elektrográfiasan észlelt rohamok kezeléséről vagy nem kezeléséről az irodalomban sokáig folyt a vita. Napjainkban már inkább a kezelés szükségessége látszik indokoltnak, de nincs egyértelmű ajánlás, hogy melyik antiepileptikummal és mennyi ideig ajánlott a terápia.¹⁰⁻¹²

A bizonyított újszülöttkori konvulziók kezelését illetően sem egységesek az elvek, sőt másképp kezelnek a neonatológusok és a gyermekneuroológusok is. Ausztrál és új-zélandi¹³ neonatológusok például nagyobb dózisban, de rövidebb ideig adnak phenobarbitált, mint a gyermekneuroológusok. Bassan és mtsai¹⁴ is hasonló eredményre jutottak: a neuroológusok asphyxiát és vérzést követő görcs esetében a hosszabb ideig tartó antikonvulzív terápiát részesítették előnyben. Wickström és mtsai¹⁵ tanulmányukban a phenobarbital alkalmazásához való attitűdöt vizsgálták: míg a neonatológusok hosszú

távú terápiában ritkán gondolkodnak neonatális görcsöt követően, a gyermekneuroológusok többsége gyakran vagy mindig alkalmazná.

Újszülöttkorban kezdődhetnek epilepsziászindrómák is, pl. a benignus familiáris újszülöttkori konvulzió (Benign Familial Neonatal Epilepsy, BFNE), a korai myoclonusos encephalopathia - korai infantilis epilepsziás encephalopathia (Ohtahara-szindróma).

Visser és mtsai¹⁶ a paroxysmusokat hirtelen fellépő, rövid ideig tartó, megváltozott tudatállapottal, viselkedéssel, izomtónussal, légzési mintázattal vagy akaratlan mozgásjelenséggel járó eseményekként jellemzik, melyek jelentkezése között tünetmentes időszakok figyelhetők meg. Az általuk vizsgált egy évesnél fiatalabb gyermekek 8,9%-ában fordult elő valamilyen paroxysmusokban jelentkező eltérés. A legtöbbször az első két élethónapban figyelték meg, de csak kis hányaduk bizonyult epilepsziás eredetűnek. Gyakrabban figyelték meg alacsony születési súly és Apgar-érték esetén.

83 West-szindrómás csecsemő kórtörténetét tanulmányozva Auvin és mtsai⁵ megállapították, hogy az epilepsziás spasmusokat a kezelőorvosok jelentős része nem ismerte fel helyesen. A diagnózis felállítása előtt a gyermeket vizsgáló orvosok 83%-a (301/362) nem adott specifikus diagnózist, esetleg a csecsemő viselkedésével kapcsolatos változásnak véleményezte a rohamokat, míg rajtuk kívül többen gastrooesophagealis reflux betegségre, obstipatióra vagy colitisre gondoltak. A diagnosztikus késés pedig késlelteti az adekvát terápia megkezdését, és negatív hatással lehet a prognózisra. A West-szindróma esetében Riikonen és mtsai¹⁷ világítottak rá, hogy az epilepsziás spasmusok minél előbb történő felismerése és az azonnali helyes terápia elkezdése, vagyis a rövid „treatment lag” kedvezően befolyásolja a későbbi kognitív kimenetelt.

Az epilepsziás rohamok elkülönítése a nem epilepsziás, paroxysmusokban jelentkező mozgásjelenségektől nem csak a csecsemőkben, de időnként az idősebb gyermekekben sem egyszerű. Uldall és mtsai¹⁸ tercier ellátási szintű epilepsziacentrumba epilepszia diagnózisával beutalt 8 hónapos-17,7 éves gyermekek 30%-ában az epilepsziás eredetet kizárták a vizsgálataikkal.

A helyes diagnózis felállításában a részletes anamnéziszfelvétel, a körülmények ismerete, a mozgásjelenség megfigyelése és a fizikális belgyógyászati és neurológiai vizsgálat mellett ma már elengedhetetlen az EEG (elektroencefalográfia) alkalmazása, mely az

agyban az idegsejtek elektromos aktivitását regisztrálja. A video-EEG felvétel vagy a hosszabb, akár több napig tartó video-EEG- monitorozás a diagnosztikai folyamatot nagymértékben segíti. Ezen esetekben az EEG-görbével egyidejűleg videófelvétel is készül, ily módon nyomon követhetők az EEG-elváltozásokkal szinkron jelentkező mozgások, valamint megállapítható, hogy az elektroencefalogramban speciális, epilepsziára jellemző eltérések és a látható mozgásjelenségek ugyanazon kérgi diszfunkció eredményei vagy sem.

Az újszülött- és csecsemőkori paroxysmalis események differenciálása a szakemberek számára sem mindig egyszerű az EEG nélkül. Az újszülöttkori konvulziók klinikai megjelenése különbözik a későbbi életkorban előfordulóktól. Gyakoriak - főleg koraszülöttekben - az ún. szubtilis görcsök: motoros automatizmusok, a nyelv, az arc, a szemek horizontális deviációja nystagmussal vagy anélkül, a szemek hosszabb ideig való nyitva tartása fixációval, rágó, boksoló, bicikliző vagy pedálozó mozdulatok. Malone és mtsai¹⁹ 20 újszülött paroxysmalis eseményéről készítettek video-EEG felvételeket. Neonatális intenzív centrumban (NIC) dolgozó orvosoknak és az újszülött intenzív ellátásban jártas szaknővéreknek vetítették le csak a videófelvételeket (EEG nélkül) és megkérték őket arra, hogy döntsék el, epilepsziás vagy nem epilepsziás eredetű mozgásjelenséget látnak-e a felvételen. A vizsgálatban résztvevő személyek csak néhány anamnesztikus adatot ismertek az újszülöttekkel kapcsolatban (gestációs kor, szülés módja, Apgar-érték, pH). Meglepő eredményt kaptak: a neonatológusok az esetek mindössze 54%-ában, a szakképzett nővérek pedig 48%-ában tudták helyesen megállapítani csak a videófelvétel megtekintése alapján a látott mozgás epilepsziás vagy nem epilepsziás eredetét. A legnagyobb arányban a clonusokkal járó epilepsziás rohamokat ismerték fel a résztvevők, míg a legnagyobb bizonytalansággal a diszkrét, finom mozgásokkal járó ún. szubtilis rohamok azonosítása járt. Mindezek alapján megállapíthatjuk, hogy az újszülöttkori paroxysmalis események helyes kórismézése a video-EEG vizsgálat nélkül téves lehet, és előfordulhat, hogy epilepsziás rohamokat produkáló újszülöttet nem kezelünk antikonvulzívummal, vagy más esetben esetleg antiepileptikumot rendelünk olyan csecsemőnek, akinek nem epilepsziás eredetű az észlelt mozgásjelensége.

II.2. Célkitűzés

- A) Az újszülött- és csecsemőkorban előforduló, paroxysmusokban jelentkező, nem epilepsziás események videófelvételen való rögzítése. A videófelvételeken észlelt mozgásjelenségek összevetése a szülők által elmondott anamnézissel, az észlelt mozgásjelenség leírásával. A jellegzetes „rohamleírások” és a videófelvételek elemzésével segítség adása az elsőnek észlelő háziorvos, sürgősségi orvos vagy a gyermekneurológus számára.
- B) Az újszülött- és csecsemőkori, paroxysmusokban jelentkező események csak megfigyelés alapján való értékelése különböző, egészségügyi végzettséggel rendelkező és nem rendelkező csoportok, valamint szülők körében (1. évfolyamos orvostanhallgatók, 4-5. évfolyamos orvostanhallgatók, gyermekgyógyász rezidensek, gyermekneurológusok, felnőtt neurológusok és szülők).
Hipotézis: a képzettebb populációk nagyobb arányban fogják helyesen eldönteni, hogy epilepsziás vagy nem epilepsziás eredetű mozgásjelenségről van szó.
- C) A fenti kutatás második részében azt kívántuk megvizsgálni, hogy különböző szakorvoscsoportok (gyermekneurológus, neonatológus, felnőtt betegekkel foglalkozó neurológus) hogyan ismerik fel és értékelik az újszülött- vagy csecsemőkori, különböző epilepsziás és nem epilepsziás eredetű paroxysmalis jelenségeket. Hipotézisként feltételeztük, hogy nemcsak a kezelésben¹³⁻¹⁵, hanem a neonatális görcsök megítélésében is találunk különbséget a különböző szakembercsoportok között.

II.3. Paroxysmusokban jelentkező nem epilepsziás események az újszülött- és csecsemőkorban

Az újszülött-és csecsemőkorban fellépő, paroxysmusokban jelentkező, nem epilepsziás eseményeket videófelvételeken és a jellegzetes pillanatot megörökítve fotókon rögzítettük. Hozzárendeltük a szülők által elmondott jellegzetes anamnézist, az észlelt jelenségek szülők általi leírását.

A) Benignus neonatális/infantilis alvási myoclonus

„Az édesanya két alkalommal látta a 3 hetes csecsemő alvásban jelentkező végtagrángatózását. Az első alkalommal hanyatt feküdt, mind a négy végtagja rángott, a második alkalommal hason fekve, először a bal láb rángatózott, majd ráterjedt a többi végtagra is. Ébrenlétben az édesanya hasonlót sosem látott.”

A benignus neonatális/infantilis alvási myoclonusra jellemző mozgások csak alvás közben jelentkeznek, éber állapotban nem láthatók. Az izomrángások lehetnek szimmetrikusak vagy aszimmetrikusak; érinthetnek egy vagy több végtagot. A szimultán készített video-EEG felvételen epilepsziás működészavar nem látható. Általában néhány napos életkortól hat hónapos korig észlelhetők. Az esetek többségében három hónapos korra megszűnik.

Habár a kórkép nevében is szerepel, hogy jóindulatú, Paro-Panjan és Neubauer²⁰ alvási myoclonust produkáló 38 csecsemőből 6-ban enyhe axiális tónuseloszlási zavart talált. Suzuki és mtsai²¹ a migrénnel hozták kapcsolatba a benignus neonatális alvási myoclonust, ugyanis a 12 vizsgált gyermekből 3 később, öt éves korára migrénes lett, 5/12 esetben pedig valamelyik szülő szenvedett migrénes rohamoktól.

B) Jitteriness/tremor

„A jelenleg 2 hetes csecsemő szülei már a születése óta megfigyelték, hogy főleg az alsó végtagjai remegnek. Néhány másodpercig tart, naponta 10-15 alkalommal észlelik. Főként ébrenlét során jelentkezik a panasz. A tünetek jelentkezését nem tudják semmihez sem kötni, de a végtag megfogásával a remegés megszűnik.”

Jitterinessnek (magyarra nehezen fordítható) vagy általában remegésnek, tremornak nevezzük a végtagok ritmikus, akaratlan, oszcilláló jellegű mozgását. Érett újszülöttben fiziológiásnak tekinthető, amennyiben nincs más neurológiai tünet. Parker²² az egészséges érett újszülöttek 44%-ában tapasztalta a jelenséget. A szimultán végzett EEG-vizsgálat nem mutat epilepsziás jellegű eltérést.

A jitteriness/tremor oka nem egyértelműen ismert, a legtöbb teória az idegrendszer érésí folyamatára vezeti vissza. Tremor, borzongás vagy reszketés jelentkezhet D-vitamin hiány tüneteként is.²³

C) Csecsemőkori borzongás (shuddering attack)

„Az 1 éves gyermek háziorvosa kérésére kerül felvételre. Szülei 3 hónapja észlelik, hogy időnként arcán furcsán grimaszok jelennek meg, és a gyermek összerándul. A jelenség körülményektől függetlenül jelentkezik.”

Általában az első életévében járó gyermek fejének, nyakának, felsőtestének furcsa mozdulatai, borzongásai során merül fel a lehetőség, a gyermek úgy viselkedik, mintha jégkocka csúszott volna végig a hátán, összerándul és grimaszol. Napjában többször is ismétlődhet.



1. kép Csecsemőkori borzongás. A másfél éves gyermek jellegzetesen grimaszol.

A jelenség patofiziológiája még ismeretlen, általában az élet első tíz évén belül spontán megszűnik.²⁴ (1. kép)

D) Paroxysmalis felfelé tekintés

„A háziorvosi ügyelet kérésére kerül felvételre a 9 hónapos csecsemő. Szülei két napja, naponta 3-5 alkalommal észlelik néhány másodpercig tartó elrévedését, és szemeinek jobb felfelé fixálását. Aggódnak, mert unokatestvére epilepsziás.”

A paroxysmalis felfelé tekintés általában jóindulatú kórkép, az egyébként más szempontból egészséges gyermekek felében spontán megszűnik, de 40%-ukban tanulási nehézségek, 10%-ukban súlyos-közepes fokú kognitív deficit előfordulhat. A gyermekek kb. negyedében maradványtünetként ataxia és szemmozgászavar szerepelhet.²⁵

A furcsa mozgásjelenség eredete még nem tisztázott. Ouvrier és mtsai²⁵ felvetették a felső-hátsó agytörzsi laesiók lehetséges szerepét, de az intermittáló jelleg inkább funkcionális problémára utal. Kartal és mtsai²⁶ leírtak egy B12-vitaminhiány által okozott esetet is. (2. kép)



2. kép Benignus paroxysmalis felfelé tekintés

E) Infantilis gratifikáció (maszturbáció)

„Háziorvosi beutalóval érkezik a 2,5 éves kislány. Két hete észlelik, hogy alvás közben oldalára fordul, alsó végtagjaival ollózó mozgást végez kb. fél órán át. Közben kontaktusba vonható, adekvátan válaszol, szemeivel nem fixál.”

Az infantilis gratifikáció vagy maszturbáció leggyakrabban három hónapos- hároméves korban jelentkezik. A csípők sztereotip, ritmikus, a combokat összedörzsölő mozgása jellemzi. Percekig, de akár órákig is tarthat, a gyermek arca kipirul, izzad, liheg, esetleg hangadás is kísérelheti. A tudatállapot nem befolyásolt.²⁷ Normális



3. kép Gratifikáció

jelenség, a fiziológias fejlődési folyamat része. A szülőket meg kell nyugtatni, további kivizsgálás nem szükséges. (3. kép)

Az infantilis maszturbáció diagnózisa nem tűnik nehéznek annak, aki már látott ilyen jelenséget, és ismeri a kórkép jellemző tüneteit. Ennek ellenére Yang és mtsai²⁸ beszámoltak arról, hogy 4/12 gyermek esetében invazív beavatkozásra is sor került a diagnózis tisztázása érdekében, lumbálpunkciót és/vagy izombiopsziát is végeztek! A 12 gyermek közül 8 pedig antiepileptikum kezelésben is részesült!

A fenti jelenségekről az alábbi szaklapban számoltunk be:

Nagy E, Hollódy K. Paroxysmal nonepileptic events in infancy: five cases with typical features. Epileptic Disorders. [accepted for publication] [IF: 2.052] (2018)

További paroxysmalis, nem epilepsziás események az újszülött- és csecsemőkorban

F) Hyperekplexia

A hyperekplexia valamilyen, akusztikus, taktilis vagy más stimulusra adott túlzott reflexválasz. Tipikus megjelenési formája, hogy a csecsemő orrára koppintva a gyermek teste egy pillanatra megmerevedik, tónusos flexióba kerül, fejét hátrahúzza. A jelenség gyakran már intrauterin kezdődik. Egy Jordániában végzett vizsgálatban minden genetikailag homozigóta esetben tónusos-apnoés periódusok is jelentkeztek.²⁹ 2 éves

körül a hyperekplexia többnyire megszűnik, de előfordulhat, hogy antiepileptikum adása szükséges. A háttérben leggyakrabban a glicinreceptort kódoló gének valamelyikének mutációja áll.

G) Affektív apnoe

Jellemzően 6 hónapos-5 éves gyermek elesés, ijedtség, fájdalom hatására sírni kezd, tachycardiás lesz, nem vesz levegőt, majd cyanotikussá vagy sápadttá válik, elernyed, eszméletét veszti. Háttere nem egyértelműen tisztázott, valószínűleg autonóm diszfunkció lehet. Myoclonus is kísérheti.

H) Kábítószerfüggő édesanya csecsemője

Remegést (tremort) okozhatnak az elvonási tünetek kábítószereket használó édesanya újszülöttjeiben.

II.4. Újszülött- és csecsemőkori, paroxysmusokban jelentkező epilepsziás és nem epilepsziás eredetű kórképek differenciáldiagnosztikája

II.4.1. Betegek és módszerek

A PTE KK Gyermekgyógyászati Klinika Neurológiai Osztályán és a Neurológiai Szakrendelésen jelentkező csecsemők és kisdetek paroxysmusokban jelentkező epilepsziás vagy nem epilepsziás eseményeiről video-EEG felvételeket készítettünk.

A PTE Gyermekgyógyászati Klinika Klinikai Neurofiziológiai Laboratóriumában évente kb. 1000-1200 video-EEG felvétel készül (BrainQuick System Plus Evolution készülékkel, 9-16 skalpelektroda alkalmazásával). A jelen vizsgálatban részvevő újszülöttek video-EEG felvételei is az EEG-Laboratóriumban készültek. A video-EEG adatbázisból 15 video-EEG felvételt választottunk ki (*1. táblázat*).

Beválasztási kritériumok:

1. a felvételen szereplő csecsemő életkora 1 nap - 6 hónap,
2. a gyermek anamnézisében a szülők által említett furcsa mozdulatok-mozgások szerepelnek,
3. a felvételen látható mozgás epilepsziás vagy nem epilepsziás eredete egyértelműen meghatározható volt a video-EEG alapján,

4. a szülők írásos beleegyezésüket adták a videófelvétel bemutatásához.

Átlagosan 30 másodpercig tartó videófelvétel részletet mutattunk be egy-egy mozgásjelenségről Power Point prezentáció (Microsoft Office PowerPoint 2013) formájában. Az anamnesztikus adatokat és az EEG-görbét a résztvevők nem ismerték. A vizsgálatba felkért személyeket megkértük, hogy döntsék el igennel vagy nemmel válaszolva, hogy epilepsziás vagy nem epilepsziás eredetű mozgásjelenséget látnak-e. Csak egyszer vetítettük le a videófelvételeket, és a videó megtekintése után rögtön kellett válaszolni. A feleletek rögzítésére papír alapú, anonim kérdőív került sor.

	Gyermek neve és kora	A felvételen látható mozgás	Etiológia/Diagnózis	Epilepsziás roham?
1.	Fiú 2 nap	Négyvégtagi clonusok	Hypoxiás-ischaemiás encephalopathia	igen
2.	Fiú 2 hónap	A végtagok tremorszerű mozgása	Jitteriness	nem
3.	Lány 4 hónap	Jobb kar clonusa	Bal temporooccipitalis corticalis dysplasia	igen
4.	Lány 7 nap	Horizontális nystagmus	Congenitalis hydrocephalus	igen
5.	Fiú 14 nap	Orrkoppintásra kiváltott startle-reakció	Hyperekplexia	nem
6.	Fiú 5 hónap	A fej folyamatos, oldalirányú rázása csámcsogással	Alexander-leukodystrophia	igen
7.	Lány 5 hónap	A bal kezujjak diszkrét pénzszámoló mozdulata	Septo-opticus dysplasia	igen
8.	Fiú 7 nap	Generalizált myoclonusok	Non-ketotikus hyperglycinemia	igen
9.	Fiú 2 hónap	Alvás alatti myoclonusok	Benignus neonatális alvási myoclonus	nem
10.	Fiú 5 nap	Alsó végtagokon tremor	Jitteriness	nem
11.	Lány 2 hónap	A végtagok érintésre megszűnő, tremorszerű mozgása	Jitteriness	nem
12.	Fiú 10 nap	Durva tremor mind a négy végtagon	Heroinfüggő édesanya csecsemője	nem
13.	Fiú 2 hónap	Generalizált, durva myoclonusok	Non-ketotikus hyperglycinemia	igen
14.	Fiú 2 nap	A karok hirtelen felemelésével járó tónusfokozódás	Polymicrogyria	igen
15.	Fiú 5 hónap	Epilepsziás spasmus	West-szindróma	igen

1. táblázat A videófelvételek részletes leírása

Valamennyi gyermekről hanyatt fekvő testhelyzetben készült a video-felvétel, kivéve a 9. számút, ahol a kislány hason feküdt. Kilenc felvételen valódi epilepsziás jelenséget, míg hat felvételen egyéb, nem epilepsziás eredetű mozgást mutattunk be.

A videófelveleken észlelt mozgásjelenségek epilepsziás vagy nem epilepsziás eredetét korábban két gyermekneurológus értékelt. Ezen mozgások eredete egyértelműen meghatározható volt a részletes anamnézis, a gyermek vizsgálata és a video-EEG alapján.

A vizsgálatban résztvevő csoportok és jellemzőik:

- 1) 159 fő **1. évfolyamos orvostanhallgatót** egy kötelező órájuk keretében kérdeztünk meg.
- 2) 65 fő **4-5. évfolyamos orvostanhallgató**, akik a „Gyermekneurológia” elektív kurzuson vettek részt.
- 3) 52 **gyermekgyógyász rezidens** és
- 4) **18 gyermekneurológus**, akik az Európai Gyermekneurológiai Társaság (EPNS) 2016-os budapesti továbbképző kurzusán vettek részt. Átlagosan 5,3 (0-16) éves gyermekneurológusi tapasztalattal rendelkeztek.
- 5) **43 felnőtt neurológus** (25/43 klinikai neurofiziológiai szakvizsgával is rendelkezik) a 2017-ben Debrecenben megrendezett Klinikai Neurofiziológiai Tanfolyamon vett részt a vizsgálatban.
- 6) **37 szülő** (31 anya, 6 apa), akiknek gyermeke valamilyen betegség miatt neurológiai gondozás alatt áll (30 esetben epilepszia, 7 esetben tenziós fejfájás miatt). Nekik a prezentációt a PTE KK Gyermekgyógyászati Klinika Neurológiai Osztályán vetítettük le, kis csoportokban.

Statisztikai számítások:

Az adatokat a Microsoft Excel 2013 program segítségével gyűjtöttük. Minden videóhoz és csoporthoz kiszámoltuk a helyes válasz arányt (correct answer rate; CAR). A statisztikai számításokat IBM SPSS Statistics 24 programmal végeztük. Az alkalmazott próbáknál a $p < 0,05$ értéket fogadtuk el szignifikánsnak.

Egyutas varianciaanalízissel és Bonferroni Post Hoc-teszttel vizsgáltuk meg, hogy van-e különbség, és mely csoportok között van különbség az egyes videókhoz tartozó CAR értékekben.

A jó válasszal való egyetértést az egyes csoportokban és a csoporton belüli válaszok közti 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 megtekintést egy diagnosztikus tesztként értékelve szenzitivitást, specificitást, pozitív (positive predictive value, PPV) és negatív prediktív értékeket (negative predictive value, NPV) is számoltunk az egyes csoportokhoz a 2. táblázat segítségével.

	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)

2. táblázat Kulcs a szenzitivitás, specificitás, pozitív és negatív prediktív érték számolásához

Az alkalmazott képletek:

$$\text{szenzitivitás} = \frac{VP}{VP + \acute{A}N}$$

$$\text{specificitás} = \frac{VN}{VN + \acute{A}P}$$

$$PPV = \frac{VP}{VP + \acute{A}P}$$

$$NPV = \frac{VN}{VN + \acute{A}N}$$

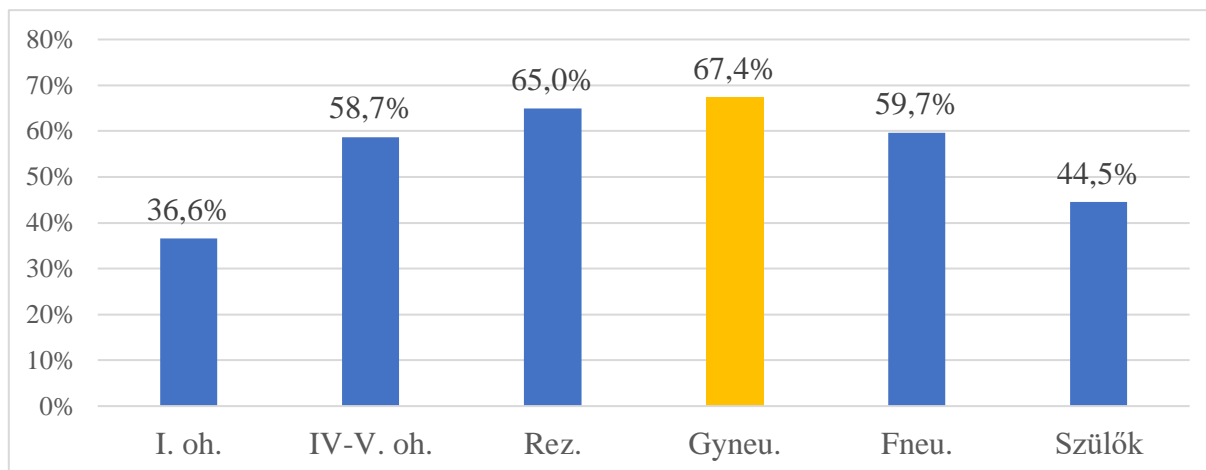
Annak megállapítására, hogy a szenzitivitás, specificitás, PPV és NPV értékek között van-e szignifikáns különbség, független mintás t-próbákat alkalmaztunk.

Az egyes csoportok különböző szenzitivitás, specificitás, PPV és NPV értékeit a konfidenciaintervallumok összehasonlításával vetettük össze (ha azok nem fednek át, a különbség szignifikáns).

II.4.2. Eredmények

374 résztvevő 5610 válasza került értékelésre, melyből 2766 (49,3%) volt helyes.

A legalacsonyabb átlagos CAR értéket az első évfolyamos orvostanhallgatók érték el (36,6%), míg a legeredményesebbek a gyermekneurológusok voltak (67,4%). A gyermekgyógyász rezidensek (65%) eredménye csak kis mértékben maradt el a gyermekneurológusokétól (1. ábra).



1. ábra Az átlagos CAR (helyes válasz arány) alakulása a hat csoportban. (I.oh., első évfolyamos orvostanhallgató; IV-V. oh., negyed-ötöd évfolyamos orvostanhallgató; Rez., gyermekgyógyász rezidens; Gyneu., gyermekneurológus; Fneu., felnőtt neurológus)

Az egyes videókhoz tartozó CAR értékek a csoportokra lebontva (3. táblázat)

Az elvégzett egyutas varianciánálisis szignifikáns különbséget mutatott a csoportok között a 15 videóhoz tartozó csoportspecifikus CAR értékekben ($p=0,007$). Bonferroni Post Hoc-analízis segítségével megállapítottuk, hogy az első évfolyamos orvostanhallgatók és a gyermekgyógyász rezidensek ($p=0,045$), valamint az első évfolyamos orvostanhallgatók és a gyermekneurológusok eredménye között van szignifikáns eltérés ($p=0,02$).

A legnagyobb kihívást a 7. számú videófelvétel értékelése jelentette, amelyen septo-opticus dysplasiában szenvedő csecsemő epilepsziás rohamát mutattuk be. A résztvevők mindössze 18,2% ítélte helyesen epilepsziás eredetűnek az öt hónapos gyermek nagyon finom, diszkrét ujjdörzsölő, pénzszámoló mozdulatait. A legkevésbé eredményesek az első évfolyamos orvostanhallgatók (0,6%) voltak, de ezen felvétel esetében volt a legkisebb a CAR a gyermekgyógyász rezidensek (23,1%), a gyermekneurológusok (22,2%) és a felnőtt neurológusok (14%) csoportjában is.

A résztvevők az 5. számú videófelvételen látható kéthetes kisfiú hyperekplexiából eredő startle reakcióját ismerték fel a legnagyobb biztonsággal. A válaszadók 85%-a helyesen nem epilepsziás eredetűnek véleményezte a mozgásjelenséget. A negyed-ötöd

évfolyamos orvostanhallgatókat kivéve (75,4%) minden csoportban 80% feletti CAR érték született.

Ki kell emelnünk a 4. és a 8. videófelvételt: e két esetben a gyermekneurológusok csoportja 100%-os CAR értéket produkált, mind a 18 gyermekneurológus helyesen epilepsziás eredetűnek véleményezte a két felvételen látható mozgásjelenséget. A 4. videón a koraszülött csecsemő nystagmusa, a 8. felvételen a durva, aszimmetrikus myoclonusok egyértelműen epilepsziás eredetet jelentettek a gyermekneurológusok számára.

Jitterinessről három különböző felvételt is vetítettünk (2,10,11). Ezek közül a legmagasabb CAR a 2. felvételhez tartozott (54,5%), de ha a csoportokra lebontott adatokat nézzük, feltűnik, hogy a 11. felvétel esetében a gyermekgyógyász rezidensek, gyermekneurológusok, felnőtt neurológusok eredménye nagymértékben meghaladja az átlagot. Ennek az lehet a magyarázata, hogy ezen a felvételen a jitteriness megszűnt, amint a vizsgáló a csecsemő remegő alsó végtagjaira rakta a kezét, vagyis a fizikális ingerrel való megszüntethetőség egyértelművé tette a nem epilepsziás eredetet.

	I. oh.		IV-V. oh.		rezidens		gyermekneuroológus		felőtt neuroológus		szülő		összesen	
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%
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%

3. táblázat Az egyes videókhöz tartozó CAR értékek a csoportokra lebontva (I.oh., első évfolyamos orvostanhallgató; IV-V. oh., negyed-ötöd évfolyamos orvostanhallgató; rezidens, gyermekgyógyász rezidens)

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

A jó válasszal való egyetértés értékei hasonlóan alakultak a csoportok átlagos CAR értékeihez. A legmagasabb értéket a gyermekneurológusok érték el (0,34), szorosan követve őket a gyermekgyógyász rezidensek (0,31).

Az első évfolyamos hallgatók Cohen-kappa értéke bizonyult a legalacsonyabbnak (-0,24), míg a csoporton belüli válaszok közötti egyetértés a legmagasabb volt (0,511). Ez arra utalhat, hogy több felvételt is egységesen helytelenül ítélték meg (4. táblázat).

csoportok	I. oh.	IV-V. oh.	Rez.	Gyneu.	Fneu.	Szülő
Cohen-kappa	-0,24	0,13	0,31	0,34	0,20	-0,11
Fleiss-kappa	0,511	0,162	0,223	0,299	0,195	0,263

4. táblázat A Cohen- és Fleiss-kappa értékek (I.oh., első évfolyamos orvostanhallgató; IV-V. oh., negyed-ötöd évfolyamos orvostanhallgató; Rez., gyermekgyógyász rezidens; Gyneu., gyermekneurológus; Fneu., felnőtt neurológus)

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

A szenzitivitás képlete alapján látható, hogy tulajdonképpen a csak epilepsziás videókhoz tartozó CAR értékekről van szó, míg a specificitás esetén csak a nem epilepsziás felvételekhez tartozókról. A legmagasabb értékeket a gyermekgyógyász rezidensek (71,79%) és a gyermekneurológusok (70,37%) specificitás értékei mutatták. Szignifikáns különbséget találtunk a negyed-ötöd évfolyamos orvostanhallgatók szenzitivitás, specificitás értéke, valamint a gyermekgyógyász rezidensek szenzitivitás, specificitás értékei között: a rezidensek a nem epilepsziás videók felismerésében, a hallgatók az epilepsziás felvételek megítélésében bizonyultak jobbnak.

A PPV minden csoportban szignifikánsabb magasabb volt, mint az NPV. A legmagasabbként a PPV esetében is a gyermekgyógyász rezidensek (76,28%) és a gyermekneurológusok (76,81%) értékei szerepeltek.

A résztvevő szülők szenzitivitása, specificitása, PPV és NPV értékei is magasabbak voltak, mint az első évfolyamos orvostanhallgatóké (5. táblázat).

csoporthok %	I. oh.	IV-V. oh.	Rez.	Gyneu.	Fneu.	Szülő
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)	69.90 (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)

5. *táblázat* Szenzitivitás, specificitás, pozitív és negatív prediktív értékek a hat csoportban (I.oh., első évfolyamos orvostanhallgató; IV-V. oh., negyed-ötöd évfolyamos orvostanhallgató; Rez., gyermekgyógyász rezidens; Gyneu., gyermekneurológus; Fneu., felnőtt neurológus; CI, konfidencia-intervallum; PPV, pozitív prediktív érték; NPV, negatív prediktív érték)

II.4.3. Diskusszió

Az újszülött és csecsemőkorban előforduló, paroxysmusokban jelentkező epilepsziás és nem epilepsziás eredetű mozgásjelenségek felismerése csupán megfigyelés alapján (vagyis EEG-vizsgálat nélkül) sokszor nem egyszerű feladat még a tapasztalt szakemberek számára sem.

Márpedig a valódi epilepsziás rohamok minél korábban történő felismerése és időben elkezdett kezelése nemcsak az epilepsziás rohamok megszűnésének idejét, hanem a későbbi kognitív kimenetelt is befolyásolja.³⁰

Lagae és mtsai³¹ West-szindrómás gyermekek utánkövetéses vizsgálataival kimutatták, hogy a diagnózis felállításával és az optimális kezelés elkezdésével való rövid, 2-7 napos késlekedés is a gyermekek 75%-ában kognitív deficitet okozott.

Malone és mtsai¹⁹ tanulmányukkal bebizonyították, hogy még a szakképzett, perinatális intenzív centrumokban dolgozó szakszemélyzet (orvosok, ápolók) számára is rendkívül nagy kihívást jelent az újszülött- és csecsemőkorban jelentkező paroxysmalis események csak videófelvétel alapján történő differenciálása, hiszen a résztvevők kb. az esetek felében nem tudtak helyesen dönteni.

Vizsgálatunkban videófelvételek segítségével mértük fel különböző egészségügyi végzettséggel rendelkező csoportok differenciáldiagnosztikai képességét. Az egészségügyi képzés több szintjén álló résztvevőt vontunk be a vizsgálatba, hogy kiderítsük, vajon a felismerés biztonságát befolyásolja-e az egészségügyi edukáció szintje, mértéke. I. és IV-V. évfolyamos orvostanhallgatókat, gyermekgyógyász rezidenseket, gyermekneurológusokat és felnőtt neurológusokat hívtunk meg a vizsgálatunkba. Malone kutatásához képest nehezítettük a feladaton, hiszen velük ellentétben nem vetítettünk semmilyen anamnesztikus adatot segítségképpen a videókhoz. A résztvevő gyermekek életkorát is kiterjesztettük, nemcsak újszülötteket, hanem idősebb csecsemőkről készült felvételeket is használtunk (2 napos-5 hónapos). Nemcsak a bemutatott betegek csoportjait változtattuk meg, hanem az értékelőket is. Az egészségügyi személyzetén kívül szülői csoporttal is kiegészítettük azt, hiszen ahhoz, hogy a gyermek megfelelő orvosi ellátást kapjon, először a szülőben kell felmerülnie a gyanúnak, hogy a látott mozgásjelenség esetlegesen kóros eredetű is lehet.

Hipotézisünk bizonyítást nyert a vizsgálat során: a képzettebb populációk nagyobb arányban döntöttek el helyesen, hogy epilepsziás vagy nem epilepsziás eredetű mozgásjelenség volt látható a felvételen. Ahogy várható volt, legjobb eredményt az ez irányban legképzettebb gyermekneurológus populáció (67,4%) érte el, csak kismértékben maradtak el a gyermekgyógyász rezidensek véleményei (65%), míg a legkevésbé eredményesnek az I. évfolyamos orvostanhallgatók csoportja bizonyult. Az I. évfolyamosok és a gyermekneurológusok, valamint az I. évfolyamosok és a gyermekgyógyász rezidensek eredményei közti különbség szignifikánsnak bizonyult.

Fontosnak megfigyelésnek tartjuk, hogy a kutatásban résztvevő szülők (44,5%) is nagyobb biztonsággal tudták megállapítani a látott mozgásjelenség alapján annak

epilepsziás vagy nem epilepsziás eredetét, mint az I. évfolyamos hallgatók (36,6%). Ezen szülők többnyire epilepsziás gyermekük miatt tartózkodtak a PTE Gyermekklinika Neurológiai Osztályán, így láttak már epilepsziás rohamot. Eredményük arra utalhat, hogy már kis tapasztalat, edukáció is sokat számíthat a görcsök megítélésében.

Míg Malone kutatásában¹⁹ a neonatológus populáció 59,5%-ban adott helyes választ, addig az általunk felkért nemzetközi összetételű gyermekneurológus csapat az esetek 67,4%-ában döntött helyesen. Ezen eredmények alapján feltételezhetjük, hogy a gyermekneurológiai képzés igen jó színvonalú az újszülöttkori konvulziók értékelésében is, annak ellenére, hogy mi az anamnesztikus adatok nélkül mutattuk be a mozgásjelenségeket, ami egyértelműen nehezíthette a döntést. Ugyanakkor figyelembe kell venni azt a tényt is, hogy a két tanulmányban különböző videók kerültek levetítésre. Érdekes volna tanulmányozni az anamnézis szerepét a helyes döntéshozatalban: azonos populációnak először anamnesztikus adatok nélkül, majd azokkal együtt bemutatni a felvételeket és megvizsgálni, hogy van-e különbség a válaszokban.

Az EEG szerepe a paroxysmalis események értékelésében vitathatatlan. Érdekes lenne azt is tanulmányozni, hogy vajon milyen arányban javítja a szinkron készített EEG a paroxysmalis események megítélését. Az EEG ugyan objektív neurofiziológiai vizsgálat, az értékelését végző orvosok szubjektivitása nem kerülhető ki. Stevenson és mtsai³² az EEG értékelését három, különböző nemzetiségű szakértő csoportban vizsgálták. Az epilepsziás eltéréseket nem mutató felvételeket szinte mindenki (99,7%) negatívnak értékelte, míg az epilepsziás elváltozásokat tartalmazó EEG felvétel esetén csupán 83,3%-ban volt azonos a véleményük.

A PPV minden csoportban szignifikánsan magasabbnak bizonyult, mint az NPV. Ebből arra következtethetünk, hogy az epilepsziás görcs diagnózis minden esetben megbízhatóbbnak tűnt, mint a negatív diagnózis. A legbiztosabbnak pedig a gyermekneurológus által kimondott epilepszia diagnózis bizonyult (PPV=76,8%).

Az álpozitív epilepszia diagnózis gyakoriságát Xu és mtsai³³ is tanulmányozták. A szisztematikus áttekintő közleményükben összegyűjtött 27 tanulmányból csupán 4 foglalkozott gyermekekkel. A betegek kórtörténetét retrospektíven áttekintve a téves epilepszia diagnózis gyakorisága 2,5–36% között változott a négy vizsgálatban, a PPV érték 64–97,5% volt. A mi tanulmányunkban a PPV értékek nem ilyen magasak (46,2–76,8%), amit három tényezővel magyarázhatunk: 1) Xu és mtsai³³ közleményükben nem

egy paroxysmalis eseményt vizsgáltak, hanem hosszmetzetben követték a betegeket, 2) nemcsak újszülötteket és csecsemőket vizsgáltak, hanem idősebb gyermekeket is bevontak (1 hónapostól 18 évesig), 3) az EEG eredményeket is figyelembe vették.

Tanulmányunk szempontjából kritikaként jegyezhetjük meg, hogy a résztvevő csoportok létszáma nem volt egységes, így különböző mértékben befolyásolták a kumulatív felismerési arányt. Nagyobb létszámú csoportok bevonásával még pontosabb eredményt kaphattunk volna.

Kutatásunk erőssége viszont, hogy 1./ a csoportok kialakítása a képzettség szempontjából homogén, ami lehetővé tette a különböző szakképzettségűek véleményének összehasonlítását, 2./ a gyermekneurológus csoport nemzetközi összetételű volt, hiszen a résztvevők különböző európai országokból érkeztek, 3./ a vetített paroxysmalis események e differenciáldiagnosztikai feladatkörnek széles spektrumát fogták át.

II.5. Paroxysmalis jelenségek megítélése az újszülött- és csecsemőkori. Eltér-e a neonatológus, a gyermekneurológus és a neurológus véleménye?

II.5.1. Módszerek

Ebben a vizsgálatban elsősorban a neonatológus és gyermekneurológus populáció véleményei közti esetleges különbséget kívántuk értékelni, valamint kíváncsiak voltunk a felnőtt betegekkel foglalkozó neurológusok válaszára is.

A vizsgálatban résztvevő csoportok és jellemzőik:

- 1) A Magyar Perinatológiai Társaság 2017. évi tapolcai kongresszusán résztvevők közül **25 neonatológus** és **10 neonatális /perinatális intenzív centrumban dolgozó szaknővér** értékelte a videókat.
- 2) **47** szakképzett vagy képzésben lévő **gyermekneurológust** a Magyar Gyermekneurológiai Társaság 2017. évi pécsi kongresszusán kértünk meg a videók véleményezésére.
- 3) Az előbbieken már említett **43 neurológus** a 2017-ben Debrecenben megrendezett Klinikai Neurofiziológiai tanfolyamon válaszolt kérdéseinkre.

Statisztikai próbák:

A fentebb már részletesen leírt próbákon kívül a csoportok egyes videókhöz tartozó helyes válasz arányait független mintás t-próbával vizsgáltuk. A $p < 0,05$ értéket fogadtuk el szignifikánsnak. Az egyes videók megítélése közti különbséget a konfidencia-intervallumok elemzésével hasonlítottuk össze. A jó válasszal való egyetértést és a csoporton belüli válaszok közti egyetértést szintén Cohen- és Fleiss- kappa értékekkel jellemeztük.

II.5.2. Eredmények

A résztvevő csoportok átlagos eredményei

Összesen 1230 választ értékeltünk, melyből 824 (67%) volt helyes.

A gyermekneurológusok átlagos CAR értéke 66% volt, míg a neonatológusok az esetek 69%-ában értékelték helyesen a felvételeket.

Az egyes videókhöz tartozó CAR értékek a csoportokra lebontva (6. táblázat)

A legegységelműbbnek a 4. videó bizonyult, a résztvevők 96%-a (79/82) helyesen epilepsziás eredetűnek gondolta a congenitalis hydrocephalusos gyermek nystagmoid szemmozgásait.

A 7. és a 14. videó értékelése volt a legkevésbé sikeres, mindkét esetben a válaszadók mindösszesen 35,37%-a ítélte helyesen epilepsziás eredetűnek az öt hónapos csecsemő bal kezujjainak diszkrét pénzszámoló mozdulatát (7. videó), illetve a kétnapos újszülött karjainak hirtelen felemelését (14. videó).

	Neonatólógus (35 fő)			Gyermekneurológus (47 fő)			Neurológus (43 fő)		
	Jó válaszok száma	%	95% CI	Jó válaszok száma	%	95% CI	Jó válaszok száma	%	95% CI
1.	21	60,00	(43,54-74,41)	10	21,28	(11,89-35,17)	20	46,51	(32,54-61,07)
2.	23	65,71	(49,05-79,16)	36	76,60	(62,55-86,47)	18	41,86	(28,42-56,69)
3.	15	42,86	(28,03-59,15)	29	61,70	(47,38-74,18)	20	46,51	(32,54-61,07)
4.	34	97,14	(83,94-100,00)	45	95,74	(84,78-99,54)	36	83,72	(69,60-92,10)
5.	32	91,43	(76,69-97,67)	36	76,60	(62,55-86,47)	37	86,05	(72,23-93,72)
6.	31	88,57	(73,29-95,94)	34	72,34	(58,08-83,09)	14	32,56	(20,50-47,59)
7.	9	25,71	(14,08-42,33)	20	42,55	(29,54-56,73)	6	13,95	(6,28-27,77)
8.	23	65,71	(49,05-79,16)	36	76,60	(62,55-86,47)	37	86,05	(72,23-93,72)
9.	31	88,57	(73,29-95,94)	35	74,47	(60,30-84,80)	20	46,51	(32,54-61,07)
10.	24	68,57	(51,87-81,46)	27	57,45	(43,27-70,46)	27	62,79	(47,80-75,60)
11.	32	91,43	(76,69-97,67)	40	85,11	(71,89-92,82)	35	81,40	(67,02-90,42)
12.	21	60,00	(43,54-74,41)	29	61,70	(47,38-74,18)	25	58,14	(43,31-71,58)
13.	27	77,14	(60,65-88,06)	31	65,96	(51,59-77,82)	28	65,12	(50,09-77,57)
14.	11	31,43	(18,54-48,13)	18	38,30	(25,82-52,62)	35	81,40	(67,02-90,42)
15.	26	74,29	(57,67-85,92)	38	80,85	(67,14-89,72)	27	62,79	(47,80-75,60)
Össz.	360	68,57	(64,47-72,39)	464	65,82	(62,23-69,22)	385	59,69	(55,86-63,41)

6. táblázat A neonatólógusok és a gyermekneurológusok helyes válaszainak aránya (CAR) és a konfidencia-intervallum (CI) a 15 videófelvételtől, kiegészítve a felnőtt neurológus csoport eredményével az 1. vizsgálatból

Az 1. felvételen látható kétnapos újszülött mind a négy végtagra kiterjedő epilepsziás eredetű clonusainak megítélése sem tűnt egyszerűnek, az összes résztvevő 38%-a adott helyes választ.

A neonatológus (26–97%) és a gyermekneurológus (21–96%) csoportban külön-külön is megállapítottuk az egyes videókhoz tartozó CAR értékeket. A 15-15 értéket független mintás t-próbával összehasonlítva nem találtunk szignifikáns különbséget a két csoport összesített teljesítményében ($p=0,72$).

Az egyes videókhoz tartozó csoportonkénti CAR értékek összehasonlításakor szignifikáns különbséget csak az első videó megítélésénél találtunk a neonatológus és a gyermekneurológus csoport között. E felvételen egy hypoxiás-ischaemiás encephalopathiás, kétnapos újszülött mind a négy végtagra kiterjedő clonusait a neonatológusok ítélték nagyobb arányban epilepsziás eredetűnek (60% vs. 21%).

Meghatároztuk a jó válasszal való egyetértés (Cohen-kappa) és a csoportokon belüli válaszok közötti egyetértés (Fleiss-kappa) értékeit is a két csoportban, amelyek a válaszok és a válaszadók viszonylagos egységét mutatták. (7. táblázat)

	neonatológus	gyermekneurológus
Cohen-kappa (jó válasszal „egyetértés”)	0,380	0,321
Fleiss-kappa (csoporton belüli egyetértés)	0,296	0,225

7. táblázat A Cohen- és Fleiss-kappa értékek a neonatológus és a gyermekneurológus csoportban

Kiegészítésként összevetettük a gyermekneurológus populáció értékeit az 1. vizsgálatban résztvevő felnőtt neurológus csoport eredményeivel is. A 15-15 videóhoz tartozó CAR értékeket összehasonlítva szignifikáns különbséget nem találtunk a két csoport eredményei között ($p=0,424$), de a két csoport átlagos CAR értékét figyelembe véve mégis elmondhatjuk, hogy a gyermekneurológusok pontosabban értékelték a rohamjelenségeket (65,82% vs. 59,69%). Az egyes videóknál különbség mutatkozott a 2., a 6. és a 7. videófelvétel értékelésében. E videókat szignifikánsan többször ítélték meg helyesen a gyermekneurológusok, mint a neurológusok. De a felnőtt neurológusok voltak eredményesebbek a 14. felvételen szereplő gyermek mindkét oldali felső végtag felemelésével, tónusfokozódásával járó epilepsziás görcsének értékelésében.

II.5.3. Diskusszió

A különböző egészségügyi képzettségi szinteken álló csoportok között már találtunk különbséget a csecsemők paroxysmalis eseményeinek a megítélésében a korábban ismertetett vizsgálat során.

A differenciáldiagnózis nehézségeit vizsgálva ebben a tanulmányunkban a koraszülötteket, patológiás újszülötteket a Perinatális Intenzív Centrumokban akután ellátó neonatológusok és a - többnyire konzíliumot adó - gyermekneuroológusok véleményét kértük ki az újszülött- és csecsemőkori paroxysmusokban jelentkező események megítélésében. Kíváncsiak voltunk arra, hogy vajon van-e különbség az értékelésükben, ahogyan az például a konvulziók terápiás megközelítésében is megnyilvánul.¹³⁻¹⁵

Kutatásunk során nem találtunk szignifikáns különbséget a neonatológusok és a gyermekneuroológusok értékelése között (69 és 66%), a két csoport nagyon hasonlóan gondolkozott.

Malone és mtsai¹⁹ adataival összehasonlítva, a magyar értékek kicsit jobbnak bizonyultak (54% vs. 69 és 66%), de természetesen nem hagyhatjuk figyelmen kívül a tényt, hogy nem ugyanazon videófelvételek kerültek levetítésre mind a két csoportban.

A jelen vizsgálatunkban szereplő magyar gyermekneuroológus populáció eredménye (66%) közel megegyezik a korábbi vizsgálatban szereplő nemzetközi gyermekneuroológus populáció eredményével (67,4%). Ez azt jelezheti számunkra, hogy a magyar gyermekneuroológiai szakképzés a nemzetközi mezőnyben is megállja a helyét.

Mindkét csoport válaszait összesítve, a három legmegtévesztőbb felvételnek az 1., a 7. és a 14. videófelvétel mutatkozott, ezeket értékelték a legkevésbé pontosan (38; 35; 35%). A 7. felvételen látható diszkrét mozgásjelenség, és az 1. és 14. videókon bemutatott durva, nagy amplitúdójú mozgások is valódi epilepsziás rohamok voltak. A 7. videó az 1. vizsgálatban is a legmegtévesztőbb felvételként szerepelt, mind az összesített eredményt (18,2%), mind csak a gyermekneuroológus csoportot tekintve (22,2%).

A 4. számú felvételen bemutatott horizontális nystagmust nagy biztonsággal ismerték fel a résztvevők (96%), mind a neonatológusok, mind a gyermekneuroológusok túlnyomó többsége epilepsziára kórjelzőnek ítélte (97; 96%). Az 1. vizsgálatunkban az összesített

eredményt tekintve ennek a videófelvételnek az értékelése nem volt kiemelkedő (73%), de a gyermekneuroológusok csoportjában mindenki helyesen epilepsziás eredetűnek ítélte (100%).

Fontosnak tartottuk összehasonlítani a korábbi vizsgálatban szereplő magyar neurológus csoport eredményét a magyar gyermekneuroológus populációval, hiszen időnként előfordul, hogy felnőttekkel foglalkozó neurológus lát el gyermekkorú páciens. Szignifikáns különbséget nem találtunk a két csoport eredménye között (66% vs. 59,7%).

Fenti vizsgálataink eredményeiről az alábbi szaklapokban számoltunk be:

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. [IF: 2,839]

Nagy E, Farkas N, Hollódy K. Paroxysmalis jelenségek megítélése az újszülött- és csecsemőkorban. Ideggyógyászati Szemle 2018; 71(9–10):313–319. [IF: 0,113]

III. A West-szindróma etiológiája és prognózisa. A cerebralis paresis előfordulása West-szindrómás betegekben

III.1. Irodalmi áttekintés

A West-szindróma 5-10 hónapos korban (csúcs 4-7 hónap) kezdődő, ritka epilepszia, incidenciája 2-5/10.000 éveszülött. A szindróma egy triáddal jellemezhető legjobban:

- epilepsziás (infantil) spasmus (*4. kép*). A roham során a csecsemő feje előrehajlik, karjait behajlítja. Ülő helyzetben a roham fejbiccentések sorozataként is jelentkezhet. A spasmusok az axialis izomzat rövid ideig tartó, szimmetrikus kontrakcióját jelentik, melyek típusosan clusterekben (csomagokban) jelentkeznek, akár 50-100-szor is ismétlődhetnek egymás után. E clusterek naponta néhányszor, vagy akár 100-szor is megfigyelhetők,
- az EEG-n interictalisan látható kaotikus görbe, a hypsarrhythmia (*2. ábra*),
- a pszichomotoros fejlődés elmaradása /késése.

Elsőként William James West írta le a kórképet 1841-ben. A jellegzetes spasmusokat a saját fián figyelte meg.³⁴



4. kép 5 hónapos West-szindrómás csecsemő epileptikus spasmusa 5 másodpercben (Forrás: Hollódy Katalin: Gyermekneurológia. Medicina Könyvkiadó Bp. 2019. p.147.)



2. ábra A hysarrhythmia az interictalis EEG felvételen látható kaotikus görbét jelenti, random megjelenő magas feszültségű lassú hullámokkal és tüskékkel.

A West-szindróma etiológiája

A West-szindrómát eredetileg az agytörzsből eredő, generalizált, idiopathiás eredetű epilepsziaként tartották számon az irodalomban, de a képalkotó eljárások fejlődésével láthatóvá váltak olyan corticalis laesiók, melyek a subcorticalis struktúrákon, azokon keresztül pedig a basalis ganglionok ingerlésével szerepet játszanak a rohamok előidézésében.³⁵

A West-szindróma kialakulásában számos pre-, peri- és posztnatális faktor játszhat szerepet.

- Prenatális faktorok: egyes genetikai eredetű eltérések (pl. TSC1-2 defektus okozta sclerosis tuberosa, lissencephalia, Down-szindróma), egyéb hatásra bekövetkező fejlődési rendellenességek (polymicrogyria, subependymalis heterotopia), intrauterin infekciók (toxoplasma, cytomegalovírus), anyagcserebetegségek.
- Perinatális faktorok: hypoxia/ischaemia.
- A posztnatális okok között a leggyakoribb a meningitis/encephalitis.³⁶

A West-szindróma prognózisa

A West-szindróma rendkívül kedvezőtlen prognózisú kórkép, mind az epilepsziás, mind a pszichomotoros kimenetelt tekintve. Még ha sikerül is megszüntetni a spasmusokat, a gyermekek 50-60%-ának ötévesen újra epilepsziás görcsei vannak, míg 75-90%-uknál az intellektuális fejlődés elmaradása észlelhető.^{31,36} A West-szindrómás gyermekek egy része súlyosan, halmozottan sérült, és gyakori a cerebralis paresis (CP), mint társuló betegség.

A cerebralis paresis előfordulását a West-szindrómás betegekben csak néhány, viszonylag kis esetszámú tanulmány vizsgálta (min. 13, max. 148 gyermek) és igen széles határok között változó előfordulási arányt mutattak ki (21-95%).³⁷⁻⁴³ A CP jelenléte pedig nemcsak az életminőséget befolyásolja, hanem a hosszú távú kezelési költségeket is jelentősen megnöveli.³⁶

Több tanulmány^{17: 44-48} foglalkozott a West-szindrómás betegek képalkotó, pontosabban mágneses rezonanciás vizsgálataival, az epilepsziás kórlefolyással és a funkcionális

kimenetellel, de egyik sem hasonlította össze e betegcsoporton belül a cerebralis pareticus és nem cerebralis pareticus West-szindrómás betegek klinikai jellemzőit.

III.2. Célkitűzés-Hipotézis

1/ Összegyűjteni a PTE KK Gyermekgyógyászati Klinikán diagnosztizált és kezelt West-szindrómás betegeket és kórtörténeteiket,

2/ a betegek vizsgálatával és az összegyűjtött adatok elemzésével felmérni a cerebralis paresis előfordulási arányát ebben a speciális populációban,

3/ a képalkotó vizsgálatok, elsősorban az MRI segítségével a West-szindróma és a társuló CP okának meghatározása,

4/ a West-szindrómás és cerebralis pareticus, valamint a West-szindrómás és nem cerebralis paretikus betegek legfőbb klinikai jellemzőinek (járóképesség, kognitív képességek, epilepsziás kimenetel) felmérése és összehasonlítása.

Hipotézisként feltételeztük, hogy

1/ a cerebralis paresis gyakran fordul elő West-szindróma esetén,

2/ a kettős patológia (CP és WS) esetén magasabb arányban fogunk találni cerebralis rendellenességeket a koponya-MR felvételeken, de nem várunk különbséget az agyi malformációk előfordulásában, viszont a fehérállományi laesiók a cerebralis pareticus csoportban gyakrabban fognak előfordulni,

3/ az epilepsziás státusz és a motoros, illetve kognitív teljesítményt mutató értékek kedvezőtlenebbek lesznek a WS és a CP együttes előfordulása esetén.

III.3. Módszerek

III.3.1. Páciensek

Az 1987.01.01. és 2016.12.31. között a PTE KK Gyermekgyógyászati Klinikán West-szindrómával kezelt gyermekeket vontuk be retrospektív, obszervációs vizsgálatunkba. Az adatok gyűjtésére az elektronikus és papír alapú kórházi adatbázisból került sor az

„infantilis spasmus”, „epilepsziás spasmus”, illetve a „West-szindróma” keresőszavak segítségével. A PTE KK Regionális Kutatásértékelési Bizottsága engedélyezte a retrospektív adatgyűjtést.

Bevonási kritériumok:

- az anamnézisben szerepelt infantilis vagy epilepsziás spasmus,
- az EEG-felvételen/felvételeken hypersarrhythmia volt látható,
- a spasmusok kezdetekor már valamilyen szintű elmaradás volt megfigyelhető a csecsemő pszichomotoros fejlődésében.

Kizárási kritériumok:

- nincs elérhető koponya MRI eredmény,
- a CP státusz bizonytalan.

III.3.2. A gyűjtött adatok

1. Perinatális adatok: nem, születési súly, gesztációs kor, szülési mód, életkor, ill. korrigált életkor a rohamok kezdetekor.

2. Cerebralis paresis típusa

A CP diagnózisának felállítását minden esetben gyermekneurológus végezte. Minden gyermek rendszeres gyermekneurológiai gondozásban részesült. Négy évesnél fiatalabb gyermekek csak abban az esetben kerültek bevonásra, ha a CP egyértelmű volt, a korai jelei jól felismerhetőek voltak és a progresszív etiológia biztonsággal kizárásra került. Ötéves korban a CP diagnózisa megerősítésre került, kivéve nyolc esetet, akik az utolsó gondozási időpontban még nem voltak öt évesek.

A különböző klinikai tényezők összehasonlításához a betegeket a cerebralis pareticus (CP-csoport) és a nem cerebralis pareticus (nCP- csoport) csoportokba soroltuk.

3. MR-felvételek

Az esetek többségében átlagosan hat hónapos korban, az infantilis spasmusok megjelenése után, a terápia kezdete előtt készült az első koponya MR-vizsgálat. Négy csecsemő esetében már a spasmusok megjelenése előtt szükség volt a képalkotó vizsgálat elvégzésére (pl. központi idegrendszeri infekció zajlott

megelőzően). Az MR-vizsgálat minden esetben megismétlésre került kétéves kor után, amennyiben az első MRI nem volt egyértelmű vagy progresszív betegség gyanúja merült fel. Azokban az esetekben, amikor több MR-lelet is rendelkezésre állt, a legfrissebbet vettük figyelembe.

Szisztematikusan áttekintettük valamennyi MR-felvételt és a hozzájuk tartozó leleteket. Bizonytalan esetekben az MRI értékelésében jártas specialista segítségét kértük. Különös figyelmet fordítottunk a 1/fehérállományi, 2/corpus callosum, 3/hippocampus, 4/thalamus és 5/basalis ganglion anomáliákra. A klinikai adatok és az MRI eredmények figyelembevételével hét csoportba soroltuk a betegeket a legdominánsabb eltérés alapján: hypoxia/ischaemia, cerebrovascularis történés, agyi malformáció, infekció (intrauterin és posztnatális), veleszületett anyagcserezavar, egyéb és negatív MRI csoport.

4. Járóképesség megítélése

A motoros funkció értékelésére három- és/vagy hatéves korban került sor. A betegeket járóképes és nem járóképes csoportokba soroltuk.

5. Epilepsziás státusz

A gyermekek epilepsziás státuszát az utolsó kórházi megjelenés lelete alapján értékeltük. Minden gyermek West-szindrómás volt csecsemőkorában, néhányan közülük antiepileptikum terápiára jól reagáltak, az infantilis spasmusaik megszűntek. Az elsőként választott antiepileptikum minden esetben a vigabatrin volt. Amennyiben a vigabatrin adása három-öt napon belül nem eredményezett rohammentességet, a betegek kezelését intramuscularisan adott ACTH-val (adrenocorticotrop hormon) folytatták. Később a gyermekek többségében másfajta epilepsziás rohamok alakultak ki. Ezek minőségét nem vizsgáltuk részletesen, csak a 1/”gyógyszer nélkül rohammentes”, 2/”antiepileptikum-terápia mellett rohammentes”, 3/”antiepileptikum szedése mellett is vannak rohamai/terápiára rezisztens rohamai vannak” csoportokba soroltuk őket.

6. Kognitív státusz

A gyermekek kognitív teljesítményének felmérésére klinikai értékelést vagy az IQ meghatározására a Wechsler-intelligenciatesztek magyar nyelvű, gyermekek számára készült változatát alkalmaztuk (MAWGYI) három- és hatéves életkorban (az utolsó értékelést vettük figyelembe). Három éves életkor alatt a Brunet-Lezine-teszt értékeit vettük figyelembe. Négy csoportot alakítottunk ki:

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

III.3.3. 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 vizit időpontjakor a CP- és a nCP- csoportok között. Chi² és Fisher-tesztet alkalmaztunk, hogy felfedjük a különbségeket a CP- és a nCP- csoportok között a nemek és a születési módok megoszlásában, a különböző MRI eltérések gyakoriságában, a járóképesség, az epilepsziás státusz és a kognitív funkciók között. A $p < 0,05$ értékeket tekintettük szignifikánsnak.

III.4. Eredmények

A vizsgált időintervallumban összesen 74 gyermeket kezeltek a PTE KK Gyermekgyógyászati Klinikán West-szindróma diagnózisával. 12 gyermek kizárásra került, mert koponya MRI vizsgálati eredmény nem állt rendelkezésre, így összesen 62 gyermek került bevonásra. 39/62 gyermek volt cerebialis pareticus is (CP-csoport 39 fő, nCP- csoport 23 fő). A CP-csoportban megvizsgáltuk a CP-szubtípusokat is: 31 (80%) spasticus tetrapareticus, 6 (15%) spasticus hemipareticus, 1 dystoniás-dyskineticus és 1 hypotoniás CP-s gyermeket vizsgáltunk.

III.4.1. Követési idők

A *CP-csoportban* huszonegy páciens több mint 10 évig állt módunkban követni. Közülük hárman exitáltak 12, 15 és 19 éves korban pneumonia, sepsis miatt. Tíz fő legalább 5 évig állt gyermekneurológiai gondozás alatt. 2-5 éves jelenleg négy gyermek. Két betegről 3 éves koruk óta nincs információnk, gondozásra nem járnak. 1,5, illetve 2 éves korban exitált 2 gyermek, egyikük súlyos hypoxián-ischaemián átesett reszuscitált újszülött volt, másikuk súlyos, már intrauterin diagnosztizált, multiplex agyi fejlődési rendellenességgel született.

A *nCP*-csoportban tizenhét páciens több mint 10 évig, három legalább 5 évig állt a klinikán kezelés alatt. Egy betegről négyéves kora óta nincs információnk. Két gyermek 1 és 2 éves korban meghalt agyvérzés, ill. neurometabolikus betegség miatt.

A kutatás során minden esetben az utolsó kórházi megjelenés adatait vettük figyelembe.

III.4.2. A születési súly, a gesztációs kor és az életkor a rohamok kezdetekor

A CP-s és *nCP*-s betegek születési súlyában és gesztációs korában szignifikáns különbséget találtunk. A *nCP*-csoportban 5/23 (21,7%), míg a CP-csoportban 16/39 (41%) gyermek született a 37. gesztációs hét előtt. Nem találtunk viszont szignifikáns különbséget a korrigált és nem korrigált életkorban a spasmusok kezdetekor (8. táblázat).

Csoport (N)	CP-csoport (39)	<i>nCP</i> -csoport (23)	Összesen	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 (spontán/császármetszés)	28/11	16/7	44/18	0,85 (a)
Életkor (év) az utolsó kórházi megjelenéskor	11,69±7,44	15,77±8,29	13,20±7,95	0,05 (b)
Életkor (hónap) az infantilis spasmusok kezdetekor	6,37±3,22	6,39±3,44	6,38±3,28	0,98 (b)
Korrigált életkor (hét) az infantilis spasmusok kezdetekor	21,21±11,82	23,48±13,28	22,05±12,32	0,49 (b)

8. táblázat A CP- és a *nCP*-csoport jellemzői (CP:cerebralis pareticus; *nCP*:nem cerebralis pareticus). „a”: χ^2 -teszttel; „b”: Fisher-teszttel

III.4.3. A képalkotó vizsgálatok (MR) eredményei

A leggyakoribb eltérés az agyi fejlődési rendellenesség volt, 21 West-szindrómás gyermek MR-vizsgálata során találtunk ilyen jellegű anomáliát (21; 34%). 13 (21%) esetben hypoxiás-ischaemiás encephalopathia, 8 esetben (13%) cerebrovaszkuláris inzultus, 7 esetben valamilyen központi idegrendszeri infekció igazolódott. Cerebralis atrophíát 4 betegben, veleszületett anyagcserezavart 2 esetben diagnosztizáltunk. Hét gyermek (11,3%) koponya MR-vizsgálata negatív eredményt adott. Közülük egy fő

tartozott a CP-csoportba; az ő esetében metabolikus eltérés sem igazolódott. A 9. táblázat a feltételezett etiológiai faktorok megoszlását mutatja be a koponya MR-vizsgálatok alapján a CP- és a nCP- csoportokban.

Feltételezett okok	CP-csoport (39 fő)	nCP-csoport (23 fő)
Pre/perinatális hypoxia-ischaemia	12	1
Cerebrovaszkuláris inzultus	7	1
-pre- és perinatális infarktus	(3)	-
-intraventriculáris vérzés	(4)	(1)
Agyi malformáció	10	11
-lissencephalia	(3)	-
-colpocephalia	(1)	(1)
-corticalis dysplasia	(2)	(1)
-polymicrogyria	(1)	(1)
-Aicardi-szindróma	(1)	-
-subependymalis heterotopia	-	(1)
-sclerosis tuberosa	-	(3)
-egyéb	(2)	(4)
Infekció	7	-
-intrauterin toxoplasmosis	(2)	-
-intrauterin CMV infekció	(1)	-
-szerzett KIR infekció	(4)	-
Anyagcsere zavart/fehérállományi laesio	-	2
-Leigh-szindróma	-	(1)
-leukodystrophia	-	(1)
Egyéb (diffúz cerebralis atrophia)	2	2
Negatív	1	6

9. táblázat Etiológiai faktorok valószínűsége a klinikai és a koponya MR vizsgálatok alapján a CP- és a nCP-csoportban (CP: cerebralis pareticus; nCP: nem cerebralis pareticus; CMV: cytomegalovírus; KIR: központi idegrendszer)

Amíg a CP- csoportban a pre/perinatális hypoxia/ischaemia (12/39; 31%) és az agyi malformáció (10/39; 26%) fordult elő a leggyakrabban, addig a nCP-csoportban a pre/perinatális hypoxia/ischaemia előfordulása nagyon alacsony (1/23; 4%), és az agyi malformáció (11/23; 48%) a domináló kórok.

Az MRI-leletek részletes elemzését a 10. táblázat tartalmazza. Szignifikánsan gyakrabban találtunk negatív MRI-t és a hippocampus valamilyen kóros eltérését (malrotáció, sclerosis stb.) a nCP- csoportban, míg a CP-s betegek között az egyéb fehérállományi eltérések voltak szignifikánsan gyakoribbak, és a corpus callosum anomáliái (agenesia, keskeny corpus callosum, stb.) is nagyobb számban fordultak elő.

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

10. táblázat Az MR-vizsgálatok eredményeinek összehasonlítása a CP- és a nCP-csoportban (CP:cerebralis pareticus; nCP:nem cerebralis pareticus; „a”: χ^2 teszttel; „b”:Fisher-teszttel)

III.4.4. Járóképesség, epilepsziás és kognitív státusz

A járóképesség, az epilepsziás és a kognitív státusz értékelésekor két-két fő kizárásra került a CP-s és az nCP-s csoportból is, mivel kétéves koruk előtt elhunytak, így összesen 37/39, illetve 21/23 fővel készült az elemzés.

Szignifikáns különbséget találtunk a CP- és az nCP-csoportok között mind a járóképesség, mind az epilepsziás, mind a kognitív státusz vizsgálatokor (11. táblázat).

A nCP-csoportban a betegek 90%-a volt járóképes. A két járásképtelen beteg egyike PEHO (Progresszív encephalopathia, hysarrhythmia, opticus atrophia) -szindrómás, a másik leukodystrophiás volt. A CP-s betegek 78%-a nem tudott járni.

A terápiarezisztens rohamok nagyobb arányban fordultak elő a nCP-csoportban, mint a CP-s betegekben (67% vs. 54%). A gyógyszer mellett rohammentes páciensek aránya viszont a CP-csoportban volt magasabb (32% vs. 14%).

Klinikai jellemzők	CP-csoport (37 fő)	nCP-csoport (21 fő)	p-érték
Járóképes?			p<0,001 (a)
-igen	8 (22%)	19 (90%)	
-nem	29 (78%)	2 (10%)	
Epilepsziás státusz			0,02 (b)
-gyógyszer nélkül rohammentes	5 (14%)	4 (19%)	
-gyógyszer mellett rohammentes	12 (32%)	3 (14%)	
-gyógyszerrel sem rohammentes	20 (54%)	14 (67%)	
Kognitív státusz			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%)	

11. táblázat A járóképesség, az epilepsziás és a kognitív státusz a CP- és a nCP-csoportokban (CP:cerebralis pareticus; nCP:nem cerebralis pareticus; „a”:Chi² teszttel; „b”: Fisher-teszttel)

A CP-csoportban kb. négyszer gyakoribb (84% vs. 19%) volt a súlyos kognitív deficit. Az enyhe és közepes fokú kognitív eltérés és a normális vagy közel normális intellektus is a nCP-csoportban fordult elő nagyobb arányban. A CP-csoportban nem találtunk normális intellektusú páciens.

III.5. Diszkusszió

Ezen kutatásunkban egyrészt a CP előfordulási arányát kívántuk vizsgálni a csecsemőkorban West-szindrómával diagnosztizált és kezelt populációban, másrészt az epilepsziás szindróma és a cerebralis paresis kialakulásában szerepet játszó etiológiai faktorokat tanulmányoztuk. A CP-vel érintett és nem érintett gyermekek csoportjaiban vizsgáltuk a mozgás, az epilepszia és az intellektuális teljesítmény közti különbségeket is. Több tanulmány^{17: 44-48} is foglalkozott a West-szindrómás gyermekekre jellemző koponya-MR-eltérésekkel és ezzel kapcsolatban a várható kórjósallattal, de tudomásunk szerint ez az első olyan vizsgálat, amely a CP és a West-szindróma együttes előfordulását és így a kettős tünetegyüttes lehetséges okait elemzi a klinikai és képalkotó vizsgálatok

segítségével. Külön hangsúlyozzuk, hogy tanulmányunkban csak a West-szindróma és CP együttes előfordulását vizsgáltuk, a munka retrospektív jellegéből adódóan nem vontunk le következtetéseket a West-szindróma és a CP együttes etiológiáját és kapcsolatát illetően.

A 12. táblázatba gyűjtöttük össze azon West-szindrómával foglalkozó közleményeket, melyekben a CP jelenlétét is vizsgálták. Több, viszonylag alacsony esetszámú (13-148 fő) tanulmányt találtunk, melyek meglehetősen változatos CP előfordulási arányokat mutattak (21-95%). Saját adataink szerint a West-szindrómás betegeink 63%-a cerebialis pareticus is volt. Ezek az adatok Lombroso³⁸, Trevathan⁴¹ és Kaushik⁴³ értékeivel korrelálnak leginkább.

Szerző, év	A CP aránya (%)	Spasticus tetraparesis (%)	Spasticus hemiparesis (%)
Jeavons ³⁷ 1970	47/112 (42)	-	-
Lombroso ³⁸ 1983 *	54/102 (53)	-	-
Watanabe ³⁹ 1987 **	40/42 (95)	-	-
LúóAvígsson ⁴⁰ 1994	5/13 (39)	4 (31)/+1 diplegiás (8)	0
Trevathan ⁴¹ 1999	10/18 (56)	7 (40)	3 (17)
Wong ⁴² 2001	22/105 (21)	-	-
Kaushik ⁴³ 2013	92/148 (62)	82 (55) /+8 diplegiás (5)	2 (1)
Saját adatok 2018	39/62 (63)	31 (50)	4 (10)

12. táblázat A CP előfordulása West-szindrómás betegekben (CP: cerebialis paresis; * neurológiai következmények csak kriptogén betegekben; ** szelektált populáció)

Jeavons és mtsai³⁷ 112 West-szindrómás gyermek hosszú távú követése során 42%-ban találtak CP-t vagy társuló neurológiai rendellenességet (21 spasticus diplegia vagy quadriplegia, 15 hemiparesis, 4 hypotonia, 3 hydrocephalus, 4 egyéb neurológiai rendellenesség). Trevathan és mtsai⁴¹ közleményükben 56%-os CP előfordulási arányról számoltak be 18 West-szindrómás betegük körében. A 95%-os CP előfordulási aránnyal Watanabe és mtsai³⁹ közleménye meglepően kiemelkedő, de ez esetben hangsúlyoznunk kell, hogy egy válogatott populációt vizsgáltak: minden csecsemőnek már az infantilis spasmusok megjelenése előtt voltak neurológiai tünetei.

III.5.1. MRI-eredmények

Az MR-vizsgálatok segítségével West-szindrómás betegeink többségében, 88,7%-ában (55/62) sikerült valamilyen kóroki faktort meghatározni. Wirrel⁴⁸ 250 West-szindrómás gyermek vizsgálatai során csak 161 (64,4%) esetben tudta tisztázni a betegség feltételezhető okát, az esetek többségében (138/161) csak a klinikai értékelés és az MRI együttes segítségével.

Azon betegeink között, akiknek pozitív volt az MRI eredményük, leggyakoribb kóroknak az agyi malformáció bizonyult (21/55; 38,2%). Eredményeink meglehetősen hasonlítanak Poulat és mtsai⁴⁷ adataihoz: 15/40 (37,5%) szimptómás betegben agyi malformációt és sclerosis tuberosát igazoltak. Az általunk vizsgált West-szindrómás betegekben a hypoxia/ischaemia bizonyult a második leggyakoribb kóroknak (13/55; 23,6%); az arány szintén hasonlít Poulat adataihoz (15% hypoxiás-ischaemiás encephalopathia és 2,5% periventricularis leukomalacia).

A CP- és a nCP-csoportot külön elemezve megállapíthatjuk, hogy a hipotézisünknek megfelelően a hypoxia/ischaemia aránya a CP-s betegekben jelentősen magasabb volt (12/39, 31%), mint a nCP-csoportban (1/23, 4%). A várakozásainkkal ellentétben azonban a congenitalis agyi malformációk aránya különbözött, a nCP-csoportban jelentősen magasabb volt (11/23; 48%), mint a CP-csoportban (10/39; 26%), de az eltérés nem volt szignifikáns (Chi²-teszt; p=0.075). Fontosnak tartjuk, hogy a hippocampalis anomáliák is a nCP-csoportban fordultak elő gyakrabban (39,1% vs. 15,4%; p=0,035).

Külön vizsgáltuk a corpus callosum és az egyéb patológiás fehérállományi eltéréseket. A szignifikáns különbség az egyéb patológiás fehérállományi eltérések (CP 61,5%, nCP 21,7%) előfordulásában a CP- és a nCP-csoportok között jól magyarázható a CP patomechanizmusával. A corpus callosum eltérések magas aránya (18/62, 29%) - különösen a CP-s csoportban (14/39, 35,9%) - további kutatási témaként felveti a corpus callosum és West-szindróma kapcsolatának vizsgálatát.

Negatív MRI eredményeket találtak West-szindrómás betegek 26,7%-ban Harini és mtsai⁴⁴. Negatív MRI leletet mi csak 7/62 esetben (11,3%) találtunk ugyanezen betegpopulációban. Ezen különbség magyarázata nem teljesen egyértelmű. Egyik magyarázat lehet a különböző minőségű MRI készülékek használata és a különböző képzettségű radiológusok szerepe. A CP- és a nCP-csoportot külön is elemezve szignifikáns különbséget találtunk a negatív MRI-eredmények előfordulási arányában

(CP-csoport 1/39, 2,6%; nCP-csoport 6/23, 26,1%). Ismert az a tény, hogy a cerebralis pareticus betegek egy részében nem mutatható ki az MR-felvételén semmiféle patológia, ezen esetekben feltehetően valamilyen – akár eddig még nem is ismert- genetikai eltérés állhat a háttérben. Ezt feltételezzük az egyetlen, negatív MRI eredménnyel rendelkező és kettős patológiájú (cerebralis pareticus és West-szindrómás) betegünk esetében is.

III.5.2. Klinikai jellemzők

A koraszülöttek aránya a CP-csoportban (41%) majdnem a kétszerese volt a nCP-csoporténak (21,7%). A CP-csoport koraszülött aránya hasonló volt egy epilepsziás és cerebralis pareticus pácienseket vizsgáló európai tanulmányban publikált arányhoz.⁴⁹

Nem találtunk szignifikáns különbséget az életkorban és a korrigált életkorban az infantilis spasmus kezdetekor a CP- és a nCP-csoportok között. Ez talán arra utalhat, hogy a CP-t okozó agyi sérülések nem befolyásolják a West-szindróma kezdetét.

Összehasonlítottuk a CP-szubtípusok arányát a CP-csoportunkban egy európai epilepsziás cerebralis pareticus gyermekeket vizsgáló tanulmány adataival. A bilaterális spasticus CP aránya tanulmányunkban (80%) lényegesen magasabbnak bizonyult, mint Sellier és mtsai⁴⁹ közleményében (36,6%), míg az unilaterális spasticus (25,6% vs. 15%) és a dyskinesikus CP-ben (51,6% vs. 2,7%) szenvedő gyermekek aránya alacsonyabb volt, és mi nem találtunk ataxiás CP-s pácienset. Az eltérés magyarázatául szolgálhat, hogy míg Sellier és mtsai egy általános epilepsziás cerebralis pareticus populációt vizsgáltak („jóindulatú” epilepsziafajtákat is bevonva), addig mi csupán az egyik legrosszabb prognózisú epilepsziászindrómában (West-szindróma) és CP-ben szenvedő gyermekek státuszát elemeztük.

A súlyos intellektuális deficit aránya a mi általunk vizsgált populációban (35/58, 60%) kissé magasabbnak bizonyult, mint Riikonen tanulmányában⁴⁵ (75/147, 51%). Különösen kedvezőtlenek voltak az arányok a CP-csoportban, ugyanis minden páciensnek volt intellektuális elmaradottsága, közülük 31/37 (84%) főnek súlyos mértékű. Egy ausztráliai, populáció-alapú retrospektív vizsgálat⁵⁰ során a cerebralis pareticus gyermekek 45%-nál találtak intellektuális korlátozottságot is. Ezen adatok alátámasztják a hipotézisünket, mely szerint a cerebralis pareticus, volt West-szindrómás betegcsoport prognózisa rendkívül kedvezőtlen a kognitív funkciókat tekintve.

Hollung és mtsai⁵¹ norvég, 1999 és 2010 között született cerebralis pareticus gyermekek körében vizsgálták a CP prevalenciáját és súlyosságát. A járni tudó gyermekek aránya (GMFCS 1-2) 61,5 és 81,7% között változott a vizsgált évek során. Ez az arány a mi vizsgálatunkban 22% volt. Ez az eredmény ismét megerősíti a tényt, hogy a volt West-szindrómások csoportja a CP-n belül egy rendkívül kedvezőtlen prognózisú alcsoport.

A nCP-csoportban mindössze két gyermek nem tudott járni. Az ő betegségük hátterében leukodystrophia, ill. PEHO-szindróma igazolódott. A PEHO-szindróma ritkán társul West-szindrómával. Riikonen⁴⁵ mindössze három esetet talált a vizsgált populációjában.

A rohammentes páciensek aránya hasonló volt a CP- és a nCP csoportunkban (14%, 19%). Meglepőnek találtuk, hogy a terápiára rezisztens epilepsziások aránya a nCP csoportban magasabb volt, a gyógyszer mellett rohammentesek aránya viszont alacsonyabb. Ennek hátterében a cerebralis malformációk (polymicrogyria, sclerosis tuberosa, hippocampalis eltérések) nagyobb arányú előfordulását feltételeztük a nCP csoportban a CP csoporthoz képest. Az efféle eltérések által indukált epilepsziák kezelése közismerten nagyon komplikált. Kaushik és mtsai⁴³ a West-szindróma kimenetelét befolyásoló faktorokat vizsgálták. A kedvező kimenetel alatt a spasmusok legalább hat hónapja tartó, relapszusok és más rohamtípusok megjelenése nélküli megszűnését értik. Kutatásuk szerint az életkor a spasmusok kezdetekor, a nem, a spasmusok kezdete és a terápia kezdete között eltelt idő (treatment lag), perinatális asphyxia vagy komorbiditásként előforduló CP nem befolyásolta a kimenetelt.

III.5.4. Vizsgálataink erőssége és gyengesége

Tudomásunk szerint ez az első olyan West-szindrómásokat vizsgáló tanulmány, melyben a betegeket motoros státuszuk szerint (van-e cerebralis paresisuk vagy nincs) csoportosítva hasonlították össze.

Minden gyermek West-szindrómáját a PTE KK Gyermekgyógyászati Klinika Neurológiai Osztályán ugyanolyan irányelvek alapján kezelték. A gyermekek nagy részének kórtörténete legalább öt évig követhető volt (51/62), 38 esetben több mint 10 évig. Komplex adatgyűjtést, elemzést és értékelést végeztünk. Nem csupán a CP és a West-szindróma együttes előfordulását és a lehetséges oki faktorokat vizsgáltuk, hanem a funkcionális kimenetelt, az epilepsziás státuszt is. Minden gyermek esetében történt MRI vizsgálat, amit nem egyértelmű eredmény esetén később megismétlésre került.

Bár eredményeink egyértelműen mutatják, hogy a West-szindrómások között a CP előfordulási aránya magas, és a kettős patológia rendkívül rossz prognózisú, a viszonylag nem túl magas esetszám korlátozza az értékelést. A vizsgálat retrospektív jellege szintén korlátozó tényező lehet, valamint nem volt lehetséges minden páciens azonos életkorban történő MRI vizsgálata.

III.5.5. Következtetés

Kutatásunkban arra kerestük a választ, hogy a West-szindróma kimenetelét mennyire befolyásolja a cerebralis paresis, mint komorbiditás jelenléte. A CP-vel is érintett gyermekekben a pre/perinatális hypoxia/ischaemia, az agyi malformációk, a cerebrovaszkuláris inzultusok és az infekciók bizonyultak a leggyakoribbnak, míg a csak West-szindrómás csoportban az agyi malformáció volt a legjelentősebb kórok, és epilepsziás státuszuk kedvezőtlenebb volt. Szignifikáns különbségeket találtunk a CP- és a nCP-csoport koponya-MRI eredményei között. A hippocampalis anomáliák a nCP-csoportban voltak szignifikánsan gyakoribbak, ez irányban további kutatások szükségesek. A teljes West-szindrómás populációban magas volt a corpus callosum eltérések előfordulási aránya (29%). A cerebralis pareticus betegek anamnézisében a West-szindróma kedvezőtlen prognózisra utal a kognitív funkciókat és a járóképességet tekintve.

Fenti vizsgálataink eredményeiről az alábbi szaklapban számoltunk be:

Nagy E, Farkas N, Hollódy K. Does co-occurred cerebral palsy change the prognosis of West syndrome? Neuropediatrics [accepted for publication] [IF:1,654] (2018)

IV. A cerebralis paresis klinikai jellemzői. A koponya MR-vizsgálatok szerepe és jelentősége a cerebralis paresis okainak kutatásában

IV.1. Irodalmi áttekintés

A cerebralis paresis (CP) a mozgás és/vagy tartás és a motoros funkció állandó, de nem változatlan rendellenességeinek csoportját jelenti, amelynek oka a fejlődő, éretlen agy nem progresszív jellegű károsodása/sérülése.⁵²

Napjainkban is a gyermekkorban leggyakoribb mozgáskorlátozottságot okozó tényezőként tartják számon, incidenciája 1-2/1000 élveszületés.

A cerebralis paresis etiológiája és klinikai megjelenése sokrétű, ezért a CP elnevezést sokszor esernyő fogalomként írja le az irodalom, sőt felmerült a „cerebralis paresis spektrum betegség” fogalom használatának a javaslata is.⁵³ Társulhat az értelmi fejlődés elmaradásával, epilepsziával, táplálási nehezítettséggel, látás-, illetve halláskárosodással. Korai diagnózissal és fejlesztéssel a gyermekek állapota az esetek jó részében jelentős mértékben javítható.

IV.1.1. A CP kialakulásának okai

A CP kialakulásában a leggyakoribb a prenatális eredet (80%). A peri- és posztnatális rizikófaktorok 10-10%-ban felelősek a CP kialakulásáért.⁵⁴

- *Prenatális tényezők:*

Koraszülöttség/alacsony születési súly (ikerterhesség), az ezek következtében létrejött periventricularis leukomalacia és intraventricularis vérzés,

veleszületett genetikai rendellenességek/agyi malformációk,

intrauterin infekciók.

A prenatális tényezők között külön csoportot alkotnak az anyai faktorok, mint például a placenta rendellenességei, trombofiliák, praeclampsia, az anyai dohányzás, alkoholfogyasztás, droghasználat.

- *Perinatális faktorok:*

Leggyakoribb a születés közben elszenvedett hypoxia/ischaemia, perinatális stroke.

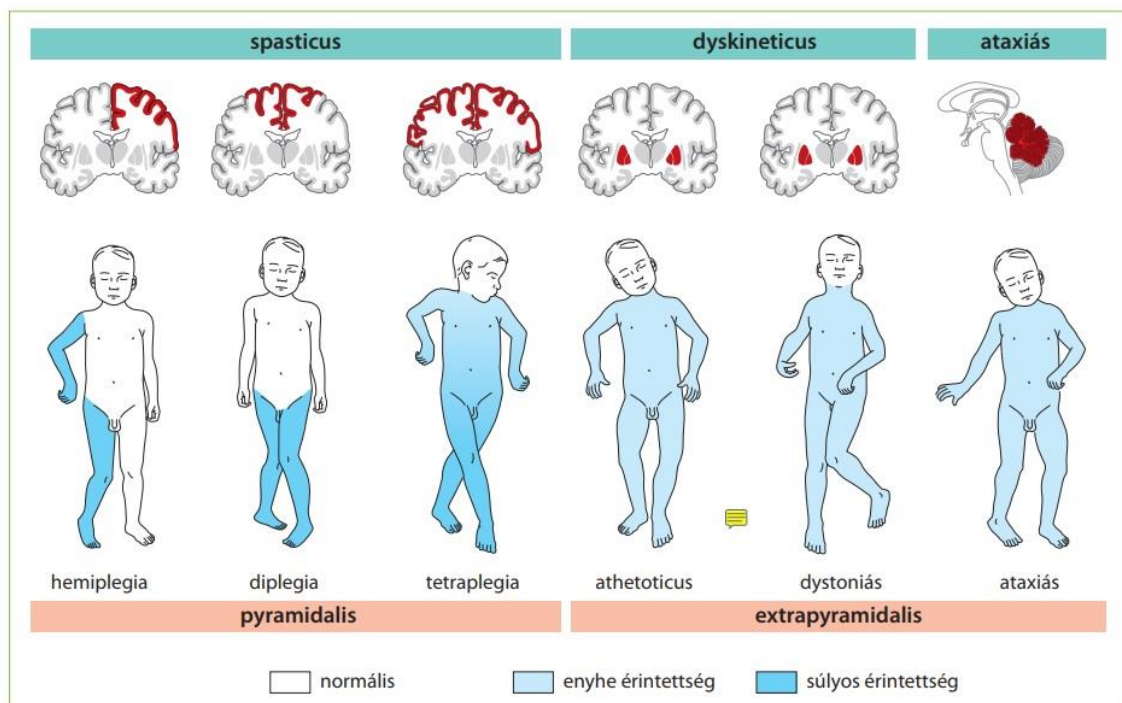
- *Posztnatális rizikófaktorok:*

Koponyatraumák, központi idegrendszeri infekciók, fulladásos balesetek.

Az említett faktorokon kívül egyre nagyobb szerepet tulajdonítanak a genetikai eredetnek.⁵⁵

IV.1.2. A CP osztályozása a motoros tünetek alapján

Spasticus CP-ről beszélünk fokozott izomtónus, fokozott mélyreflexek, pozitív Babinski-tűnet esetén. Érintheti az egyik (unilaterális) vagy mindkét testfelet (bilaterális). A túlmozgásokkal járó dyskineticus CP két formáját különböztetjük meg: dystoniás (hypertonia és hypomotilitás) és choreoathetoid (hypotonia és hypermotilitás) CP. Az ataxiás formát a végtagmozgások rendezetlensége jellemzi (3. ábra).



3. ábra Az érintett agyállomány és a CP típusának kapcsolata (forrás: Hollódy Katalin: *Gyermekneurológia. Medicina Könyvkiadó, Bp. 2019. p.105.*)

IV.1.3. A jellemző képalkotó eltérések a CP-s gyermekekben

A perinatálisan elvégzett jó minőségű koponya ultrahang vizsgálat igen fontos, és meglehetősen pontos eredményt tud adni a csecsemő agyának szerkezetéről. A későbbiekben azonban minden cerebralis pareticus gyermeknél ajánlott koponya MR-vizsgálat elvégzése. Ennek optimális időpontja a 2 éves kor, azonban bizonyos kórképek, sürgősség esetén természetesen előbb is elvégezhető/elvégzendő.

Fontos tudni, hogy a fejlődő agyat különböző időpontokban érő különböző típusú és eredetű rendellenességek azonos klinikai képpel járó CP-t okozhatnak (pl. a congenitalis cytomegalovírus fertőzés vagy a congenitalis lissencephalia is okozhat ugyanolyan klinikai megjelenésű, súlyos, mind a négy végtagot érintő tetraparesist), vagyis magából a klinikai megjelenésből nem következtethetünk a kiváltó okra.

Ezért (is) volt szükséges a képalkotó vizsgálatok segítségével valamilyen csoportosítási rendszert létrehozni. A „Surveillance of Cerebral Palsy in Europe” (SCPE) szervezet magyarországi tagjaként részt vettünk az MR-Klasszifikációs rendszer kidolgozásában. A munkacsoport 2017-ben publikálta a cerebralis paresis esetén alkalmazható **MRICS (MRI Classification System)** használatának ajánlását, annak megbízhatóságát.⁵⁶

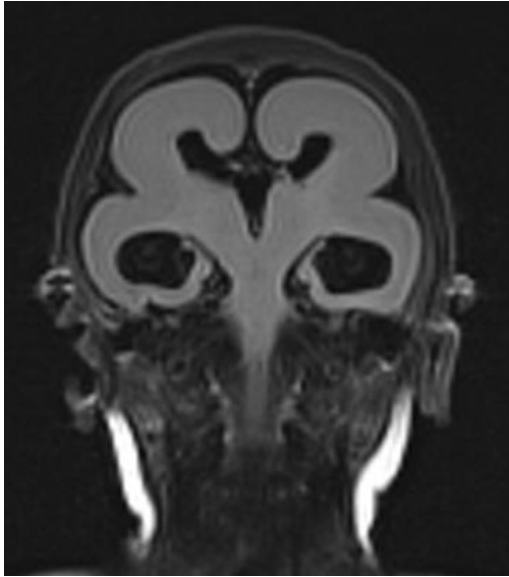
Az MR-felvételek alapján 5 fő csoportot és ezek néhány alcsoportját különítették el.

Saját betegeink képalkotó vizsgálataiból történő válogatással mutatjuk be az 5 fő csoportot; a felvételek a Pécsi Diagnosztikai Központban készültek:

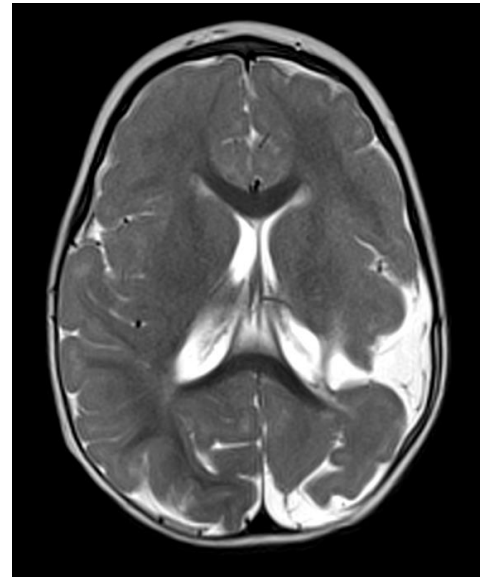
A. AGYI FEJLŐDÉSI RENDELLENESÉGEK

A1: a proliferáció, a migráció és az organizáció zavarai, mint pl. microcephalia vera, hemimegalencephalia, heterotopiák, lissencephalia (5. kép), polymicrogyria, schizencephalia (6. kép);

A2: egyéb anomáliák, mint pl. holoprosencephalia, Dandy-Walker-malformáció, corpus callosum agenésia, cerebellaris hypoplasia).



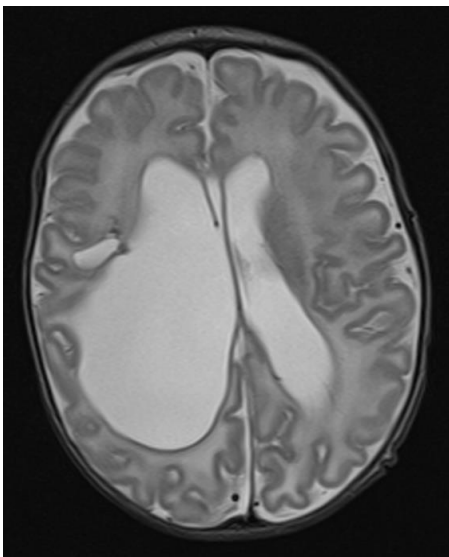
5. kép *Lissencephalia*
(koronális, FLAIR)



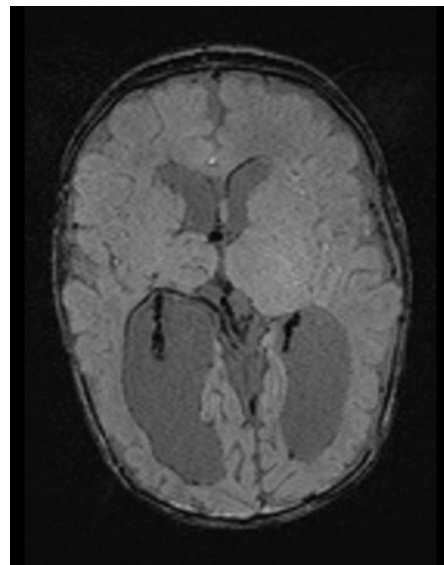
6. kép *Nyitott ajkú schizencephalia* (axiális, T2 súlyozott)

B. DOMINÁNSAN AZ AGY FEHÉRÁLLOMÁNYÁT ÉRINTŐ ELTÉRÉSEK

B1: periventricularis leukomalacia (7. kép),



7. kép *Periventricularis leukomalacia*
és *kamrafali cysta* (T1, axialis)



8. kép *A tágult kamrákban a hypointenz vérszármazékok jól láthatók* (SWI, axialis)

B2: intraventricularis vérzés (8. kép), periventricularis haemorrhagiás infarktus,

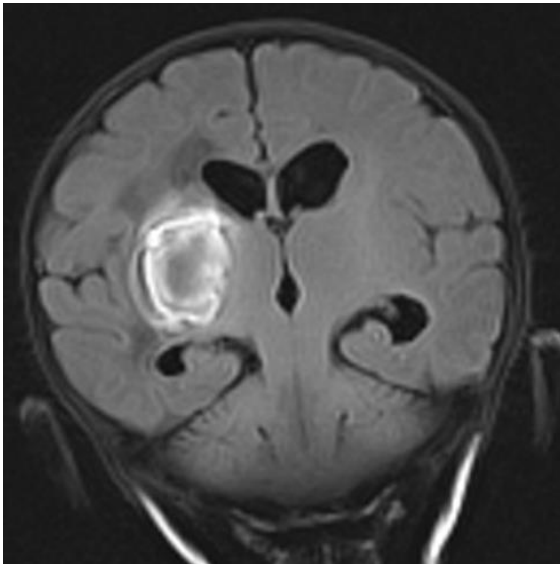
B3: periventricularis leukomalacia és az intraventricularis vérzés kombinációja.

C. DOMINÁNSAN AZ AGY SZÜRKEÁLLOMÁNYÁT ÉRINTŐ KÓRKÉPEK

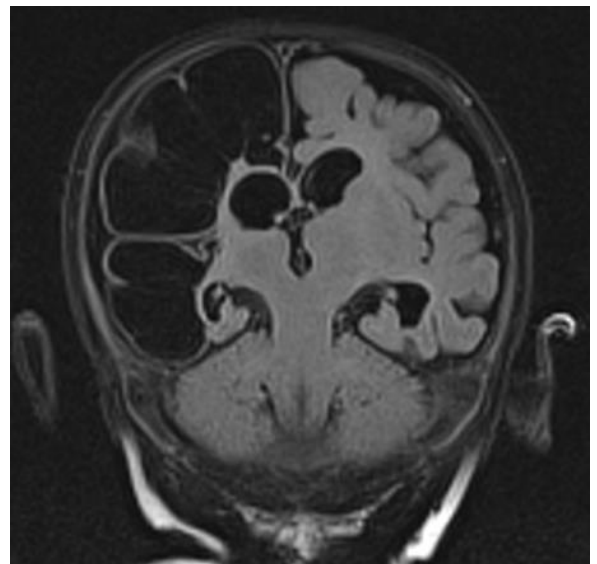
C1: basalis ganglion/thalamus laesiók (9. kép),

C2: corticalis-subcorticalis laesiók (és nem fedí a C1),

C3: a. cerebri media infarktus (10. kép).



9. kép Törzsdúci vérzés (koronális, FLAIR)



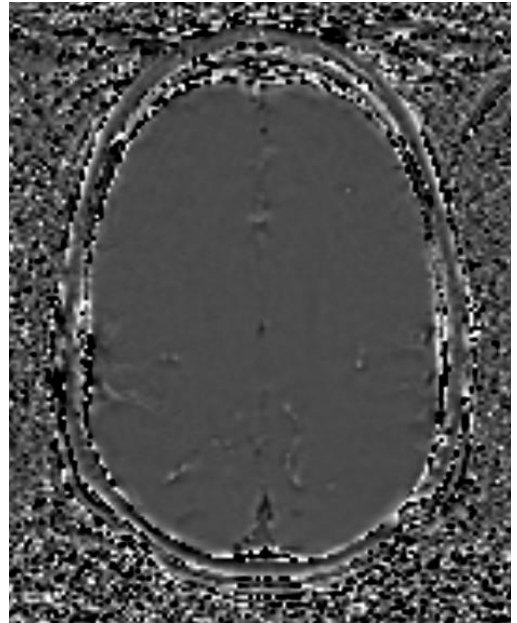
10. kép Jobb oldali arteria cerebri media elzáródás következtében kialakult cysticus encephalomalacia (koronális, FLAIR)

D. KEVERT OKOK

Pl. cerebralis, cerebellaris atrophia (11. kép), calcificatio (12. kép), megkésett mielinizáció, ventriculomegalia vagy vérzés, amit a B csoport nem fed le.



11. kép Agyi atrophia - mély, széles sulcusok



12. kép Axialis, SWI invertált fázisméréssel apró hyperintenz foltokként jelenik meg a calcificatio az agyállományban.

E. NORMÁLIS MRI

IV.2. Célkitűzés-Hipotézis

1./ Felmérni a PTE KK Gyermekgyógyászati Klinika vonzáskörzetében, pontosabban az SCPE által C23 magyar régióként meghatározott Baranya, Somogy és Tolna megyében élő cerebralis pareticus populáció általános jellemzőit és ezt összehasonlítani a rendelkezésre álló irodalmi adatokkal.

2./ A fenti betegek koponya MR-felvételeinek elemzésével megvizsgálni a fent bemutatott MRI Klasszifikációs Rendszer (MRICS) alkalmazhatóságát, eredményeit a klinikai gyakorlatban.

Hipotézisként feltételeztük, hogy a vizsgálni kívánt magyar cerebralis pareticus populáció klinikai és képalkotó vizsgálatainak jellegzetességei, eredményei a nemzetközi adatokkal megegyeznek.

IV.3. Betegek és módszerek

IV.3.1. Betegek

Az SCPE európai munkacsoporttal a PTE KK Gyermekgyógyászati Klinikája 2010 óta áll szerződéses kapcsolatban. Az 1990. évben született cerebralis pareticus gyermekek adatgyűjtésével kezdtük a munkát. 2016-tól, a Joint Research Centerrel (JRC) való egyesülés óta az adatokat a JRC-SCPE szervezet gyűjti. Az európai szervezet évente szervezi meg munkakonferenciáit, ahol a tagok beszámolnak a megelőző év történéseiről, és megvitatásra kerülnek a további kutatás irányvonalai. 2011-ben a pécsi munkacsoport szervezte a munkakonferenciát pécsi helyszínnel. PhD tanulmányaim megkezdése óta, vagyis 2016 óta 3 alkalommal volt lehetőségem részt venni az európai munkacsoport éves konferenciáin, előadást is tartottam az asszisztált reprodukciós technikák és a CP lehetséges kapcsolatáról.

A jelen tanulmányba az 1990 és 2015 között született cerebralis pareticus gyermekek kerültek bevonásra a délnyugat-magyarországi régióból (Baranya, Somogy és Tolna megye).

Az SCPE munkacsoport magyar tagjaként az általuk meghatározott CP-definíciót vettük figyelembe és a Cans és mtsai (SCPE munkacsoport)⁵⁷ által kidolgozott kizárási kritériumokat alkalmaztuk, vagyis nem kerülhettek be a vizsgálatba azok a betegek, akik

- progresszív betegségben szenvednek,
- hypotonia, mint egyedüli klinikai eltérés igazolható,
- izolált gerincvelői defektusuk van.

A SCPE előírásai szerint a gyermekek négyéves kortól vonhatók be, de ha a beteg előbb elhunyt, és a második születésnapját követően már a CP bizonyított volt, bekerülhet az adatbázisba. E kitévelt annyiban módosítottuk a jelen kutatásban, hogy a biztos CP diagnózis esetén már kétéves kor után bevontuk a betegeket.

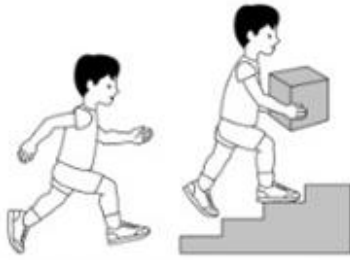
IV.3.2. Módszerek

Az adatokat retrospektív módon a papír alapú és az elektronikus kórházi adatbázisokból a “cerebrális paresis”, “hemiparesis”, “quadriparesis” keresőszavak segítségével gyűjtöttük össze. A Tolna és Somogy megyei betegek adatainak gyűjtésében a két megyében dolgozó gyermekneurológusok, gyógytornászok, korai fejlesztő központok voltak segítségünkre. A PTE KK Regionális Kutatásetikai Bizottság engedélyezte a vizsgálatot.

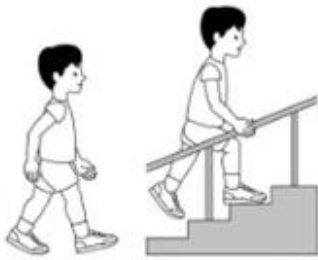
Az adatgyűjtéshez az SCPE szervezet által használt rögzítőívet vettük alapul (*ld. melléklet*):

- a gyűjtött perinatális adatok: nem, születési súly, gesztációs kor (37. hét előtt születetteket tekintettük koraszülöttnak), szülés módja, újszülöttek száma, Apgar-érték az 5. percben, volt-e görcse az első 72 órában, CP-szubtípus (bilaterális spasticus, unilaterális spasticus, dyskineticus vagy ataxiás; kevert forma esetén a domináns tünet a mérvadó),
- koponya MRI eredmények,
- MR-felvételek eredményeinek csoportosítása az MRICS alapján (ha több lelet is rendelkezésre állt, a legfrissebbet vettük figyelembe),
- társuló betegségként kerestük az epilepszia fennállását (volt-e a gyermeknek epilepsziás görcse az első 72 órán túl),
- vizsgáltuk a nagy motoros funkciót a Gross Motor Function Classification System⁵⁸ (GMFCS) segítségével; minden gyermek esetében az utolsó kórházi megjelenésekor tapasztalt státuszt vettük alapul (*13. kép*).

I.



II.



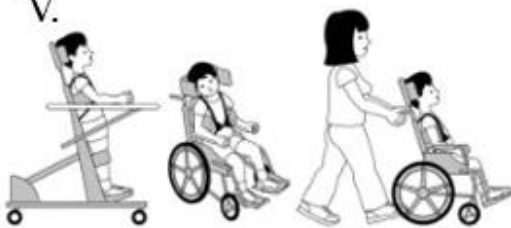
III.



IV.



V.



I. A kezek segítsége nélkül jön-megy, padlóról és a székből ülve feláll bármilyen tárgy segítsége 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.

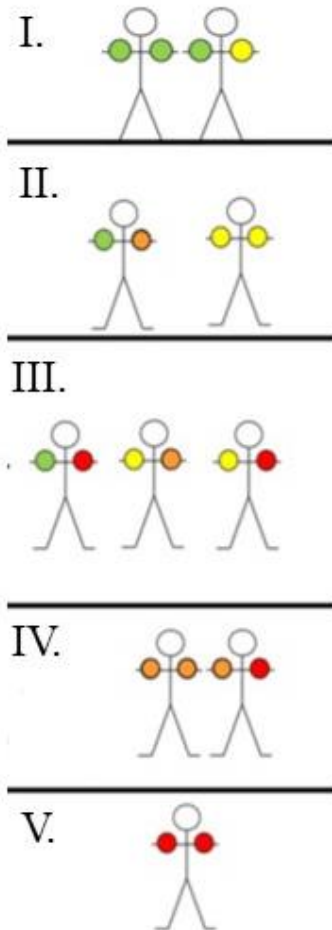
IV. Széken ülni tud, de csak a törzs segítő megtartásával, hogy a kezeit maximálisan használni tudja. Székbe beülni vagy székből kiülni csak felnőtt vagy egy stabil felület segítségével tud, amivel felnyomja vagy felhúzza magát a karjaival. Legfeljebb rövid távolságot képes megtenni járóeszköz segítségével 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.

13. kép Illusztráció a nagymotoros funkció osztályozásához (GMFCS). Az ábrák csökkenő sorrendben mutatják be az öt funkcionális szintet.

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

- A finommotoros funkció értékelése a „Bimanual Fine Motor Function” (BFMF)⁵⁹ teszt segítségével történt. Minden gyermek esetében az utolsó kórházi megjelenésekor tapasztalt státuszt vettük alapul (14. kép).



I. Egyik kéz: korlátozottság nélkül képes manipulálni. A másik kéz: korlátozottság nélkül képes manipulálni vagy a magasan fejlett finommotoros funkciókban korlátozottság.

II.a) Egyik kéz: korlátozottság nélkül képes manipulálni. A másik kéz: csak nyúlni és tartani tud.

b) Mindkét kéz: a magasan fejlett finommotoros funkciókban korlátozottság.

III. a) Egyik kéz: korlátozottság nélkül képes manipulálni. A másik kéz: nincs funkcionális képesség.

b-c) Egyik kéz: a magasan fejlett finommotoros 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.

14. kép Illusztráció a finommotoros funkció osztályozásához (forrás: SCPE)

- Az intelligencia kvóciens meghatározása klinikailag vagy a gyermekpszichológusok által felvett MAWGYI-teszttel (Magyar Wechsler Intelligencia Teszt) történt. Az alábbi három kategóriát használtuk:
 - $IQ \geq 70$ nincs intellektuális károsodás,
 - $IQ 50-69$ enyhe intellektuális deficit,
 - $IQ \leq 49$ közepes-súlyos intellektuális károsodás.

IV.3.3. Statisztikai számítások

A statisztikai számításokhoz az IBM SPSS Statistics 24 (Armonk, NY: IBM Corp.) és RStudio (R.RStudio, Inc., Boston, MA) programokat használtuk.

Chi²-teszttel értékeltük a kategorikus változókat, illetve Kruskal-Wallis-tesztet alkalmaztunk a folytonos változók (születési súly, gesztációs kor) összehasonlításához az MRI-vel rendelkező és nem rendelkező csoportok között.

Az MRICS szerint csoportokba sorolt páciensek között Chi²-teszttel és Fisher-teszttel hasonlítottuk össze a különböző prognosztikai faktorokat.

A $p < 0,05$ értékeket fogadtuk el szignifikánsnak.

IV.4. Eredmények

A vizsgált periódusban összesen 418 cerebralis pareticus gyermeket találtunk. 16 esetben a CP típusa hiányzó adat volt, így őket kizártuk a vizsgálatból. További 145 esetben nem volt elérhető MRI eredmény, így a képalkotó vizsgálatok elemzésére 257 beteg (257/402; 64%) esetében került sor.

IV.4.1. A cerebralis pareticus populáció klinikai jellemzői

Megvizsgáltuk a cerebralis pareticus populáció általános jellemzőit, illetve külön vizsgáltuk azokat az MRI-vel rendelkező és nem rendelkező páciensekben (13. táblázat).

IV.4.1.1. Perinatális jellemzők

A nemi arány tekintetében a fiú dominancia (60,4%) volt jellemző mind a koraszülöttek (68%), mind az érett újszülöttek (58%) között, és nem volt szignifikáns különbség a nemi megoszlásban a koraszülöttek és az érett újszülöttek között ($p=0,421$). A vizsgált betegek 46,5% -a volt koraszülött és 51,1%-uk született 2500 g alatti súllyal. A születési súly és a gesztációs kor az MRI-vel nem rendelkező csoportban szignifikánsan alacsonyabb volt, vagyis a koraszülöttek, kissúlyú újszülöttek esetében ritkábban készült koponya MR-vizsgálat. A gyermekek 39,3%-a jött császármetszéssel a világra. Nem találtunk szignifikáns eltérést a nemi megoszlás, az Apgar-értékek, a császármetszés és az ikerterhesség gyakoriságát vizsgálva az MRI-vel rendelkező és nem rendelkező

csoporthoz. Az MRI-s csoportban szignifikánsan több volt az életük első 72 órájában görcsölők száma.

A koraszülött arány a bilaterális spasticus CP esetén volt a legmagasabb (53.2%), de a többi típusban is jelentős volt (unilaterális spasticus 35,1%, dyskineticus 40%, ataxiás 38,5%).

IV.4.1.2. CP szubtypusok

A spasticus CP volt a leggyakoribb a vizsgált csoportban, 86,6%. (60,2% bilaterális, 26,4% unilaterális). A dyskinetikus és ataxiás CP aránya sorrendben 2,5% és 10,9% volt. Legnagyobb arányban (80,2%) unilaterális spasticus CP esetén készült MRI.

IV.4.1.3. GMFCS, BFMF és IQ értékek

Szignifikáns eltérést találtunk a GMFCS, BFMF és IQ értékek megoszlásában az MRI-vel rendelkező és nem rendelkező csoportok között.

Betegeink 36,8%-a a legrosszabb motoros funkciót mutató GMFCS V. értéket kapta. A legrosszabb finommotoros funkciót a betegeink 29,9%-ánál találtuk. A populáció több mint felének (53,7%) IQ értéke ≤ 49 volt.

IV.4.1.4. Epilepszia

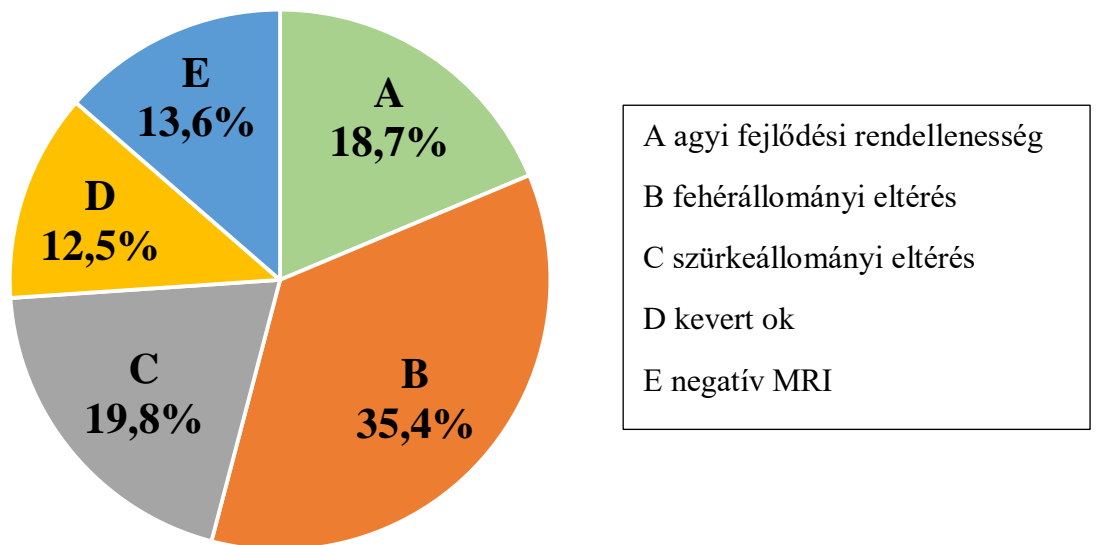
CP-s betegeink 57,1%-a epilepsziás volt valaha az élete során. Az epilepszia előfordulásának megoszlásában szignifikáns különbséget találtunk: az MRI-s csoportban magasabb volt az epilepsziások aránya. Szintén szignifikánsan gyakrabban fordult elő epilepszia azokban a páciensekben, akik már életük első 72 órájában görcsöltek (35/176, 19,9% vs. 14/133, 10,5%; Chi²-teszt, p=0,026).

	nincs MRI N=145		van MRI N=257		össz.		p-érték
Faktor	Átlag (±SD)		Átlag (±SD)		Átlag (±SD)		
Születési súly (g)	2066(±1011)		2554(±950)		2386 (±995)		<0,001
Gesztációs kor (hetek)	33,65(±5,36)		35,72(±4,92)		35(±5,17)		<0,001
Apgar-érték	8,33±2,15		8,63±1,94		8,53(±2,02)		0,170
Születési év	N	%	N	%	N	%	<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	
• lány	51	35,2	108	42	159	39,6	
Születési súly (g)							<0,001
• >2500	46	35,1	143	59,8	189	51,1	
• 1500-2500	34	26	48	20,1	82	22,2	
• <1500	51	38,9	48	20,1	99	26,8	
Gesztációs kor (hetek)							<0,001
• ≥37	52	40	145	60,9	197	53,5	
• <37	78	60	93	39,1	171	46,5	
Születési mód							0,758
• spontán	84	61,8	151	60,2	235	60,7	
• császármetszés	52	38,2	100	39,8	152	39,3	
Ikerterhesség volt?							0,517
• nem	131	90,3	237	92,2	368	91,5	
• igen	14	9,7	20	7,8	34	8,5	
Neonatólis görcs (1. 72 h)							0,042
• igen	10	9,8	39	18,8	49	15,8	
• nem	92	90,2	169	81,2	261	84,2	
Cerebralis paresis szubtypus							<0,001
• bilaterális spasticus	98	67,6	144	56	242	60,2	
• unilaterális spasticus	21	14,5	85	33,1	106	26,4	
• dyskineticus	4	2,8	6	2,3	10	2,5	
• ataxiás	22	15,2	22	8,6	44	10,9	
GMFCS							0,921
• 1	38	27,1	75	29,9	113	28,9	
• 2	31	22,1	47	18,7	78	19,9	
• 3	10	7,1	16	6,4	26	6,6	
• 4	11	7,9	19	7,6	30	7,7	
• 5	50	35,7	94	37,5	144	36,8	
BFMF							0,755
• 1	32	24,8	50	20,1	82	21,7	
• 2	33	25,6	69	27,7	102	27	
• 3	13	10,1	29	11,6	42	11,1	
• 4	11	8,5	28	11,2	39	10,3	
• 5	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	

13. táblázat Az MRI eredménnyel rendelkező és nem rendelkező CP-s betegek, valamint a teljes CP-s populáció klinikai jellemzői (GMFCS: Motor Function Classification System; BFMF: Bimanual Fine Motor Function)

IV.4.2. Az agyi MR-vizsgálatok eredményeinek MRICS szerinti osztályozása és értékelése a vizsgált perinatális és funkcionális faktorok függvényében

Az MRI vizsgálatok 65,4%-a legalább két éves korban történt. A legnagyobb arányban a fehérállományi eltérések (B) fordultak elő (35,4%). Mind agyi fejlődési rendellenességeket (A), mind szürkeállományi eltéréseket (C) a betegek kb. egyötödében találtunk. Kevert típusú agyi anomáliák (D) a betegek 12,5%-ában fordultak elő, és nem találtunk eltérést az MRI felvételeken (E) 35/257 (13,6%) esetben (4. ábra).



4. ábra Az MRICS A-B-C-D-E kategóriáinak megoszlása cerebrális pareticus betegeinkben.

IV.4.2.1. Perinatális adatok és az MRICS

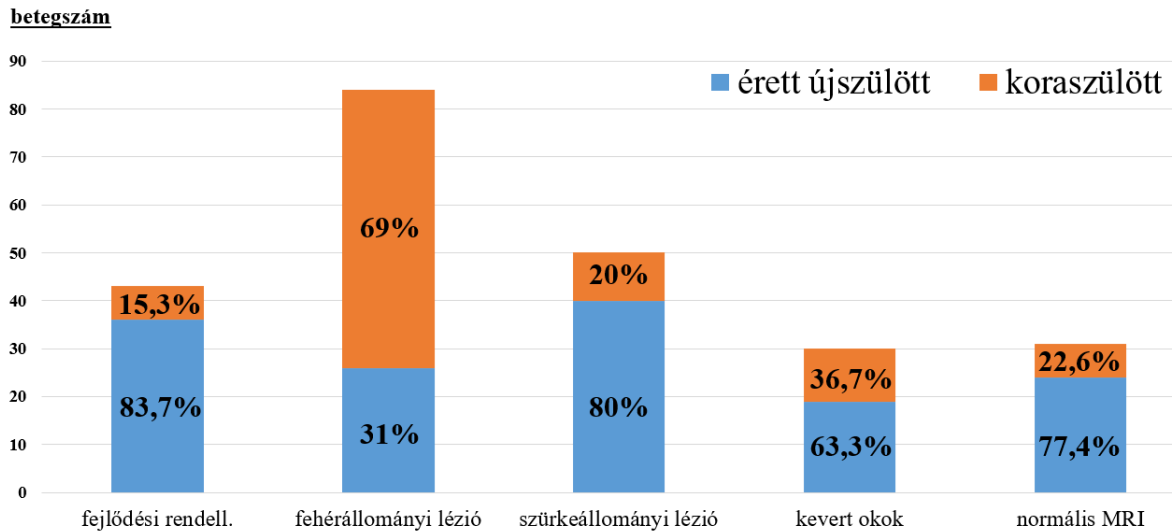
Szignifikáns különbséget találtunk az MRICS kategóriák között a születési súly, a gesztációs kor és az ikerterhesség előfordulásának megoszlásában (14. táblázat).

A <2500 g súllyal született gyermekek 59,4%-ban fehérállományi eltérést találtunk. Amennyiben csak a <1500 g súllyal születetteket vesszük csak figyelembe, ez az arány még magasabb, 79,2%. Az agyi fejlődési rendellenességek és a szürkeállományi eltérések a normális születési súllyal született gyermekekben fordultak elő gyakrabban. A normális MRI-vel rendelkezők 78,1%-a normális születési súllyal jött a világra.

	Fejlődési rendellenesség		Fehérállományi eltérés		Szürkeállományi eltérés		Kevert		Normális		Összesen		p-érték
	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	
• Lány	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 ≤ súly <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 (hetek)													<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													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	
Születési mód													0,100
• spontán	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	
Ikerterhesség?													0,003
• Nem	46	95,8	76	83,5	51	100	31	96,9	33	94,3	237	92,2	
• Igen	2	4,2	15	16,5	0	0	1	3,1	2	5,7	20	7,8	
Neonatólis görcs													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	

14. táblázat Az MRICS kategóriái és a perinatális faktorok kapcsolata

A gesztációs kor és a születési súly jól korrelált egymással. A koraszülöttek aránya a fehérállományi érintettségű csoportban volt a legmagasabb (69%). Az agyi fejlődési rendellenességgel született betegek 83,7%-a, a szürkeállományi eltéréssel rendelkezők 80%-a időre született (5. ábra).



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

15/20 ikerterhességből született gyermeknek fehérállományi laesiója volt.

Az MRICS kategóriákat vizsgálva nem találtunk szignifikáns különbséget a nemi arányban, az Apgar-értékek, a születési módok és a neonatális görcsök előfordulásának megoszlásában.

A születés utáni első 72 órában fellépő neonatális görcsök leggyakrabban a szürkeállományi érintettség esetén fordultak elő (31,8%), de a normális MRI-vel jellemzett csoportban is figyelemre méltó volt ez az arány (19,2%).

IV.4.2.2. CP szubtypusok

Bilaterális spasticus cerebralis paresis esetén fehérállományi laesio igazolódott a betegek 39,6%-ában. Szürkeállományi eltérés esetén a vizsgált betegek 64,7%-a az unilaterális spasticus CP csoportba tartozott. Ők az összes unilaterális spasticus cerebralis pareticus páciens 38,8%-át (33/85) tették ki. A normális MRI-vel rendelkező csoportban 16/35 beteg bilaterális, 13/35 pedig unilaterális spasticus CP-ben szenvedett (15. táblázat).

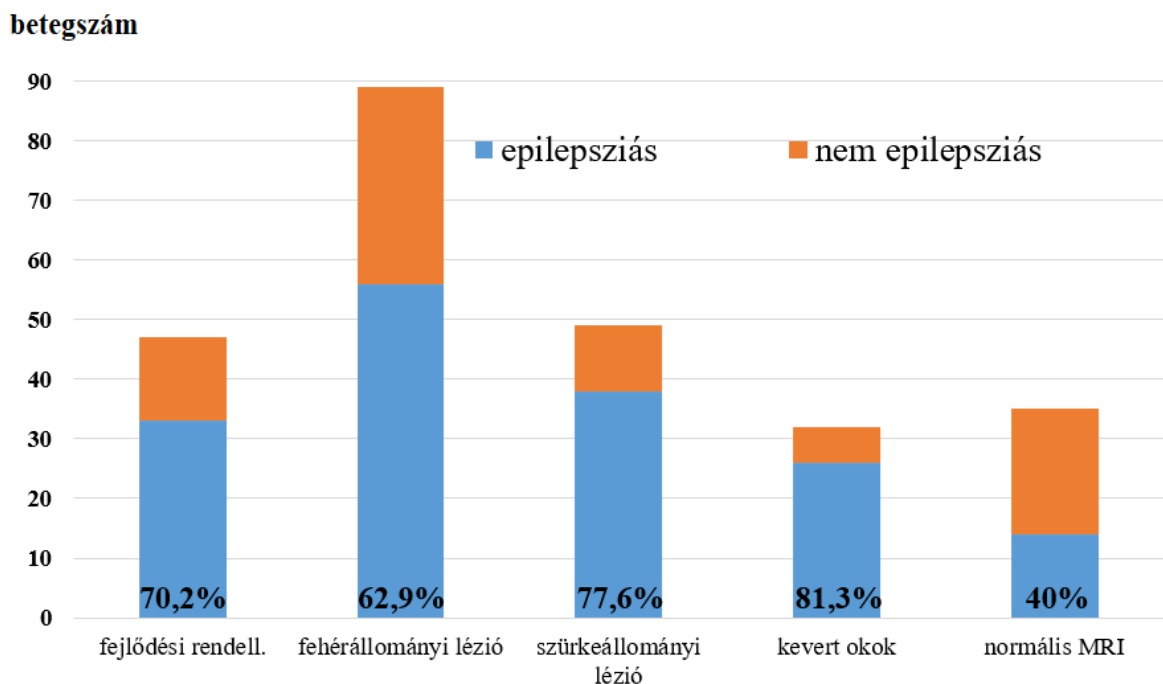
IV.4.2.3. GMFCS, BFMF és IQ

A GMFCS és BFMF skálák értékei normális MRI vagy szürkeállományi érintettség esetén alakultak a legkedvezőbbben; minden kategóriában az I-II. értékek aránya több mint 60% volt. A legkedvezőtlenebb helyzetben az agyi fejlődési rendellenességet vagy kevert eltérést mutató páciensek voltak, több mint 65%-uk III-V. értéket kapott.

Az intellektuális deficit az agyi fejlődési rendellenességekkel bíró csoportban volt a legsúlyosabb; a betegeink 74%-a az $IQ \leq 49$ kategóriába tartozott. A normális intellektus szürkeállományi érintettség és normális MRI esetén volt a leggyakoribb (56,8% és 41,9%) (15. táblázat).

IV.4.2.4. Epilepszia

Minden eltéréssel rendelkező MRI-s csoportban, vagyis az A-B-C-D kategóriákban 60% feletti volt az epilepszia előfordulása (15. táblázat). A legmagasabb arány a kevert csoportban volt megfigyelhető (6. ábra).



6. ábra Az epilepszia prevalenciája az MRICS egyes kategóriáiban

	Fejlődési rendellenesség		Fehérállományi eltérés		Szürkeállományi eltérés		Kevert		Normális		Összesen		p-érték
	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	
• unilaterális spasticus	8	16,7	28	30,8	33	64,7	3	9,4	13	37,1	85	33,1	
• dyskineticus	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
• 1-2	15	31,9	44	48,9	32	65,3	9	30	22	62,9	122	48,6	
• 3-5	32	68,1	46	51,1	17	34,7	21	70	13	37,1	129	51,4	
BFMF													<0,001
• 1-2	16	34	40	45,5	30	60	8	26,7	25	73,5	119	47,8	
• 3-5	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	

15. táblázat Az MRICS kategóriái és a CP szubtípusainak, a funkcionális értékeknek és az IQ-nak a kapcsolata (CP, cerebralis paresis; MRI, magnetic resonance imaging; GMFCS, Gross Motor Function Classification System; BFMF, Bimanual Fine Motor Function; IQ, intelligencia kvóciens)

IV.5 Diszkusszió

Jelen kutatásunk célja a dél-dunántúli régióban élő cerebralis pareticus populáció klinikai jellemzése és a koponya MR-vizsgálatok során talált patológiás eltérések elemzése volt. Az MR-leletek értékelésére az SCPE szervezet által 2017-ben publikált osztályozási rendszert (MRICS) alkalmaztuk, melynek kidolgozásában munkacsoportunk is aktívan részt vett.⁵⁶ Tudomásunk szerint ez az első magyar, cerebralis paresisben szenvedő betegek klinikai státuszának és képalkotó leleteinek jellemzőit összefoglaló munka, melybe minden CP szubtípus bevonásra került. Hollódy és Szóts⁶⁰ korábban csak a bilaterális spasticus CP jellemzőit vizsgálták 1975 és 1986 között született gyermekeken.

IV.5.1. A cerebralis pareticus populáció általános jellemzőinek összevetése az irodalmi adatokkal

A nemzetközi adatokkal harmonizálón mi is fiú dominanciát figyeltünk meg a CP-s populációnkban (60,4%). Reid és mtsai (59,1%)⁶¹ Ausztráliában, Himmelmann és mtsai (60%)⁶²; ⁶³ Svédországban, Benini és mtsai (54%)⁶⁴ Kanadában is fiú nemi túlsúlyt állapítottak meg. Tudomásunk szerint ezen nemi arány eltérésre nem született még egyértelmű magyarázat, azon kívül, hogy az XY kromoszómát hordozó fiúmagzatok és újszülöttek esendőbbek. Érdekes módon Himmelmann⁶⁵ egy korábbi közleményében lány dominanciát talált az érett újszülötteket vizsgálva, míg a koraszülötteknél fiú túlsúlyt. Reid és mtsai⁶⁶ szintén fiú dominanciát találtak a koraszülöttek körében. Mi a tanulmányunkban nem találtunk különbséget a nemek megoszlásában a koraszülötteket és az érett újszülötteket összehasonlítva.

Igen fontosnak tartjuk, hogy CP-s betegeink több mint fele normális súllyal (>2500 g, 51,1%), és több mint a fele időre született (>36 gesztációs hét, 53,5%). Ez az adat jól korrelál a nemzetközi irodalommal.⁶⁷ Bax és mtsai is hasonló arányt figyeltek meg (European Cerebral Palsy Study (2006)⁶⁸, a vizsgált gyermekek 54,5%-a időre született.

A császármetszés aránya nemcsak Magyarországon, hanem Európában is folyamatosan emelkedik. CP-s betegeink esetében igen magasnak tűnik ez az arány (39,3%), de nem különbözik jelentősen a jelenleg közölt átlagos magyar előfordulási aránytól (39%). 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 (12,1% (2000)-21,1% (2015)).⁶⁹ Egy európai multicentrikus tanulmányban Bax és mtsai⁶⁸ ugyancsak 39,3%-os császármetszés arányról számoltak be CP-s populációban.

Az általunk vizsgált cerebralis pareticus gyermekek nagy része (87,1%) Apgar 7-10 értékkel született. Reid a tanulmányában⁶¹ hasonló értékeket kapott (az újszülöttek 82%-a Apgar 7-10 értéket kapott). A kapott eredmények alapján alacsonyabb Apgar-értékeket várnánk. Feltételezésünk szerint az Apgar-értékek megbízhatósága több tényezőtől függ, ezért óvatosan kezelendők.

A cerebralis pareticus betegek anamnézisében gyakran szerepel, hogy ikerterhességből születtek. Az ikerterhességből született cerebralis pareticus gyermekek arányáról eltérő értékek szerepelnek az irodalomban (Benini 6/126, 4.8%⁶⁴; Reid 103/860, 12%⁶¹). A mi kutatásunkban talált ikerarány a két érték közé tehető (8,5%). Az asszisztált reprodukciós technikák terjedése befolyásolhatja ezt a számot, de annak pontos előfordulási arányáról nincs adatunk a populációnkban.

A születést követő első 72 órában betegeink 15,8%-nál fordult elő görcs. Reid és mtsai⁶¹ kétszer ekkora arányban (31,59%) tapasztaltak neonatális görcsöket, de ez a különbség a különböző megfigyelési időkből adódhat; ők az egész neonatális periódust bevonták, míg mi csak az első 72 órában jelentkező konvulziókat rögzítettük.

A spasticus CP aránya populációnkban (86,6%) szinte teljesen megegyezett az SCPE munkacsoport által közölt adattal (85,75%).⁷⁰ Ez a vizsgálat 13 európai központ adatai alapján készült, 1976 és 1990 között született cerebralis pareticus gyermekeket vontak be. Bax és mtsai 79,2%-ban (születési évek 1996-1999), Himmelmann és mtsai 79%-ban (születési évek 2003-2006) találtak spasticus cerebralis pareticus betegeket. A dyskineticus CP aránya vizsgálatunkban alacsonyabbnak bizonyult (6,5% vs. 2,5%), míg az ataxiásé magasabbnak (4,3% vs. 10,9%), mint az SCPE munkacsoport⁷⁰ tanulmányában (annak ellenére, hogy a progresszív neurológiai betegség kizárási kritérium volt).

Leggyakrabban unilaterális spasticus CP esetén került sor koponya MR-vizsgálatra betegeink körében (80,2%). Ennek magyarázatául szolgálhat, hogy az aszimmetria viszonylag könnyen észrevehető, korai figyelemfelhívó neurológiai jel. Érdekes, hogy Robinson és mtsai⁷¹ ellenkező eredményre jutottak: a hemiplegiás és monoplegiás

gyermekes esetében kisebb arányban történt MR-vizsgálat (59,5%). A különbség valószínűleg a monoplégiások bevonására vezethető vissza.

A GMFCS értékeket, vagyis a nagymotoros funkciót mérő eredményeinket a már többször említett ausztrál vizsgálattal (Reid 1999-2006)⁶¹ összehasonlítva sajnos megállapíthatjuk, hogy betegek nagyobb arányban tartoztak a súlyosan károsodott motoros funkciót mutató GMFCS III-V. csoportba (51,2 vs. 38%). Hollung és mtsai⁵¹ Norvégiában, 1999 és 2010 között született cerebrális pareticus gyermekeket vizsgálva 65-92%-ban GMFCS I-II. értéket adtak a gyermekeknek. A lényeges különbség feltételezésünk szerint abból adódhat, hogy mi korábban, 1990-től született gyermekeket is bevontunk a vizsgálatainkba, amikor a perinatális intenzív ellátás talán még nem volt olyan színvonalú hazánkban, mint az említett országokban.

Ezzel szemben a finommotoros mozgást mérő BFMF-skálán kapott értékeink csak kissé maradnak el egy korábbi norvég tanulmánytól⁷², ahol 1996-98 között született cerebrális pareticus gyermekeket vizsgáltak. Amíg a mi betegek 48,7%-a kapott BFMF I-II. értéket, addig a norvég tanulmányban ez az arány 54% volt.

Reid másik tanulmányával⁵⁰ összehasonlítva korábbiakból levezethetően az intellektuális elmaradottság előfordulási aránya is magasabb volt a mi vizsgálatunkban (IQ<70 67,6%), mint Reid és mtsai közlésében (45%). Az intellektuális elmaradás jól korrelál a motoros károsodás súlyosságával.

Az epilepszia előfordulása betegek körében (57,1%) Hollung adatainál⁵¹ magasabbnak bizonyult (22-42%, 1999-2010 években születettekben). Számos más tanulmány is vizsgálta az epilepszia és a CP kapcsolatát. Hadjipanayis⁷³ és Carlsson⁷⁴ 41,8% (2-18 évesekben) és 38%-os (6-14 évesekben) epilepszia előfordulási rátát talált. A magas epilepszia-előfordulási arány esetünkben a szélesebb életkori periódussal magyarázható.

IV.5.2. Az MRICS alkalmazása

A legújabb ajánlások szerint minden cerebrális pareticus gyermeknél ajánlott legalább egy koponya MR-vizsgálat elvégzése, mert segíthet a CP hátterének tisztázásában. Ennek időpontját ajánlott két éves kor utánra időzíteni, hiszen ezen időszakra komplettálódnak az agyi mielinizációs folyamatok. Amennyiben korábban készült már felvétel, célszerű azt két éves kor után megismételni.

A cerebralis pareticus gyermekek MRI felvételeinek osztályozására már többféle rendszer is készült, melyek összevetése kihívást jelent.^{56; 61; 64; 75; 76}

MR-felvételeink 86,4%-án volt detektálható valamilyen eltérés. Korzeniewski és mtsai⁷⁵ 20 közleményt tanulmányoztak át metaanalízisükben. Ezen publikációk 80,1% (55,1-100%) arányban találtak eltérést a cerebralis pareticus betegek MRI felvételén. Ez az adat jól harmonizál a saját eredményeinkkel. Reid és mtsai⁶¹ szinte teljesen azonos arányban találtak normális MRI-t a CP-s betegekben, mint mi (13% vs. 13,6%). Benini és mtsai⁶⁴ viszont jóval nagyobb arányban (29%) közöltek normális MRI eredményt cerebralis pareticus betegeiknél. A különbséget valószínűleg az okozhatja, hogy Beniniék csak 1,5T MR készüléket alkalmaztak és a vizsgálatok 1999-2002 zajlottak, míg esetünkben 2007-2015 között már 3T készülékkel is készültek a felvételek.

IV.5.3. A perinatális adatok értékelése az MRICS tükrében

A születési súly és a gesztációs kor megoszlása jól prezentálja, hogy a koraszülöttség/alacsony születési súly esetén főleg fehérállományi eltérések okozták a CP-t, míg a szürkeállományi laesiók és az agyi fejlődési rendellenességek többnyire az érett, normális súllyal született gyermekeket érintették. Normális MRI a többnyire normális súllyal, időre született gyermekekben fordult elő.

IV.5.4. A CP szubtypusok és az MRICS

Az unilaterális spasticus CP háttérben legtöbbször szürkeállományi laesio igazolódott (33/85). Ezekben az esetekben egyoldali arteria cerebri media elzáródás volt a fő agyi eltérés. A bilaterális spasticus CP esetén a fehérállományi laesiók domináltak (57/144). A kétoldali periventricularis leukomalacia volt a leggyakoribb eredet.

IV.5.5. A funkcionális értékek és az MRICS

Érdekesnek tűnt, hogy nemcsak a normális MRI-vel rendelkező páciensek kaptak jobb GMFCS, BFMF és IQ értékeket, hanem a szürkeállományi érintettségűek is. Sőt, e csoport értékei kismértékben még jobbnak is bizonyultak a GMFCS és az IQ esetén a normális MRI-vel rendelkező csoporténál.

Numata és mtsai⁷⁶ 86 spasticus diplegiás gyermeket vizsgáltak. Meglepő módon nem találtak különbséget az értelmi képességekben a normális és kóros MRI-vel rendelkező csoportok között. Leírták, hogy több mint 50%-ban a normális MRI-s csoportban is előfordult intellektuális deficit, ezért úgy utaltak a negatív MRI eredményre, hogy azok valószínűleg még nem detektált eltéréseket tartalmazhatnak.

IV.5.6. Az epilepszia és az MRICS

Hangsúlyozandó, hogy különösen magas epilepszia arányt találtunk. Minden kóros MRI-vel rendelkező csoportban 60% feletti volt az epilepszia előfordulása. Ezt magyarázhatja az a tény, hogy a kutatásunk során mi azt vizsgáltuk, hogy a betegeknek volt-e „valaha” epilepsziája, míg más kutatások egy adott időszakra vonatkoztak.^{73; 74; 77}

V. Az új eredmények összefoglalása

V.1. Az újszülött- és csecsemőkorban előforduló, paroxysmusokban jelentkező események differenciáldiagnózisa

Az újszülött- és csecsemőkorban gyakran előforduló, paroxysmusokban jelentkező események korrekt diagnózisa gyakran csak video-EEG segítségével lehetséges. A benignus, életkorra jellemző jelenségek és az epilepsziás rohamok szemiológiájának ismerete azonban nagy segítségünkre lehet a differenciáldiagnosztikában. Kutatásunk bebizonyította, hogy ezen paroxysmalis jelenségek helyes megítélése arányosan nő a tapasztalattal, szakképzettséggel, vagyis az edukációnak óriási jelentősége van. Már minimális edukáció is számíthat, hiszen a szülők eredménye már jobbnak bizonyult, mint az elsőéves orvostanhallgatóké. A jitteriness, a benignus neonatális alvási myoclonus vagy az infantilis maszturbáció jellegzetes megjelenése, a körülmények ismerete segíti a korrekt diagnózis felállítását és elkerülhetővé tesznek esetleges további (akár invazív) vizsgálatokat. A panaszolt mozgásjelenségről a szülők által otthon készített videófelvétel segítheti az orvost a döntésben. Dolgozatunkkal elsősorban a gyermeket első szinten ellátó háziorvosok figyelmét szeretnénk felhívni a benignus mozgásjelenségek helyes megítélésére. Öröndetes, hogy a perinatális intenzív centrumokban dolgozó neonatológusok és az itt konzíliumot adó vagy a csecsemő későbbi gondozását végző gyermekneurológusok megítélése a paroxysmalis jelenségekről hasonló.

V.2. A West-szindróma etiológiája és prognózisa. A cerebralis paresis előfordulása West-szindrómás betegekben

Az irodalomban elsőként foglalkoztunk és írtuk le a West-szindrómás betegeket nemcsak az epilepsziás, hanem a motoros státuszuk alapján csoportosítva.

Külön csoportban vizsgáltuk a csak West-szindrómás és a West-szindrómás és cerebralis pareticus betegeket. Különbséget találtunk a két csoport között az agyi malformációk, a hippocampalis eltérések és az egyéb (corpus callosum eltéréseken kívüli) fehérállományi eltérések gyakoriságában. A nem CP-s West-szindrómás betegekben gyakoribb volt az agyi malformáció és a hippocampalis eltérés előfordulása, mint a CP-s betegcsoportban. Kutatásunk során - a nemzetközi adatokhoz hasonlóan - mi is viszonylag nagy arányban (11,3%) találtunk olyan West-szindrómás betegeket, akiknek agyi képalkotó vizsgálata

során eltérés nem igazolódott. További kutatásra ösztönöz bennünket ezen eredmények további finomítása, pontosítása.

Elsőnek állapítottuk meg, hogy a cerebralis pareticus és West-szindrómás betegek epilepsziás kórtörténete kedvezőbb lefolyást mutat, mint a csak West-szindrómás csoporté. A cerebralis pareticus csoport viszont nemcsak a motoros funkciókat illetően, de a kognitív teljesítmény tekintetében is kedvezőtlenebb prognózissal bír.

V.3. A cerebralis paresis klinikai jellemzői. A koponya MR- vizsgálatok szerepe és jelentősége a cerebralis paresis okainak kutatásában

Magyarországon sajnos nincs országos CP-regiszter. A délnyugat-magyarországi terület (Baranya, Somogy és Tolna megye) CP-regiszterét nemzetközi kollaboráció keretében kezdtük el készíteni, illetve tartjuk naprakészen. Ezen regiszter adatai alapján megállapíthatjuk, hogy a magyar cerebralis pareticus gyermekek klinikai jellemzői nem különböznek a nemzetközi adatoktól a fiú nemi dominancia, a születési súly, a koraszülöttség, a császármetszés előfordulása és az Apgar-érték tekintetében. A CP altípusait tekintve az általunk vizsgált gyermekek között is a spasticus CP előfordulása a gyakoribb. Sajnálatos módon a délnyugat-magyarországi betegpopulációban a nemzetközi adatokhoz viszonyítva gyakrabban talákoztunk a CP súlyosabb formáival (GMFCS, BFMF III-V.). Ennek megfelelően a CP-s betegek intellektusát, epilepsziás státuszát is rosszabbnak találtuk. A kedvezőtlenebb eredmények magyarázata lehet, hogy viszonylag nagy időintervallumban (1990-2015) született CP-s betegeket vizsgáltunk. Reményeink szerint hazánkban is csökkenni fog, vagy eltűnik ez a különbség a perinatális intenzív ellátás személyi és tárgyi feltételeinek jelentős javulásával.

Bizonyítottuk, hogy az európai „Surveillance of Cerebral Palsy in Europe” szervezet által - részvételünkkel is - kifejlesztett MRICS (MRI Classification System) segítséget ad és egységes nyelvet biztosít a CP lehetséges okainak, etiológiájának felderítésében. A koraszülöttekben a fehérállományi laesiókat, az érett újszülöttekben az agyi fehérállományi rendellenességeket és a szürkeállományi laesiókat találtuk gyakoribbnak. A nemzetközi adatokhoz hasonló volt a normális MRI aránya (13,6%) a CP-s populációban. A normális MRI-vel rendelkező pácienseken kívül a szürkeállományi érintettségű betegek nagy- és finommotoros, illetve kognitív funkciói hasonlóan jónak bizonyultak. A normális koponya-MRI-vel rendelkező CP-s betegekben a jövőben további, elsősorban genetikai jellegű vizsgálatok tisztázhatják a CP lehetséges okait.

VI. Irodalomjegyzék

1. Rothner AD. 'Not everything that shakes is epilepsy'. The differential diagnosis of paroxysmal nonepileptiform disorders. *Clev Clin J Med* 1989;56 Suppl Pt 2:S206-213.
2. Aaberg KM, Gunnes N, Bakken IJ, et al. Incidence and Prevalence of Childhood Epilepsy: A Nationwide Cohort Study. *Pediatrics* 2017;139.
3. Holmes GL, Ben-Ari Y. The neurobiology and consequences of epilepsy in the developing brain. *Pediatr Res* 2001;49:320-325.
4. Holmes GL. The long-term effects of neonatal seizures. *Clin Perinatol* 2009;36:901-914, vii-viii.
5. Auvin S, Hartman AL, Desnous B, et al. Diagnosis delay in West syndrome: misdiagnosis and consequences. *Eur J Pediatr* 2012;171:1695-1701.
6. Vasudevan C, Levene M. Epidemiology and aetiology of neonatal seizures. *Semin Fetal Neonatal Med* 2013;18(4):185-91.
7. György I. Újszülött-neurológia (könyvfejezet) Gyermekneurológia. Szerk. Kálmánchey R. Medicina Könyvkiadó: Budapest; 2000. p 56.
8. Executive summary: Neonatal encephalopathy and neurologic outcome, second edition. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Neonatal Encephalopathy. *Obstet Gynecol* 2014;123:896-901.
9. Volpe JJ. Neonatal seizures: current concepts and revised classification. *Pediatrics* 1989;84:422-428.
10. McBride MC, Laroia N, Guillet R. Electrographic seizures in neonates correlate with poor neurodevelopmental outcome. *Neurology* 2000;55:506-513.
11. Srinivasakumar P, Zempel J, Trivedi S, et al. Treating EEG Seizures in Hypoxic Ischemic Encephalopathy: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics* 2015;136:e1302-1309.
12. Shetty J. Neonatal seizures in hypoxic-ischaemic encephalopathy--risks and benefits of anticonvulsant therapy. *Dev Med Child Neurol* 2015;57 Suppl 3:40-43.
13. Carmo KB, Barr P. Drug treatment of neonatal seizures by neonatologists and paediatric neurologists. *J Paediatr Child Health* 2005;41:313-316.
14. Bassan H, Bental Y, Shany E, et al. Neonatal seizures: dilemmas in workup and management. *Pediatr Neurol* 2008;38:415-421.
15. 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;17:55-63.
16. 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;52:1014-1020.
17. Riikonen R. A long-term follow-up study of 214 children with the syndrome of infantile spasms. *Neuropediatrics* 1982;13:14-23.
18. 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;91:219-221.
19. Malone A, Ryan CA, Fitzgerald A, et al. Interobserver agreement in neonatal seizure identification. *Epilepsia* 2009;50:2097-2101.
20. Paro-Panjan D, Neubauer D. Benign neonatal sleep myoclonus: experience from the study of 38 infants. *Eur J Paediatr Neurol* 2008;12:14-18.

21. Suzuki Y, Toshikawa H, Kimizu T, et al. Benign neonatal sleep myoclonus: our experience of 15 Japanese cases. *Brain Dev* 2015;37:71-75.
22. Parker S, Zuckerman B, Bauchner H, et al. Jitteriness in full-term neonates: prevalence and correlates. *Pediatrics* 1990;85:17-23.
23. Collins M, Young M. Benign Neonatal Shudders, Shivers, Jitteriness, or Tremors: Early Signs of Vitamin D Deficiency. *Pediatrics* 2017;140(2): e20160719.
24. Jan MM. Shuddering attacks are not related to essential tremor. *J Child Neurol* 2010;25:881-883.
25. Ouvrier R, Billson F. Paroxysmal tonic upgaze of childhood--a review. *Brain Dev* 2005;27:185-188.
26. Kartal A. Paroxysmal Tonic Upgaze in Children: Three Case Reports and a Review of the Literature. *Pediatr Emerg Care* 2019;35(4):e67-e69.
27. Mallants C, Casteels K. Practical approach to childhood masturbation--a review. *Eur J Pediatr* 2008;167:1111-1117.
28. Yang ML, Fullwood E, Goldstein J, et al. Masturbation in infancy and early childhood presenting as a movement disorder: 12 cases and a review of the literature. *Pediatrics* 2005;116:1427-1432.
29. Masri A, Chung SK, Rees MI. Hyperekplexia: Report on phenotype and genotype of 16 Jordanian patients. *Brain Dev* 2017;39:306-311.
30. Kivity S, Lerman P, Ariel R, et al. Long-term cognitive outcomes of a cohort of children with cryptogenic infantile spasms treated with high-dose adrenocorticotrophic hormone. *Epilepsia* 2004;45:255-262.
31. 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.
32. Stevenson NJ, Clancy RR, Vanhatalo S, et al. Interobserver agreement for neonatal seizure detection using multichannel EEG. *Ann Clin Trans Neurol* 2015; 2(11):1002-1011.
33. 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.
34. West WJ. On a peculiar form of infantile convulsions. *Lancet* 1841;35:724-725.
35. Dulac O. What is West syndrome? *Brain Dev* 2001;23:447-452.
36. Pellock JM, Hrachovy R, Shinnar S, et al. Infantile spasms: a U.S. consensus report. *Epilepsia* 2010;51:2175-2189.
37. 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.
38. Lombroso CT. A prospective study of infantile spasms: clinical and therapeutic correlations. *Epilepsia* 1983;24:135-158.
39. Watanabe K, Takeuchi T, Hakamada S, et al. Neurophysiological and neuroradiological features preceding infantile spasms. *Brain Dev* 1987;9:391-398.
40. LúðAvígsson P, Ólafsson E, Sigurðardóttir S, et al. Epidemiologic features of infantile spasms in Iceland. *Epilepsia* 1994;35:802-805.
41. Trevathan E, Murphy CC, Yeargin-Allsopp M. The descriptive epidemiology of infantile spasms among Atlanta children. *Epilepsia* 1999;40:748-751.
42. Wong V. West syndrome--The University of Hong Kong experience (1970-2000). *Brain Dev* 2001;23:609-615.
43. 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.

44. Harini C, Sharda S, Bergin AM, et al. Detailed Magnetic Resonance Imaging (MRI) Analysis in Infantile Spasms. *J Child Neurol* 2018;33:405-412.
45. Riikonen R. Long-term outcome of West syndrome: a study of adults with a history of infantile spasms. *Epilepsia* 1996;37:367-372.
46. Riikonen R. Favourable prognostic factors with infantile spasms. *Eur J Paediatr Neurol* 2010;14:13-18.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. Reid SM, Meehan EM. Intellectual disability in cerebral palsy: a population-based retrospective study. *Dev Med Child Neurol* 2018;60:687-694.
51. 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.
52. Cans C. Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. *Dev Med Child Neurol* 2000;42:816-824.
53. Shevell M. Cerebral palsy to cerebral palsy spectrum disorder: Time for a name change? *Neurology* 2019;92:1-3.
54. Hollódy K. Gyermekneurológia. Medicina Könyvkiadó: Budapest; 2019. p. 103.
55. Fahey MC, Maclennan AH, Kretzschmar D, et al. The genetic basis of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2017;59:462-469.
56. Himmelmann K, Horber V, De La Cruz J, et al. MRI classification system (MRICS) for children with cerebral palsy: development, reliability, and recommendations. *Dev Med Child Neurol* 2017;59:57-64.
57. Cans C, Dolk H, Platt MJ, et al. Recommendations from the SCPE collaborative group for defining and classifying cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol Suppl* 2007;109:35-38.
58. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, et al. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1997;39:214-223.
59. Elvrum A-KG, Andersen GL, Himmelmann K, et al. Bimanual Fine Motor Function (BFMF) Classification in Children with Cerebral Palsy: Aspects of Construct and Content Validity. *Phys Occup Ther Pediatr* 2016;36:1-16.
60. Hollódy K, Szóts M. The epidemiology, the clinical characteristics and the associated impairments of bilateral spastic cerebral palsy in south-west Hungary. Abstract. *Brain Dev* 1998;20:378.
61. Reid SM, Dagit CD, Ditchfield MR, et al. An Australian population study of factors associated with MRI patterns in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2014;56:178-184.
62. 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.
63. 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.

64. Benini R, Dagenais L, Shevell MI. Normal Imaging in Patients with Cerebral Palsy: What Does It Tell Us? *J Pediatr* 2013;162:369-374.e361.
65. 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.
66. Reid SM, Meehan E, Gibson CS, et al. Biological sex and the risk of cerebral palsy in Victoria, Australia. *Dev Med Child Neurol* 2016;58 Suppl 2:43-49.
67. 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.
68. Bax M, Tydeman C, Flodmark O. Clinical and MRI correlates of cerebral palsy: the European Cerebral Palsy Study. *JAMA* 2006;296:1602-1608.
69. Boerma T, Ronsmans C, Melesse DY, et al. Global epidemiology of use of and disparities in caesarean sections. *Lancet* 2018;392:1341-1348.
70. SCPE. Prevalence and characteristics of children with cerebral palsy in Europe. *Dev Med Child Neurol* 2002;44:633-640.
71. Robinson MN, Peake LJ, Ditchfield MR, et al. Magnetic resonance imaging findings in a population-based cohort of children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2009;51:39-45.
72. Andersen GL, Irgens LM, Haagaas I, et al. Cerebral palsy in Norway: prevalence, subtypes and severity. *Eur J Paediatr Neurol* 2008;12:4-13.
73. Hadjipanayis A, Hadjichristodoulou C, Youroukos S. Epilepsy in patients with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1997;39:659-663.
74. 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.
75. Korzeniewski SJ, Birbeck G, DeLano MC, et al. A systematic review of neuroimaging for cerebral palsy. *J Child Neurol* 2008;23:216-227.
76. 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;55:167-172.
77. Cooper MS, Mackay MT, Fahey M, et al. Seizures in Children With Cerebral Palsy and White Matter Injury. *Pediatrics* 2017; 139(3):e20162975.

VII. Az értekezés témájához kapcsolódó közlemények

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. [IF: 2,839]

Nagy E, Farkas N, Hollódy K. Paroxysmalis jelenségek megítélése az újszülött- és csecsemőkorban. *Ideggyógyászati Szemle* 2018; 71(9–10):313–319. [IF: 0,113]

Nagy E, Péter I, Hollódy K. Kettős patológia: cereбрalis paresis és plexus brachialis laesio együttes előfordulása. *Gyermekgyógyászat*, 2018; 69(3): 131-132.

Nagy E, Hollódy K. Paroxysmal nonepileptic events in infancy: five cases with typical features. *Epileptic Disorders*. [accepted for publication] [IF: 2,052] (2018)

Nagy E, Farkas N, Hollódy K. Does co-occurred cerebral palsy change the prognosis of West syndrome? *Neuropediatrics* [accepted for publication] [IF:1,654] (2018)

Az értekezés témájához kapcsolódó idézhető absztraktok

Hollódy K, **Nagy E**, Major A, Farkas N. Epileptic seizure or not? Proportion of correct judgement among medical doctors, medical students and parents based only on a video recording of a paroxysmal event. EPNS Conference, Lyon, France, 2017. *Eur J Paediatr Neurol* 2017; 21, e167 - e168. [IF 2,362]

Az értekezés témájához kapcsolódó előadások, poszterek, pályamunkák

Nagy E. A sokszínű West-szindróma. Mennyire befolyásolja az etiológia a prognózist? (kari TDK-2. helyezés, OTDK- Különdíj). *Orvosképzés* 2015; 2: 470.

Nagy E, Hollódy K. A képalkotó vizsgálatok szerepe a West-szindróma prognózisának megítélésében. Magyar Gyermekneurológiai Társaság Kongresszusa, Kaposvár, 2015.

Nagy E. A sokszínű West-szindróma. A képalkotó vizsgálatok szerepe a West-szindróma diagnosztikájában. Dékáni Pályamunka II. díj

Nagy E, Major A, Farkas N, Hollódy K. Újszülött- és fiatal csecsemőkori mozgásjelenségek megítélése. Felismerhető-e az epilepszia csak egy videófelvétel megtekintése alapján? Magyar Gyermekneurológiai Társaság Kongresszusa, Pécs, 2017.

Hollódy K, **Nagy E.** Újszülött- és fiatal csecsemőkori convulsiók differenciáldiagnosztikája. Magyar Gyermekneurológiai Társaság Kongresszusa, Pécs, 2017.

Nagy E, Major A, Farkas N, Hollódy K. Epileptic seizure or not? Proportion of correct judgement among medical doctors, medical students and parents based only on a video recording of a paroxysmal event. Poster. Danube International Neurology Symposium, Budapest, 2017.

Nagy E, Péter I, Hollódy K. Kettős patológia: cerebialis paresis és plexus brachialis laesio együttes előfordulása. Magyar Gyermekorvosok Társasága Dél-Dunántúli Területi Szervezete Kongresszusa és Továbbképző Tanfolyama, Mohács, 2017.

Nagy E, Major A, Farkas N, Hollódy K. Görcs vagy furcsa mozdulat? Csecsemőkori mozgásjelensége elkülönítése videó alapján. Magyar Perinatológiai Társaság Kongresszusa, Tapolca, 2017.

Hollódy K, **Nagy E,** Szász M. Az újszülöttkorban fellépő convulsiók terápiája. Magyar Perinatológiai Társaság Kongresszusa, Tapolca, 2017.

Hollódy K, **Nagy E,** Szász M. Nehézségek az újszülött- és csecsemőkori paroxysmusokban jelentkező események elkülönítő kórisméjében. Magyar Perinatológiai Társaság Kongresszusa, Tapolca, 2017.

Nagy E, Major A, Farkas N, Hollódy K. Felismerhető-e az epilepszia csak egy videófelvétel megtekintése alapján? Magyar Gyermekorvosok Társasága Kongresszusa, Győr, 2017.

Nagy E, Hollódy K. Twins in the Hungarian Registry. Does IVF technique influence the prevalence of CP? Joint Research Centre- Surveillance of Cerebral Palsy in Europe Plenary Meeting, Varese, Italy, 2017.

Nagy E, Farkas N, Hollódy K. Cerebral palsy in patients with history of West syndrome. Can MRI findings predict the prognosis? Adriatic Neurology Forum, Monopoli, Italy, 2018.

Nagy E, Farkas N, Hollódy K. A cereбрalis paresis előfordulása West-szindrómás betegekben. Magyar Gyermekneurológiai Társaság Kongresszusa, Zalakaros, 2018.

Nagy E, Farkas N, Hollódy K. Etiológiai faktorok keresése képképző vizsgálattal malignus csecsemőkori epilepszia-szindróma és cereбрalis paresis együttes előfordulása esetén. PTE Idegtudományi Centrum PhD és TDK konferencia, Pécs, 2018.

Nagy E, Herbert Zs, Péter I, Csorba E, Skobrák A, Farkas N, Hollódy K. Az MRI vizsgálatok szerepe a cereбрalis paresis etiológiájának megítélésében. Magyar Gyermekneurológiai Társaság Kongresszusa, Lillafüred, 2019.

Nagy E, Farkas N, Hollódy K. The determination of etiological factors by neuroimaging in children with West syndrome and concomitant cerebral palsy. Poster. European Academy of Childhood Disability Congress, Paris, 2019.

Hollódy K, **Nagy E**. Girls with Rett syndrome grow into adults. Poster. European Academy of Childhood Disability Congress, Paris, 2019.

VIII. Köszönetnyilvánítás

Mindenekelőtt nagy köszönettel és hálával tartozom témavezetőmnek, mentoromnak Dr. Hollódy Katalin Tanárnőnek, aki orvostanhallgató korom óta irányítja, segíti munkámat. Folyamatos támogatása, biztatása, kiváló szakmai vezetése nélkül a dolgozat nem jöhetett volna létre.

Szeretném megköszönni Dr. Farkas Nellinek az adatok statisztikai értékelésében nyújtott segítségét. Köszönöm Dr. Major Alexandrának az első vizsgálatban való részvételét, közreműködését.

Dr. Herbert Zsuzsannát nagy köszönet illeti az MR-felvételek értékelésében nyújtott segítségéért, szakmai kiegészítéseierért. Köszönöm Dr. Kövér Ferenc Tanár Úrnak és a Pécsi Diagnosztikai Központ radiológusainak munkáját.

Szeretném köszönetemet kifejezni Vincéné Solymár Emesének, Dr. Péter Istvánnak, Dr. Csorba Eszternek, Dr. Skobrák Andreának, Dr. Till Ágnesnek, Dr. Storcz Juditnak és Dr. Láng Anikónak az adatok gyűjtésében, feldolgozásában nyújtott segítségükért.

Egyúttal köszönöm a Gyermekgyógyászati Klinika, különösen a Neurológiai Osztály munkatársainak és az EEG-felvételeket készítő Agátz-Ludvig Gabriellának és Hegyi Edinának, hogy végig segítettek a munkában.

Szeretném megköszönni Horváth Lillának a közlemények nyelvi lektorálását.

Köszönöm Dr. Decsi Tamás Professzor Úrnak, hogy PTE KK Gyermekgyógyászati Klinikán biztosította a lehetőséget a kutatásomhoz.

Végül, de nem utolsósorban, szeretettel köszönöm családom és barátaim biztatását, türelmét és megértését. Köszönöm, hogy biztosították a nyugodt, támogató háttérrel a munkámhoz.

A dolgozat az Emberi Erőforrások Minisztériuma ÚNKP-17-A-VI-4 és ÚNKP-19-3-I kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának támogatásával készült.

Mellékletek

1. Az SCPE egyesület hivatalos rögzítőíve

2. Az értekezés témájához kapcsolódó megjelent közlemények lenyomatai

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

Nagy E, Farkas N, Hollódy K. Paroxysmalis jelenségek megítélése az újszülött- és csecsemőkorban

Nagy E, Péter I, Hollódy K. Kettős patológia: cerebralis paresis és plexus brachialis laesio együttes előfordulása

Register ID

SCPE Data Collection Form for Cerebral Palsy

Short Form October 2018

CONFIDENTIAL

Space for logo

NAME of register/database

ID

NAME of the child

Name

Surname

CEREPRAL PALSY (CP): DEFINITION

Cerebral palsy is an umbrella term for a group of permanent, but not unchanging, disorders of movement and/or posture and of motor function which are due to a non-progressive interference, lesion or abnormality of the developing/ immature brain. This definition specifically excludes progressive disorders of motor function, defined as loss of previously acquired skills in the first 5 years of life. Children who **acquire** this condition after the first 28 days of life are also included in the database.

Please refer to the SCPE Guide for the registration of Cerebral Palsy and the Reference and Training Manual (RTM) at www.scpnetwork.eu for further details on CP definition/ decision tree/ inclusion and exclusion criteria.

Is this child **diagnosed with** or suspected of having Cerebral Palsy? Yes

Please tick one box

Yes

Enter diagnosis in box below, then go to Item/ Question 1

No

Enter diagnosis in box below then fill the last page

Current diagnosis:

1. Name of the centre (CENTRE – 3 digits)

2. Identification number of the case (ID – 8 digits)

3. Birth date (BIRTH_DA – 10 digits)

dd/mm/yyyy

4. Has the diagnosis of CP been confirmed after the age of 4 years? (CONFIRM – 2 digits)

Yes
NO; dead
NO; lost to follow up but with confirmed diagnosis of CP after the age of 2 years
Unknown
Not collected

5. Mother's permanent place of residence at time of birth (BIRTH_RESID – 1 digit)

Inside the area
Outside the area
Unknown

6. Parents or guardians place of residence at time of registration of the case (REGIST_RESID – 2 digits)

Inside the area
Outside the area
Unknown
Not collected

Register ID

7. Status (STATUS – 2 digits)	Known to be dead	<input type="text"/>
	Otherwise	<input type="text"/>
	Not collected	<input type="text"/>

8. Date of death (DEATH_DATE – 10 digits)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
---	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

dd/mm/yyyy

9. Age at death <u>in months</u> – only if date of death not available (DEATH_AGE – 3 digits)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
---	----------------------	----------------------	----------------------

10. Sex (SEX – 1 digit)	Male	<input type="text"/>
	Female	<input type="text"/>
	Unknown	<input type="text"/>

11. Birthweight <u>in grams</u> (BW – 4 digits)	BW (g)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	Unknown	<input type="text"/>			

12. Gestational age <u>in completed weeks</u> (GA – 2 digits)	GA (weeks)	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	Unknown	<input type="text"/>	

13. Multiple birth = number of infants born at the same delivery (MULT_BIRTH – 2 digits)	Singleton	<input type="text"/>
	Twin	<input type="text"/>
	Triplets	<input type="text"/>
	Quadruplets	<input type="text"/>
	Quintuplets	<input type="text"/>
	Sextuplets	<input type="text"/>
	Septuplets	<input type="text"/>
	≥ 2	<input type="text"/>
Unknown	<input type="text"/>	
Not collected	<input type="text"/>	

14. Birth order = if from a multiple birth, what was the birth order of the child? (BO – 2 digits)	First infant	<input type="text"/>
	Second infant	<input type="text"/>
	<input type="text"/>
	7 th infant	<input type="text"/>
	Unknown	<input type="text"/>
Not collected	<input type="text"/>	

15. Maternal age at birth <u>in years</u> (MOTHER_AGE – 2 digits)	(years)	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	Unknown	<input type="text"/>	
	Not collected	<input type="text"/>	

16. Parity = number of previous pregnancies resulting in either live birth or stillbirth (as defined in country or registry), excluding miscarriages and therapeutic abortions (PARITY – 2 digits)	None previous delivery	<input type="text"/>
	One previous delivery	<input type="text"/>
	≥Two previous deliveries	<input type="text"/>
	Unknown	<input type="text"/>
	Not collected	<input type="text"/>

<p>17. Delivery mode (DELIVERY_MODE – 2 digits)</p>	<p>Vaginal delivery Caesarean Section (CS) CS elective / before labour CS emergency / during labour Unknown Not collected</p>	
<p>18. Place of birth = hospital of birth or home or travel; if birth took place in a maternity unit, please report on the size of the maternity unit in terms of total annual number of deliveries (BIRTH_PLACE – 2 digits)</p>	<p>Home or travel or hospitalisation unit other than maternity unit Maternity unit 1 – 499 Maternity unit 500 – 999 Maternity unit 1000 – 1499 Maternity unit 1500 – 1999 Maternity unit 2000 – 3999 Maternity unit 4000+ Unknown Not collected</p>	
<p>19. Type of Cerebral Palsy / CP classification 1. Please refer to the Classification Tree for sub-types of Cerebral Palsy in the RTM and the SCPE Guide for the registration of Cerebral Palsy (CP_TYPE – 2 digits)</p>	<p>Spastic Dyskinetic Dystonic dyskinetic Choreo-athetotic dyskinetic Ataxic Unable to classify</p>	
<p>20. SPASTIC (or Dyskinetic) CP classification / CP classification 2. Bilateral: limbs on both sides of the body are involved. Unilateral (e.g. hemiplegia): limbs on one side of the body are involved. [Dyskinetic CP can also be further classified into unilateral and bilateral]. (SPAS_DYSK_TYPE – 1 digit).</p>	<p>Bilateral Unilateral Unknown</p>	
<p>21. UNILATERAL CP classification / CP classification 3. If unilateral CP, which is the affected side? (UNI_TYPE – 1 digit)</p>	<p>Right Left Unknown</p>	
<p>22. BIMANUAL FINE MOTOR FUNCTION CLASSIFICATION (BFMF) at minimum age of 4 years. <i>Please tick the box of the level that most closely describes this child (BFMF – 2 digits)</i></p>		
<p>1</p>	<p>One hand: manipulates without restrictions. The other hand: manipulates without restrictions or limitations in more advanced fine motor skills.</p>	
<p>2</p>	<p>a) One hand: manipulates without restrictions. The other hand: only ability to grasp or hold. b) Both hands: limitations in more advanced fine motor skills.</p>	
<p>3</p>	<p>a) One hand: manipulates without restrictions. The other hand: no functional ability. b) One hand: limitations in more advanced fine motor skills. The other hand: only ability to grasp or worse.</p>	
<p>4</p>	<p>a) Both hands: only ability to grasp. b) One hand: only ability to grasp. The other hand: only ability to hold or worse.</p>	
<p>5</p>	<p>Both hands: only ability to hold or worse.</p>	
<p>Unknown</p>		
<p>Not collected</p>		
<p><i>Taken from: Beckung E, Hagberg G. Neuroimpairments, activity limitations and participation restrictions in children with cerebral palsy. Dev Med Child Neurol 2002; 44:309-316.</i></p>		

23. MANUAL ABILITY CLASSIFICATION SYSTEM (MACS), at minimum age of 4 years.

 Please tick the box of the level that most closely describes this child (**MACS – 2 digits**)

I	Handles objects easily and successfully. At most, limitations in the ease of performing manual tasks requiring speed and accuracy. However, any limitations in manual abilities do not restrict independence in daily activities.	
II	Handles most objects but with somewhat reduced quality and/or speed of achievement. Certain activities may be avoided or be achieved with some difficulty; alternative ways of performance might be used but manual abilities do not usually restrict independence in daily activities.	
III	Handles objects with difficulty; needs help to preparer and/or modify activities. The performance is slow and achieved with limited success regarding quality and quantity. Activities are performed independently if they have been set up or adapted.	
IV	Handles a limited selection of easily managed objects in adapted situations. Performs parts of activities with effort and with limited success. Requires continuous support and assistance and/or adapted equipment, for even partial achievement of the activity.	
V	Does not handle objects and has severely limited ability to perform even simple actions. Requires total assistance.	
		Unknown
		Not collected

Taken from: Eliasson AC et al., Dev Med Child Neurol 2006; 48; 549-554.
24. GROSS MOTOR FUNCTION CLASSIFICATION SYSTEM (GMFCS) between the 4th and 6th birthdays*.

 Please tick the box of the level that most closely describes this child. (**GMFCS – 2 digits**)

I	Children get into and out of, and sit in, a chair without the need for hand support. Children move from the floor and from chair sitting to standing without the need for objects for support. Children walk indoors and outdoors, and climb stairs. Emerging ability to run and jump.	
II	Children sit in a chair with both hands free to manipulate objects. Children move from the floor to standing and from chair sitting to standing but often require a stable surface to push or pull up on with their arms. Children walk without the need for any assistive mobility device indoors and for short distances on level surfaces outdoors. Children climb stairs holding onto a railing but are unable to run or jump.	
III	Children sit on a regular chair but may require pelvic or trunk support to maximize hand function. Children move in and out of chair sitting using a stable surface to push on or pull up with their arms. Children walk with an assistive mobility device on level surfaces and may climb stairs with assistance from an adult. Children frequently are transported when travelling for long distances or outdoors on uneven terrain.	
IV	Children sit on a chair but need adaptive seating for trunk control and to maximize hand function. Children move in and out of chair sitting with assistance from an adult or a stable surface to push or pull up on with their arms. Children may at best walk short distances with a walker and adult supervision but have difficulty turning and maintaining balance on uneven surfaces. Children are transported in the community. Children may achieve self-mobility using a power wheelchair.	
V	Physical impairments restrict voluntary control of movement and the ability to maintain antigravity head and trunk postures. All areas of motor function are limited. Functional limitations in sitting and standing are not fully compensated for through the use of adaptive equipment and assistive technology. At Level V, children have no means of independent mobility and are transported. Some children achieve self-mobility using a power wheelchair with extensive adaptations.	
		Unknown
		Not collected

*Taken from: Palisano R., et al. Development and validation of a gross motor function classification system for children with cerebral palsy. Dev Med Child Neurol, 39, 214-223, 1997. *If required the Gross Motor Function Classification for ALL YEARS UP TO AGE 12 can be downloaded from <http://www-fhs.mcmaster.ca/canchild/>*

25. VIKING SPEECH SCALE (VSS). If you have several evaluations, please report the one which was done **at the age closest to 60 months**. Please tick the appropriate box in the right column. **(VIKING – 2 digits)**

I	Speech is not affected by motor disorder.	
II	Speech is imprecise but usually understandable to unfamiliar listeners.	
III	Speech is unclear and not usually understandable to unfamiliar listeners out of context.	
IV	No understandable speech.	
		Unknown
		Not collected

<http://www.scpenetwork.eu/en/r-and-t-manual/viking-speech-scale/>, Lindsay Pennington et al.

26. Age at Viking Speech Scale assessment in months (VIKING_AGE – 3 digits)	Age in months	
	Unknown	
	Not collectable	

INTELLECTUAL IMPAIRMENT
Is cognitive impairment present?

27. Intellectual impairment. Please provide an estimate of the level of impairment by marking the appropriate box in the right column below. An assessment of the degree of cognitive impairment can be made on the behavioural responses of the child.
(INTEL_IMP – 2 digits)

IQ, if IQ test available **OR** Clinical assessment

<i>Equivalent to ICD10 Codes F70 to F73</i>	≥70	No impairment or attendance of regular school		
	{	50 – 69	Mild impairment	
		20 – 49	Moderate / Severe impairment	
		< 20	Severe / Profound impairment	
	< 50	Impairment moderate or severe, unspecified		
			Unknown	
		Not collected		

28. IQ test (IQ_TEST – 2 digits)	Testing	
	Testing with the IQ value	
	Testing without the IQ value	
	Clinical estimate	
	Unknown	
	Not collected	

29. Age at IQ test in months (AGE_IQ – 3 digits)	Age (in months)	
	Unknown	
	Not collected	

Register ID

30. VISUAL IMPAIRMENT. Is there a visual impairment of any type present? Please tick the appropriate box in the shaded column (VI – 2 digits)	Yes	<input type="checkbox"/>	Go to Question 31
	No	<input type="checkbox"/>	Go to Question 32
	Unknown	<input type="checkbox"/>	Go to Question 32
	Not collected	<input type="checkbox"/>	

31. SEVERE VISUAL IMPAIRMENT (blindness or no useful vision, after correction, in the better eye). If the level of visual loss is < 6/60 (Snellen scale) or < 0.1 (Decimal scale) in both eyes, this will conform to the SCPE criteria for “Severe visual impairment”, please tick the appropriate box in the shaded column. Does this child have severe visual impairment? (VI_SEVER – 2 digits)	Yes	<input type="checkbox"/>
	No	<input type="checkbox"/>
	Unknown	<input type="checkbox"/>
	Not collected	<input type="checkbox"/>

32. HEARING IMPAIRMENT. Is hearing impairment present? Please tick the appropriate box in the shaded column (HI – 2 digits)	Yes	<input type="checkbox"/>	Go to Question 33
	No	<input type="checkbox"/>	Go to Question 34
	Unknown	<input type="checkbox"/>	Go to Question 34
	Not collected	<input type="checkbox"/>	

33. SEVERE HEARING IMPAIRMENT. Severe hearing loss definition: Defined as “severe” or “profound” hearing loss, i.e. loss >70 db, (before correction, on the better ear). Please tick the appropriate box in the shaded column. Does this child have severe hearing impairment? (HI_SEVER – 2 digits)	Yes	<input type="checkbox"/>
	No	<input type="checkbox"/>
	Unknown	<input type="checkbox"/>
	Not collected	<input type="checkbox"/>

34. EPILEPSY. Epilepsy definition: epilepsy if diagnosed by medical doctor, excluding febrile or neonatal seizures. Please tick the appropriate box in the shaded column (EPILEPSY – 2 digits)	Never	<input type="checkbox"/>	Go to Question 37
	Ever	<input type="checkbox"/>	Go to Question 35
	Unknown	<input type="checkbox"/>	Go to Question 37
	Not collected	<input type="checkbox"/>	

35. ACTIVITY of EPILEPSY. Activity of epilepsy definition: having active treatment for epilepsy at the time of data capture. Is the child on antiepileptic medication at time of registration (independently of the presence/absence of seizures)? (EPIL_ACT – 2 digits)	Yes	<input type="checkbox"/>
	No	<input type="checkbox"/>
	Unknown	<input type="checkbox"/>
	Not collected	<input type="checkbox"/>

36. AGE of onset of EPILEPSY (AGEON_EPIL – 2 digits)	During first year of life (excluding 3 first days of life)	<input type="checkbox"/>
	During second year of life	<input type="checkbox"/>
	During third year of life	<input type="checkbox"/>
	During fourth year of life	<input type="checkbox"/>
	During fifth year of life or later	<input type="checkbox"/>
	Unknown	<input type="checkbox"/>
Not collected	<input type="checkbox"/>	

Register ID

37. – OSTOMIES Definition of –ostomies: any procedure that transgresses the abdominal wall to enable feeding (e.g. gastrostomy, jejunostomy). Has the child ever had a procedure for the insertion of –ostomy to enable feeding? (OSTOMY – 2 digits)	Never	<input type="checkbox"/>	Go to Question 39
	Ever	<input type="checkbox"/>	Go to Question 38
	Unknown	<input type="checkbox"/>	Go to Question 39
	Not collected	<input type="checkbox"/>	

38. AGE of insertion of –ostomy <u>in months</u> (OSTOMY_AGE – 3 digits)	(months)	<input type="text"/>
	Unknown	<input type="checkbox"/>
	Not collected	<input type="checkbox"/>

39. SYNDROMES Has the child a diagnosed syndrome? (Associated Syndrome definition: please refer to EUROCAT guideline http://www.eurocat-network.eu/content/EUROCAT%20Syndrome%20Guide%20Revision%20Final%20%2020version%20September%202017.pdf). If “Yes”, please tick the appropriate box in the shaded column. (SYNDR – 2 digits)	Yes	<input type="checkbox"/>
	No / Unknown	<input type="checkbox"/>
	Not collected	<input type="checkbox"/>

40. Coding diagnosis for Syndrome (ICD10 code) (SYNDR_COD – 6 digits)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
--	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

41. Text diagnosis for Syndrome (SYNDR_TXT – 100 digits)	<input type="text"/>
---	----------------------

42. Cardiac Malformation Cardiac Malformation definition: please refer to EUROCAT guideline http://www.eurocat-network.eu/content/Section%203.5-%202018_Dec2017.pdf ; congenital heart defects Q20 to Q26. Does this child have a cardiac malformation? (CARDIAC_MALF – 2 digits)	Yes	<input type="checkbox"/>	Go to Question 43
	No	<input type="checkbox"/>	Go to Question 46
	Unknown	<input type="checkbox"/>	Go to Question 46
	Not collected	<input type="checkbox"/>	

43. Coding diagnosis for cardiac malformation (ICD10) (CARDIAC_COD – 6 digits)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
---	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

44. Clear text for cardiac malformation (CARDIAC_TXT – 100 digits)	<input type="text"/>
---	----------------------

45. Clear text for describing any additional other congenital anomalies (ANY_OTHER_CA_TXT – 200 digits)	<input type="text"/>
--	----------------------

Register ID

46. POSTNEONATAL Cerebral Palsy. Do you think it most likely that the cause of the impairment occurred AFTER the first 28 days of life? (POSTNEON – 2 digits)	Yes	<input type="checkbox"/>	Go to Question 47	
	No	<input type="checkbox"/>	Go to Question 50	
	Unknown	<input type="checkbox"/>	Go to Question 50	
	Not collected	<input type="checkbox"/>		
47. Coding diagnosis for Postneonatal CP (ICD10) (POSTN_CODE1 – 6 digits)				
48. Text diagnosis for Postneonatal CP (POSTN_CODE2 – 50 digits)				
49. Age at the time of insult in months. If known, please give the age at which this occurred. (AGE_POSTN – 3 digits)	Age (in months)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
	Unknown	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Not collected	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
50. Was the child admitted to a Neonatal Care Unit? (NCU – 2 digits)	Yes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	No	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Unknown	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Not collected	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
51. If “Yes”, did the child receive ventilation (not resuscitation) in the NCU? Ventilation (not resuscitation) in the neonatal intensive care unit: means that the child has been mechanically ventilated by respirator and not just resuscitated (e.g. mask insufflation) or intubated only for a short duration (e.g. during transport) (VENT_NCU – 2 digits)	Yes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	No	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Unknown	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Not collected	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
52. Has the child received therapeutic cooling? (COOLING – 2 digits)	Yes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	No	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Unknown	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Not collected	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
53. What was the Apgar score at 5 minutes? (APGAR5 – 2 digits)	Apgar [0 – 10]	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
	Unknown	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Not collected	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
54. Convulsions within the first 72 hours? (CONVULS – 2 digits)	Yes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	No	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Unknown	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Not collected	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
55. Has imaging been performed? (IMAGING – 2 digits)	Yes	<input type="checkbox"/>	If (only) neonatal imaging (MRI /US) performed Go to Questions 61 to 65	
		<input type="checkbox"/>		If postneonatal MRI performed Go to Questions 56 to 60
		<input type="checkbox"/>		If postneonatically only CT scan performed Go to Questions 56, 57, 59, 60
	No Unknown Not collected	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		

Register ID

56. Which type of postneonatal imaging has been performed? (if both MRI and CT have been performed, please report on the MRI results) (POST_IMAG – 2 digits)	MRI	
	CT	
	Unknown	
	Not collected	

57. Chronological age at the most recent postneonatal imaging in months (MRI_CT_AGE – 3 digits)	Age (in months)	
	Age > 8 years	
	Unknown	
	Not collected	

58. Classification of postneonatal MRI results. For further information on this classification, please look at the CP neuroimaging classification: http://www.scpnetwork.eu/en/my-scpe/rtm/neuroimaging/cp-neuroimaging/suggested-classification-for-the-predominant-pattern/ Give the most recent result and the predominant result according to the five proposed categories (A, B, C, D and E); if possible, give the subcategory (MRI_RESULT – 2 digits)	Maldevelopments		A
	Disorders of proliferation and/ or migration and/or organisation	A1	
	Other maldevelopments	A2	
	Predominant white matter injury		B
	Periventricular leucomalacia (PVL)	B1	
	Sequelae of intraventricular haemorrhage (IVH) or periventricular haemorrhagic infarction (PVHI)	B2	
	Combination of PVL and IVH sequelae	B3	
	Predominant grey matter injury		C
	Basal ganglia/ thalamus lesions	C1	
	Cortico-subcortical lesions only, not covered by C3	C2	
	Arterial infarctions	C3	
	Miscellaneous changes		D
	Normal		E
Unknown		Z	
Not collected			

59. Clear text for the postneonatal MRI or CT result (English). Please mention if the classification was made on the basis of the images directly – if you want to propose a second MRI classification pattern, please give it here. (MRI_CT_R_TXT – 200 digits)		
	Unknown	
	Not collected	

60. Side of this postneonatal imaging result (MRI_SIDE – 2 digits)	Right	
	Left	
	Bilateral	
	Unknown	
	Not collected	

61. Has imaging been performed before discharge from the Neonatal Care Unit? Which type of neonatal imaging has been performed? If both neonatal US and MRI imaging have been performed, give the results only for neonatal MRI imaging (Questions 62 to 65). (NEONI – 2 digits)	US imaging	
	MRI imaging	
	Both US and MRI imaging	
	No neonatal imaging	
	Unknown	
Not collected		

Register ID

62. Chronological age at the most recent neonatal imaging (value in weeks). If both neonatal US and neonatal MRI imaging have been performed, give the results only for neonatal MRI imaging (NEONI_AGE – 2 digits)	Chronological age (in weeks)	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	Unknown	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	Not collected	<input type="text"/>	<input type="text"/>

63. Classification of neonatal imaging result. For further information on this classification, please look at the neonatal neuroimaging classification at http://www.scpnetwork.eu/en/my-scpe/rtm/neuroimaging/neonatal-neuroimaging/suggested-classification-for-the-predominant-pattern/ If both US and neonatal MRI imaging have been performed, give the results only for neonatal MRI. Give the most recent result and the predominant result according to the five proposed categories (A, B, C, D and E); if possible, give the subcategory (NEONI_RESULT – 2 digits)	Maldevelopments		A
	Disorders of proliferation and/ or migration and/ or organisation	A1	
	Other maldevelopments	A2	
	Predominant white matter injury		B
	Echogenicity or MR signal intensity abnormalities	B1	
	Periventricular haemorrhagic infarction (IVH grade IV)	B2	
	Post-haemorrhagic ventricular dilatation	B3	
	Predominant grey matter injury		C
	Basal ganglia/ thalamus lesions	C1	
	Watershed lesions (parasagittal lesions)	C2	
	Arterial infarctions (middle cerebral artery)	C3	
	Haemorrhage	C4	
	Miscellaneous changes		D
	Normal		E
	Unknown		Z
Not collected			

64. Clear text for the neonatal imaging result (English). If the classification was made on the basis of the images directly, then mention it. If you want to propose a second classification pattern, please give it here. (NEONI_R_TXT – 100 digits)	Unknown	<input type="text"/>
	Not collected	<input type="text"/>

65. Side of this neonatal imaging result? (NEONI_SIDE – 2 digits)	Right	<input type="text"/>
	Left	<input type="text"/>
	Bilateral	<input type="text"/>
	Unknown	<input type="text"/>
	Not collected	<input type="text"/>

COMMENTS:

NAME and signature of person completing this questionnaire:

Status (ex: paediatrician) **Date**



Epileptic seizure or not? Proportion of correct judgement based only on a video recording of a paroxysmal event



Eszter Nagy^a, Alexandra Major^a, Nelli Farkas^b, Katalin Hollódy^{a,*}

^aDepartment of Paediatrics, University of Pécs, 7 József A. Street, Pécs, H-7623, Hungary

^bInstitute of Bioanalysis, University of Pécs, 12 Szigeti Street, Pécs, H-7624, Hungary

ARTICLE INFO

Article history:

Received 29 May 2017

Received in revised form 25 August 2017

Accepted 27 August 2017

Available online xxx

Keywords:

Seizure

Video-EEG

Neonate

Infant

Paroxysmal movement

Evaluation

ABSTRACT

Purpose: Our study was intended to measure the proportion of correct seizure recognition among different medical and non-medical groups based on only a video recording.

Methods: Video recordings about paroxysmal movements of 15 very young infants (2 days – 5 months of age) were displayed for six groups: 159 1st-year medical students, 65 4–5th-year medical students, 52 paediatric residents, 18 paediatric neurologists from different European countries, 43 adult neurologists and 37 parents whose children were treated at our Department. All participants were asked to decide which recording they considered as of epileptic origin or a non-epileptic event. Correct answer rate (CAR) was calculated in each group for every video.

Results: The average CAR was the lowest in the group of 1st-year medical students (36.6%), the best results were reached by paediatric neurologists (67.4%). The CAR was significantly different between the groups of 1st-year medical students and paediatric neurologists ($p = 0.02$), and between the groups of 1st-year medical students and residents ($p = 0.045$). The CAR of the most deceptive epileptic seizure was only 18.2%. The judgement of parents proved to be better than that of the 1st-year medical students.

Conclusions: Recognising epileptic seizures in very young infants without EEG is extremely inaccurate. Even trained paediatric neurologists were able to judge correctly the different movement types in only 67.4% of the cases. The role of education and experience is clearly indicated by the increase in CAR from 1st-year medical students through well-trained paediatric neurologists.

© 2017 British Epilepsy Association. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Neonatal seizures (occurring from birth to 28 days of age) and infantile seizures (occurring in the first year after neonatal period) are fairly common conditions in paediatric neurology. The overall incidence of seizures is about 1–3 per 1000 live births in term infants, while in preterm or low birth weight (LBW) infants the incidence is about 10 times more common than in term infants [1]. The incidence of seizures is the highest during the first year of life [2,3], because the immature brain has enhanced excitability compared to the mature brain due to the different expression time of inhibitory and excitatory receptors during the development [4].

Identification and differentiation of seizures belong to the most difficult tasks of paediatric neurologists. Not only do several types of epileptic seizures and syndromes have to be separated but they also have to be distinguished from non-epileptic events. Especially in the neonatal period and in early infancy the differentiation of the pathological and physiological movements can be very difficult. Though early recognition of neonatal and infantile seizures is essential for the proper treatment. It is also well-known that the shorter the period between the seizure onset and the initiation of the treatment the more favourable is the prognosis [5,6]. The unusual extra movements of a baby can be frightening or frustrating for the parents and they usually seek urgent consultation with their paediatric general practitioner. But distinguishing among epileptic or non-epileptic seizures and harmless movements in this age group can be very challenging without an EEG examination for paediatric neurologists, too [7]. Epileptic spasms can be especially deceptive. Auvin et al. [8] studied the consequences of diagnostic delay in West syndrome. They found that the majority of physicians did not find any specific diagnosis,

Abbreviations: CAR, correct answer rate; paed. neur., paediatric neurologist; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; CI, confidence interval.

* Corresponding author.

E-mail addresses: nagyeszterst@gmail.com (E. Nagy),

alexandramajor09@gmail.com (A. Major), nelly.farkas@aok.pte.hu (N. Farkas),

hollody.katalin@pte.hu (K. Hollódy).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2017.08.017>

1059-1311/© 2017 British Epilepsy Association. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

they assessed spasms as behavioural changes, while others suggested gastroesophageal reflux, constipation or colitis.

Our study was intended to measure the proportion of correct seizure recognition in a range of medical and non-medical groups based on only a video recording. We set up six groups such as (1) first-year medical students, (2) 4–5th-year medical students, (3) paediatric residents, (4) paediatric neurologists, (5) adult neurologists and (6) parents. Our hypothesis was, that the more professionally qualified population will recognise seizures more adequately.

2. Methods

We conducted an observational study. From the video-EEG database of the Department of Paediatrics, University of Pécs 15 videos were randomly chosen. Inclusion criteria were (1) all video recordings were chosen about babies whose age was 1 day–6 months (2) the history of children included unusual movements reported by their parents (3) the correct diagnosis of epileptic or non-epileptic event was obvious based on video-EEG (4) parents gave written permission to present video recordings of their children.

Nine children were diagnosed with epileptic seizure, six children showed other benign movements. All of them were diagnosed after a detailed history taking and video EEG examination. EEG recordings were taken at the EEG lab of Department of Paediatrics University of Pécs. BrainQuick System Plus Evolution EEG (Neuro Trend, Budapest, Hungary) was used with 9 scalp electrodes (F3, F4, C3, C4, O1, O2, T3, T4, Cz). Video-EEG findings were evaluated by two paediatric neurologists. All video-EEG recordings were performed in supine position except for video 9.

Only video recordings (without EEG recording and any additional history data) were displayed for the six groups: 18 paediatric neurologists from different European countries (who participated in the EPNS Training Course, Budapest 2016), 52 paediatric residents, 159 first-year medical students, 65 fourth or fifth-year medical students, 43 neurologists (25 of them were also specialised in clinical neurophysiology) attended the Education and Training Course of Neurophysiology in Debrecen 2017 and 37 parents (31 mothers and 6 fathers). The children of these parents have been followed up regularly at the Outpatient Service of Child Neurology at Department of Paediatrics, University of Pécs.

30 of them had children with epilepsy, 7 had children with tension type headache. 28/37 parents completed at least secondary education.

The videos were presented to the participants in 2016–2017 (Microsoft Office PowerPoint 2013). Each video was presented only once. The average duration of the videos was 30 s (Table 1).

The participants were given a paper-based questionnaire, and they were requested to answer immediately after watching each video. They had to decide whether or not the movement of the child was an epileptic or non-epileptic event. In advance, they were informed about the purpose of the study and ensured about the anonymity of their answers.

The data were collected by Microsoft Office Excel 2013. Correct answer rate (CAR) was calculated in each group and for every video. The statistical analyses were performed by IBM SPSS Statistics 24. The level of significance was set at 0.05. The CAR for videos between the groups was compared by One-Way ANOVA. To reveal which results of the six groups were significantly different from each other further Post-Hoc Analyses (Bonferroni) were performed. Agreement with correct responses and the interrater agreement were analysed by Kappa correlations (Cohen and Fleiss) statistics. The value of kappa ranges from +1 (perfect agreement) to –1 (perfect disagreement). Difference between sensitivity, specificity, positive and negative predictive values was compared by Independent-Samples T test. Difference between sensitivity, specificity, positive and negative predictive values in each group of responders was evaluated by comparison of confidence intervals.

3. Results

374 persons participated in our survey. 5610 answers were evaluated, 2766 of them (49.3%) were correct. The average experience of paediatric neurologists was 5.3 year (range between 0 and 16 years) after their license exam. The lowest average CAR was given by the first-year medical students (36.6%). The highest average CAR was reached by the paediatric neurologists (67.4%) (Fig. 1).

Video 7 proved to be the most difficult to differentiate for the participants. The very discrete finger rubbing movements of a 4-month-old baby with septo-optic dysplasia were deceptive. The average CAR was only 18.2%. The first year medical students were

Table 1
Characteristics of patients and videos.

Number of the video	Age and gender of the child	Visible movements on the video recording	Aetiology-Diagnosis	Epilepsy or not?
1.	2 days, male	continuous tremor of four limbs	hypoxic-ischaemic encephalopathy	yes
2.	2 months, male	rhythmic, tremor like movements involving four limbs	jitteriness	no
3.	4 months, female	clonus of the right arm	left temporooccipital cortical dysplasia	yes
4.	7 days, female	horizontal nystagmus to the right side	congenital hydrocephalus	yes
5.	14 days, male	the examiner knocks the nose of the baby, he becomes stiff for a moment and produces a myoclonus-like movement	hyperekplexia	no
6.	5 months, male	continuous horizontal shaking of the head with munching	Alexander leukodystrophy	yes
7.	5 months, female	very discrete finger rubbing movements on the left hand	Septo-optic dysplasia	yes
8.	7 days, male	asymmetric myoclonic jerks involving four limbs	nonketotic hyperglycinemia	yes
9.	2 months, male	subtle myoclonic jerks of four limbs during sleep	benign neonatal sleep myoclonus	no
10.	5 days, male	tremor of the lower limbs	jitteriness	no
11.	2 months, female	rhythmic, tremor like movements involving four limbs which can be stopped by touching of the limbs	jitteriness	no
12.	10 days, male	high amplitude, rough tremor of four limbs	drug addict mother (heroin)	no
13.	2 months, male	rough myoclonia dominantly of arms	nonketotic hyperglycinemia	yes
14.	2 days, male	sudden, synchronised extension of the arms	polymicrogyria	yes
15.	5 months, male	in supine position repeating elevation of the arms and lower extremities with the flexion of neck	epileptic spasms, West syndrome	yes

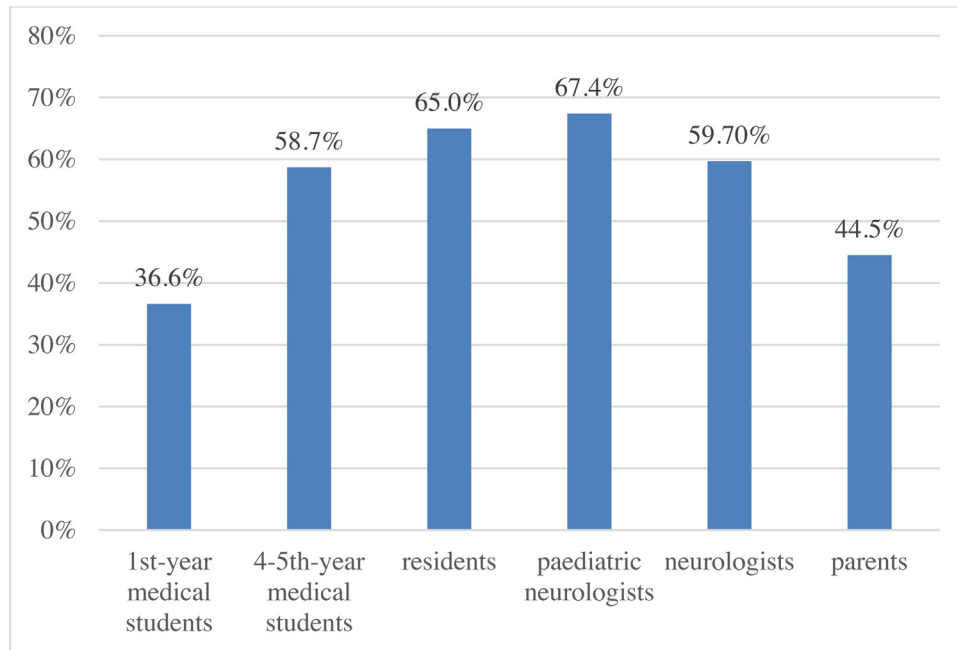


Fig. 1. Average correct answer rate (CAR) given by six different groups.

the most uncertain. The majority of the responders (average CAR 85%) recognised the baby with hyperekplexia (No. 5.) correctly. The highest rate (CAR 94.4%) was reached by the paediatric neurologists. Surprisingly, the videos 4 and 8 seemed to be very clear to the paediatric neurologists, 100% of them gave a correct answer. On video 4 a baby with nystagmus, on video 8 a young infant with violent, asymmetric, repeated myoclonus were seen. The high rate of correct answers testifies that experience plays an important role in the evaluation of different extra movements. Nystagmus as a cranial nerve sign and a very violent myoclonus call attention to severe neurological diseases.

We found a remarkable difference in the evaluation of video 11, while students and parents reached low CAR, the results in the more qualified groups were clearly better (residents 82.7%, paediatric neurologists 77.8%, neurologists 81.4%). We have presented 3 videos (videos 2,10,11) about infantile jitteriness. Among them video 11 reached the best results among the qualified

participants. On evaluation of this video probably helped the fact, that jitteriness could be stopped with touching the extremities of the baby (Table 2).

We performed one-way ANOVA, which showed the presence of a significant difference in the CAR by videos at least between two groups ($p=0.007$). Further Post-Hoc (Bonferroni) tests were used to reveal which groups differ from each other. A significant difference was found between the answers of 1st-year medical students and residents ($p=0.045$), furthermore between the responses of 1st-year medical students and paediatric neurologists ($p=0.02$).

Agreement with correct responses (Cohen's kappa) was examined in each group and agreement between the members of groups (multirater correlations, Fleiss' kappa) was also calculated. Consequently, the agreement with correct responses gave similar results as the average of CARs in the groups. The group of paediatric neurologists reached the highest Cohen's kappa

Table 2
Number and percentage of the correct answers (CAR) in six groups (paed. neur. abbreviation for paediatric neurologist).

	1st-year-students		4-5th-year-students		residents		paed. neur.		neurologists		parents		all correct answer	
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%
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%
all	873	36.6%	572	58.7%	507	65.0%	182	67.4%	385	59.7%	247	44.5%	2766	49.3%

Table 3

Agreement with good responses and interrater agreement.

groups	1st-year-students	4-5th-year-students	residents	paed. neur.	neurologists	parents
agreement with good responses (Cohen's kappa)	-0.24	0.13	0.31	0.34	0.20	-0.11
interrater agreement (Fleiss's kappa)	0.511	0.162	0.223	0.299	0.195	0.263

Table 4

Key to the calculation of sensitivity, specificity, positive and negative predictive values.

	epilepsy	no epilepsy
epilepsy according to raters	true positive	false positive
no epilepsy according to raters	false negative	true negative

(0.34). The lowest Cohen's kappa (-0.24) and the highest Fleiss' kappa belonged to the group of 1st-year medical students. It means that the correct assessing rate is the lowest in the group of 1st-year medical students, but their evaluation seems to be very homogeneous (Table 3).

The average CARs for videos with epilepsy (sensitivity) and for videos with non-epilepsy (specificity) were compared in each group. The highest CAR values (71.79% and 70.37%) were reached by paediatric residents and paediatric neurologists considering videos with non-epilepsy. In two groups (4–5th year/residents) overlapping confidence intervals (CI) of average CARs were not found between the recordings with epilepsy and non-epilepsy (4–5th-year CI 62.85–70.49 and CI 41.72–51.62; residents CI 56.04–64.9 and CI 66.8–76.79), which means significant difference. Residents were more successful in the judgement of videos with non-epilepsy, 4–5th-year students achieved better results in the evaluation of videos with epileptic seizures.

Positive predictive value (PPV) was in each group significantly better than the negative predictive value (NPV) ($p = 0,028$). It seems that at the diagnostic process of epilepsy the positive diagnoses are more precise, more reliable than the negative ones. The highest values out of sensitivity, specificity, PPV and NPVs were PPVs with 76.81% and 76.28% in the group of paediatric neurologists and residents, respectively. It suggests that the diagnosis is the most reliable when a paediatric neurologist or a paediatric resident diagnose it as epilepsy.

The judgement of parents with epileptic children proved to be better in sensitivity, specificity, PPV and NPV than that of the 1st-year medical students (Tables 4 and 5).

4. Discussion

The importance of early detection and diagnosis of neonatal and infantile seizures has already been emphasised by several papers. Without early detection, a short treatment lag is not feasible. Riikonen [5] interpreted the long treatment lag (the delay between

the onset of infantile spasms and start of treatment) as a factor connected to unfavourable outcome in West syndrome. Lagae et al. [9] presented very short lag time both in symptomatic (mean: 7 days) and in cryptogenic West syndrome (mean: 2 days). But despite these results, 75% of the children showed developmental delay at the long-term follow-up, so even a very short period of infantile spasms can indicate later cognitive delay. The appearance of neonatal and infantile seizures can mislead not only medical students and parents but experienced paediatric neurologists also. Malone et al. [7] studied the neonatal seizure identification among health care professionals (91 medical doctors, 46 nurses), who had an average 6.2 years of experience in neonatal care. We wanted to extend our measures not only to staff specialised in neonatal care, but we were curious of the results for students and doctors at different levels of medical education. Infants with unusual movements are examined first by family doctors, not specialists, and they will refer them to clinics if it is necessary.

We modulated the age criteria of babies, as well. We displayed video recordings not only about neonates but also older infants (2 days–5 months).

Another difference between Malone's [7] and our findings is, that we extended our survey to parents as well because they are usually the first witnesses of the seizures. We think it is extremely important that weird, extra movements of children draw the attention of parents and they visit their family doctor as soon as possible. At first, parents can notice seizures because they spend most of the time with their children. This highlights the role of parents as first line recognisers. The results of parents seemed to be better, than first-year medical students, which can be explained by the fact, that they have at least one child, who suffers from some kind of neurological disease, mostly epilepsy. In the future, we intend to raise the number of parents and make two groups from them, separating parents with epileptic children and non-epileptic children. We want to detect whether the experience and minimal medical education has a role also in seizure recognition of parents.

We intended to focus the role of professional qualification. The highest PPVs in the group of paediatric residents and paediatric neurologists show that the most qualified groups usually know the rule that 'Not everything that shakes is epilepsy' [10]. Adult neurologists are also highly qualified, and they reached quite high PPV, but they have less experience with young children.

Malone et al. [7] found no significant difference between the correct identification rate of medical doctors (54%) and other health care professionals (48%), so between the groups qualified in different levels. Despite this our data suggested, that 1st-year

Table 5

Sensitivity, specificity, positive and negative predictive values in the groups (paed. neur. abbreviation for paediatric neurologist).

raters	1st-year (%)	4-5th-year (%)	residents (%)	paed. neur. (%)	neurologists (%)	parents (%)
sensitivity (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)
specificity (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)

students' results significantly differ from the results of residents and paediatric neurologists. In Malone's study [7] the most professional group, the neonatologists assessed 11.9/20 video clips correctly (59.5%). This value is similar to the result of paediatric neurologists in our survey (67.4%). In Malone's study [7] the past medical history was known by participants, but in our study, the responders did not get any information about the previous history. The seizure identification was clearly easier with knowing the past medical history than in our study, where participants had to evaluate videos without any additional data. We plan to extend our survey and to examine the role of history knowledge in the detection rate of infantile seizures.

It would be also interesting to examine whether the presentation of simultaneously taken EEG can improve the accuracy of seizure recognition. This factor obviously should increase the accuracy of the correct diagnosis. But even EEG alone cannot provide a sure diagnosis without any relevant clinical data. Stevenson et al. [11] examined the agreement in EEG evaluation between three international experts. They evaluated the EEG records not in the same way, their median agreement was 99.7% for non-seizure EEG and only 83.3% for seizure EEG. Though EEG recordings are considered objective, they are evaluated by humans, so they can be considered somewhat subjective.

In the review of Xu et al. [12] the frequency of false-positive epilepsy diagnosis was studied. From the collected 27 studies only 4 dealt with children. The rates of false-positive diagnosis ranged between 2.5–36% in paediatric cases, which means that their PPVs are 64–97.5%. Comparatively, our PPVs are not so high (46.2–76.81%), but this difference can be explained by the facts, that 1/they studied the overall accuracy of epilepsy diagnosis, not only the diagnosis of single episodes, 2/they involved mainly older children (1month–18years), not neonates and young infants, 3/they also provided the EEG results to the evaluation of seizures.

Our study has some limitations. It would have been better if the number of group members is nearly equal. The different sizes of the groups created can influence the cumulative number of correct answers differently. Increasing the number of participants would be useful to get more accurate results.

Strengths of our study include:

- we made homogenous groups with respect to qualification.
- we could compare the different degrees of qualification.
- in the paediatric neurologists group, we could evaluate the result of an international group (participants of the EPNS Training Course, Budapest 2016)

- we could present several types of epileptic and non-epileptic seizures to recognise

5. Conclusion

In conclusion, identification of neonatal and infantile seizure is a difficult task for not only non-medical observers but also for the professionally qualified population. The role of education and experience is clearly indicated by the increase in CAR and Cohen's kappa value from 1st-year medical students through well-trained paediatric neurologists.

Conflicts of interest

None.

Acknowledgements

The present study is dedicated to the 650th anniversary of the founding of the University of Pécs, Hungary.

References

- [1] Vasudevan C, Levene M. Epidemiology and aetiology of neonatal seizures. *Semin Fetal Neonatal Med* 2013;18:185–91.
- [2] Sanchez RM, Jensen FE. Maturational aspects of epilepsy mechanism and consequences for the immature brain. *Epilepsia* 2001;42:577–85.
- [3] Volpe JJ. *Neurology of the Newborn*. Philadelphia: Saunders; 2008. p. 203–44.
- [4] Holmes GL, Ben-Ari Y. The neurobiology and consequences of epilepsy in the developing brain. *Pediatr Res* 2001;49:320–5.
- [5] Riikonen R. A long-term follow-up study of 214 children with the syndrome of infantile spasms. *Neuropediatrics* 1982;13:14–23.
- [6] Riikonen R. Long-term outcome of West syndrome: a study of adults with a history of infantile spasms. *Epilepsia* 1996;37:367–72.
- [7] Malone A, Ryan CA, Fitzgerald A, et al. Interobserver agreement in neonatal seizure identification. *Epilepsia* 2009;50:2097–101.
- [8] Auvin S, Hartman AL, Desnous B, et al. Diagnosis delay in West syndrome: misdiagnosis and consequences. *Eur J Pediatr* 2012;171:1695–701.
- [9] Lagae L, Verhelst H, Ceulemans B, De Meirleir L. Treatment and long term outcome in West syndrome: the clinical reality. A multicenter follow up study. *Seizure* 2010;19:159–64.
- [10] Rothner AD. Not everything that shakes is epilepsy. The differential diagnosis of paroxysmal nonepileptiform disorders. *Cleve Clin J Med* 1989;56(Suppl. Pt. (2)):206–13.
- [11] Stevenson NJ, Clancy RR, Vanhatalo S, et al. Interobserver agreement for neonatal seizure detection using multichannel EEG. *Ann Clin Transl Neurol* 2015;2:1002–11.
- [12] Xu Y, Nguyen D, Mohamed A, et al. Frequency of a false positive diagnosis of epilepsy: a systematic review of observational studies. *Seizure* 2016;41:167–74.

PAROXYSMALIS JELENSÉGEK MEGÍTÉLÉSE AZ ÚJSZÜLÖTT- ÉS CSECSEMŐKORBAN ELTÉR-E A NEONATOLÓGUS, A GYERMEKNEUROLÓGUS ÉS A NEUROLÓGUS VÉLEMÉNYE?

NAGY Eszter¹, FARKAS Nelli², HOLLÓDY Katalin¹

¹Pécsi Tudományegyetem, ÁOK-KK, Gyermekgyógyászati Klinika, Neurológiai Tanszék, Pécs

²Pécsi Tudományegyetem, ÁOK, Bioanalitikai Intézet, Pécs



Hungarian | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.71.0313> | www.elitmed.hu

Bevezetés – Az újszülött- és csecsemőkori görcsök elkülönítése csak a megtekintés alapján kihívást jelent a szakemberek számára is.

Célkitűzés – Megvizsgálni az újszülött- és csecsemőkori paroxysmusokban jelentkező események csak inspekció alapján történő értékelését.

Kérdésseltevés – Különbözik-e a neonatológusok, a gyermekneurológusok és a neurológusok véleménye az újszülött- és fiatal csecsemőkorban gyakori paroxysmalis események megítéléséről.

A vizsgálat módszere és alanyai – Tizenöt fiatal csecsemő (kétnapos – öthónapos) paroxysmalis eseményéről készült videófelvételt vetítettünk le 47 gyermekneurológusnak és 35 neonatalis/perinatalis intenzív centrumban dolgozó neonatológusnak és szakképzett nővérnek, valamint 43 neurológusnak. Az anamnézis és az elektroencefalográfia (EEG) ismerete nélkül kellett eldönteni a válaszadóknak, hogy epilepsziás vagy nem epilepsziás eredetű eseményt látnak-e a felvételeken.

Eredmények – A gyermekneurológusok és a neonatológusok az esetek 67%-ában (824/1230) ítélték meg helyesen a mozgásjelenség epilepsziás vagy nem epilepsziás voltát, szignifikáns különbséget nem találtunk a válaszaikban. A legnagyobb bizonytalanság a finom kézmozgással és a nagyon heves clonusokkal járó epilepsziás eredetű események megítélésében volt, a résztvevők mindösszesen egyharmada válaszolt helyesen. A neurológusok válaszai csak enyhe, nem szignifikáns mértékben különböztek a gyermekneurológusokétól.

Következtetések – Az újszülött- és csecsemőkorban észlelt paroxysmusokban jelentkező események korrekt diagnózisához többnyire video-EEG-felvétel készítése

THE EVALUATION OF PAROXYSMAL EVENTS IN NEONATES AND INFANTS. DO NEONATOLOGISTS, PAEDIATRIC NEUROLOGISTS AND NEUROLOGISTS DIFFER IN THEIR OPINION?

Nagy E, MD; Farkas N, MSc, PhD, Hollódy K, MD, PhD
Ideggyogy Sz 2018;71(9–10):313–319.

Introduction – Differential diagnosis of neonatal and infantile seizures based only on inspection poses a challenge even for specialists.

Aims – To investigate the evaluations of neonatal and infantile paroxysmal events based only on inspection.

Research question – Is there any difference in the opinion of neonatologists, paediatric neurologists and neurologists about the assessment of common paroxysmal events in infancy?

Patients and methods – Video recordings about paroxysmal movements of 15 neonates or infants (aged 2 days- 5 months) were displayed for 47 paediatric neurologists, 35 neonatologists and nurses working in Neonatal or Perinatal Intensive Care Units and 43 neurologists. They had to decide without knowing the past medical history or EEG results whether events presented were epileptic or nonepileptic in nature.

Results – Answers of neonatologists and paediatric neurologists were correct in 67% of cases (824/1230), no significant difference was found between their results. The largest uncertainty was in the judgement of discrete hand movements and very rapid clonus with epileptic origin, they were judged correctly by only one third of participants. The result of neurologists was only slightly, but not significantly different from that of paediatric neurologists.

Conclusion – In most cases, the correct diagnosis of neonatal and infantile paroxysmal events requires video-EEG recording. No significant difference was revealed between the evaluation of neonatologists and paediatric neurologists about the differential

Levelező szerző (correspondent): dr. HOLLÓDY Katalin, Pécsi Tudományegyetem, KK, Gyermekgyógyászati Klinika; 7623 Pécs, József Attila u. 7. Telefon: (06-72) 535-900, fax: (06-72) 535-971, e-mail: hollody.katalin@pte.hu
<http://orcid.org/0000-0003-1366-8520>

Érkezett: 2018. február 12. Elfogadva: 2018. március 1.

szükséges. A neonatológusok és gyermekneuroológusok megítélésében szignifikáns különbség nem mutatkozott a mozgásjelenségek differenciálásában. A gyermekneuroológusok és a neurológusok évtizedek óta tartó együttműködése segít a közös szemlélet kialakításában.

Kulcsszavak: újszülött, csecsemő, görcs, epilepszia, elektroencefalográfia (EEG)

Az újszülött- és csecsemőgyógyászatban mindennapos feladat a csecsemők által produkált mozgásjelenségek elkülönítése. A differenciáldiagnosztikában elsődleges annak a megállapítása, hogy életkorhoz köthető benignus jelenséget látunk vagy epilepsziás eredetű rohamot. Ez utóbbi szokott általában felmerülni az észlelő szülőknél. A paroxysmusokban jelentkező, epilepsziás és nem epilepsziás eredetű kórképek elkülönítése pusztán a megtekintés, sok esetben a szülők általi pontos vagy kevésbé precíz elmondás, leírás alapján azonban még a nagy gyakorlattal rendelkezők számára is nehéz. A korrekt diagnózis az igen részletes anamnéziszelfvétel, a körülmények ismerete, a mozgásjelenség megfigyelése, a csecsemő fizikális és fejlődésneurológiai vizsgálata mellett csak az EEG segítségével mondható ki. Több esetben a hosszabb távú, akár órákig tartó video-EEG-monitorizálás segíthet az etiológia megítélésében. Ezen vizsgálatokat általában csak speciális, a monitorizálásra alkalmas osztályokon lehet elvégezni^{1, 2}.

Az utóbbi években – Magyarországon is – jelentősen javult a perinatalis intenzív centrumok műszeres felszereltsége. Az amplitúdóvezérelt EEG (aEEG) és a folyamatos video-EEG-monitorizálás tette lehetővé annak a felismerését, hogy az újszülöttek sokszor nemcsak klinikailag észlelhető rohamokat produkálnak, hanem úgynevezett szubklinikus/elektrográfias görcsöket is. Az irodalomban jelenleg sincs elfogadott, egyértelmű konszenzus arra vonatkozóan, hogy ezeket a szemmel nem látható, csak műszeresen észlelhető újszülöttkori konvulziókat kell-e kezelni. Az utóbbi években inkább az a tendencia látszik kialakulni, hogy igen, a görcsök e formája is kezelést igényel, bár egyértelmű irányelv nincs arra vonatkozóan, hogy melyik antikonvulzívummal és mennyi ideig javasolt a terápia³⁻⁵.

A neonatológus és a gyermekneuroológus kicsit más szemszögből értékeli a neonatalis konvulziókat és azok kezelését⁶⁻⁸. Talán megkockáztathatjuk azt is, hogy a neonatológus a súlyos állapotú, akár lélegeztetett és/vagy keringéstámogatásban részesülő, görcsölő újszülöttet vagy koraszülöttet globálisab-

ban szemléli és tart az antikonvulzívumok esetleges, a csecsemő általános állapotát negatívan befolyásoló, akut mellékhatásaitól, míg a gyermekneuroológus – ismerte az újszülöttkori konvulziók késői következményeit, a fejlődő agyra kifejtett hatásait – ezek mielőbbi és teljes megszüntetésére törekszik.

Keywords: neonate, infant, seizure, epilepsy, electroencephalography (EEG)

Malone és munkatársai közléséből⁹ tudjuk, hogy az újszülöttosztályon dolgozó szakszemélyzet (neonatológusok, gyermekgyógyászok, rezidensek, nővérek) is csak körülbelül 50%-ban tudja pusztán az inspekción alapján eldönteni, hogy epilepsziás vagy nem epilepsziás eredetű mozgásjelenséget látott-e az észlelt csecsemőnél. A legnagyobb pontossággal a clonusos rohamokat ismerték fel (37–96%). Az újszülöttkorra oly jellemző szubtilis rohamok (pedálozó mozgás, csámcsogás stb.) voltak a legkevésbé felismerhetők (20–50%).

Az elmúlt egy évben felmértük a különböző egészségügyi képzettségű csoportok (első és 4–5. évfolyamos orvostanhallgatók, rezidensek, gyermekneuroológusok, felnőttneuroológusok) rohamfelismerését¹⁰. Vizsgálatunkban szignifikánsan jobb eredményt értek el a csecsemőkori rohamok epilepsziás vagy nem epilepsziás eredetének megítélésében a gyermekgyógyász-rezidensek és gyermekneuroológusok, mint az első évfolyamos orvostanhallgatók.

Jelen kutatásunkban a neonatológusok és a gyermekneuroológusok-neuroológusok görcsfelismerését kívántuk vizsgálni, és hipotézisként feltételeztük, hogy nemcsak az újszülöttkori konvulziók kezelésében, de a különböző paroxysmalis események megítélésében is lehetséges eltérés a szakembercsoportok között.

Jelen kutatásunkban a neonatológusok és a gyermekneuroológusok-neuroológusok görcsfelismerését kívántuk vizsgálni, és hipotézisként feltételeztük, hogy nemcsak az újszülöttkori konvulziók kezelésében, de a különböző paroxysmalis események megítélésében is lehetséges eltérés a szakembercsoportok között.

Módszerek

A vizsgálat protokollja megegyezett a *Seizure*-ben publikált korábbi vizsgálatunk protokolljával¹⁰. 15 újszülöttről vagy csecsemőről készült video-EEG-felvételt (**1. táblázat**) választottunk a PTE, KK, Gyermekgyógyászati Klinika Klinikai Neurofizio-

1. táblázat. A 15 videófelvételen látható mozgások, ezek etiológiája/diagnózisa, valamint a neonatológusok és a gyermekneuroológusok helyes válaszainak aránya, a konfidenciaintervallum (CI), kiegészítve a felnőttneuroológus-csoport eredményeivel korábbi közleményünkben

A gyermek neve és kora	A felvételen látható mozgás	Etiológia/Diagnózis	Epilepsziás roham?	Neonatólógus (35 fő)			Gyermekneuroológus (47 fő)			Neuroológus (43 fő)		
				Jó válasz (fő)	%	95% CI	Jó válasz (fő)	%	95% CI	Jó válasz (fő)	%	95% CI
1. Fiú 2 nap	Négyvégtagi clonusok	Hypoxiás-ischaemiás encephalopathia	igen	21	60	(44-74)	10	21	(12-35)	20	47	(33-61)
2. Fiú 2 hónap	A végtagok tremorszerű mozgása	Jitteriness	nem	23	66	(49-79)	36	77	(63-86)	18	42	(28-57)
3. Lány 4 hónap	Jobb kar clonusa	Bal temporooccipitalis corticális dysplasia	igen	15	43	(28-59)	29	62	(47-74)	20	47	(33-61)
4. Lány 7 nap	Horizontális nystagmus	Congenitalis hydrocephalus	igen	34	97	(84-100)	45	96	(85-100)	36	84	(70-92)
5. Fiú 14 nap	Orrkoppintásra kiváltott startle-reakció	Hyperekplexia	nem	32	91	(77-98)	36	77	(63-86)	37	86	(72-94)
6. Fiú 5 hónap	A fej folyamatos, oldalirányú rázása csámcsgóással	Alexander-leukodystrophia	igen	31	89	(73-96)	34	72	(58-83)	14	33	(21-48)
7. Lány 5 hónap	A bal kézujjak diszkrét pénzszámló mozdulata	Septo-opticus dysplasia	igen	9	26	(14-42)	20	43	(30-57)	6	14	(6-28)
8. Fiú 7 nap	Generalizált myoclonusok	Non-ketotikus hyperglycinemia	igen	23	66	(49-79)	36	77	(63-86)	37	86	(72-94)
9. Fiú 2 hónap	Alvás alatti myoclonusok	Benignus neonatalis alvási myoclonus	nem	31	89	(73-96)	35	74	(60-84)	20	47	(33-61)
10. Fiú 5 nap	Alsó végtagokon tremor	Jitteriness	nem	24	69	(52-81)	27	57	(43-70)	27	63	(48-76)
11. Lány 2 hónap	A végtagok érintésre megszűnő, tremorszerű mozgása	Jitteriness	nem	32	91	(77-98)	40	85	(72-93)	35	81	(67-90)
12. Fiú 10 nap	Durva tremor mind a négy végtagon	Heroinfüggő édesanya csecsemője	nem	21	60	(44-74)	29	62	(47-74)	25	58	(43-72)
13. Fiú 2 hónap	Generalizált, durva myoclonusok	Non-ketotikus hyperglycinemia	igen	27	77	(61-88)	31	66	(52-78)	28	65	(50-78)
14. Fiú 2 nap	A karok hirtelen felemelésével járó tónusfokozódás	Polymicrogyria	igen	11	31	(19-48)	18	38	(26-53)	35	81	(67-90)
15. Fiú 5 hónap	Epilepsziás spasmus	West-szindróma	igen	26	74	(58-86)	38	81	(67-90)	27	63	(48-76)
		össz.:		360	69	(64-72)	464	66	(62-69)	385	60	(56-63)

lógiai (EEG) Laboratóriumának adatbázisából. Olyan csecsemők és videófelvételeik kerültek a vizsgálatba, 1. akik a Pécsi Gyermekklinika Neurológiai Szakrendelésén kerültek vizsgálatra, illetve ugyanitt rendszeres gondozás alatt állnak; 2. akik kórtörténetének áttekintése, illetve a belgyógyászati, neurológiai, valamint EEG- és indokolt esetben MR-vizsgálat alapján az epilepszia diagnózisa egyértelműen igazolható vagy kizárható volt; 3. az adott felvételen látható mozgásjelenség a video-EEG-vizsgálat segítségével egyértelműen besorolható volt epilepsziás vagy nem epilepsziás eredetű csoportba.

Kilenc epilepsziás és hat nem epilepsziás jelenséget vetítettünk le a résztvevőknek. A bemutatáshoz az érintett gyermekek szüleinek beleegyezését előzetesen kikértük. A videófelvételeket mindenféle anamnesztikus adat és az EEG-minta/lelet nélkül mutattuk be a neonatológusoknak és a gyermekneuroológusoknak. A Magyar Perinatológiai Társaság 2017. évi kongresszusán 25 neonatológus és 10 neonatalis /perinatalis intenzív centrumban dolgozó nővér értékelt a mozgásjelenségeket. A Magyar Gyermekneuroológiai Társaság szintén 2017. évi kongresszusán 47 szakképzett vagy képzésben lévő gyermekneuroológust kértünk meg a videók véleményezésére. Mindegyik felvétel legalább 30 s-ig tartott, és megtekintésükre a véleményezőknél csak egyszer volt lehetőségük. A résztvevők közvetlenül a videók lejátszása után papír alapú kérdőívben jelölték meg válaszaikat. Külön értékeltük a peri/neonatológiai dolgozók (a továbbiakban neonatológusként említve) és a gyermekneuroológusok eredményeit. A peri/neonatológiai szakszemélyzet tekintetében nem elemeztük részletesen az orvosok és nővérek eredményeit külön, tekintettel a nővérek alacsonyabb részvételi arányára, de a két csoport válaszaiban nem találtunk szignifikáns különbséget egyik felvétel esetén sem. A neonatológus és gyermekneuroológus csoport eredményeit összehasonlítottuk az előző közleményünkben publikált felnőtt-neuroológus csoportéval¹⁰. Az ő válaszaikat a 2017 januárjában Debrecenben megrendezett Klinikai Neurofiziológia továbbképző tanfolyamon volt módunk megkérdezni.

A statisztikai számításokat IBM SPSS Statistics 24 programmal végeztük. A csoportok egyes videókhoz tartozó helyesválasz-arányait kétmintás t-próbával ($p < 0,05$ értéket fogadtuk el szignifikánsnak), míg az egyes videók megítélése közti különbséget a konfidenciaintervallumok elemzésével hasonlítottuk össze. A jó válasszal való egyetértést és a csoporton belüli válaszok közti egyetértést Cohen- és Fleiss-féle κ -értékekkel jellemeztük.

Eredmények

Összesen 1230 választ értékeltünk, ezek 67%-a volt helyes (824). Elemezve a gyermekneuroológus és a neonatológus csoport 15 kérdésre adott válaszait azt találtuk, hogy a gyermekneuroológusok az esetek 66%-ában (21–96%), míg a neonatológusok 69%-ában (26–97%) értékelték helyesen a videón látott mozgásjelenségeket; vagyis nem találtunk szignifikáns különbséget a két csoport helyes válaszainak arányában ($p = 0,72$) (1. táblázat).

Mindkét csoport számára nagy kihívást jelentett a 7. és a 14. videó értékelése. Az előbbin egy öt hónapos csecsemő bal kézujjainak diszkrét pénszámoló mozdulata, az utóbbin egy kétnapos újszülött karjainak hirtelen felemelése volt látható. Mindkét esetben az összesen 82 válaszadóból csak 29 (35%) ítélte meg helyesen az epilepsziás eredetet. Az 1. videó ugyancsak megtévesztőnek bizonyult mindkét csoport számára: a kétnapos újszülött mind a négy végtagra kiterjedő epilepsziás eredetű clonusait csak 38%-uk (31/82) értékelt helyesen epilepsziás eredetűnek.

A legegyszerűbbnek a 4. videó bizonyult, amelyen a congenitalis hydrocephalusszal született csecsemő finom horizontális nystagmusa mint görcsjelenség szerepelt. A résztvevők 96%-a (79/82) gondolta helyesen epilepsziás eredetűnek a szemmozgást.

Az eredményeket videónként külön-külön is értékeltük összehasonlítva a neonatológusok és a gyermekneuroológusok válaszait. Szignifikáns különbséget csak az első videó megítélésénél találtunk a két csoport eredményei között. Ezen a felvételen egy hypoxiás-ischaemiás encephalopathiás, kétnapos újszülött mind a négy végtagra kiterjedő clonusait a neonatológusok ítelték nagyobb arányban epilepsziás eredetűnek (60% vs. 21%).

Jelen tanulmányunkban összehasonlítottuk 47 magyar gyermekneuroológus és 43 neuroológus rohamértékelését¹⁰ is. Bár szignifikáns különbséget nem találtunk a két csoport eredményei között ($p = 0,424$), mégis elmondhatjuk, hogy a gyermekneuroológusok valamivel pontosabban értékelték a rohamjelenségeket (66; 60%). A 2., a 6. és a 7. videófelvételt szignifikánsan többször ítelték meg helyesen a gyermekneuroológusok, mint a neuroológusok. Ugyanakkor a felnőttneuroológusok szignifikánsan többen ítelték helyesen epilepsziás eredetűnek a 14. felvételen szereplő gyermek mindkét oldali felső végtag felemelésével, tónusfokozódásával járó görcsét.

Meghatároztuk a jó válasszal való egyetértést (Cohen- κ) és a csoportokon belüli válaszok közötti egyetértést (Fleiss- κ) mindhárom vizsgálati csoportban. Bár a csoportok között nem találtunk szig-

nifikáns különbséget, mind a Cohen-, mind a Fleiss- κ értéke a neonatológus csoportban volt a magasabb, ami a válaszok és a válaszadók viszonylagos egységét mutatja (neonatológus 0,380 és 0,296; gyermekneurológus 0,321 és 0,225; neurológus¹⁰ 0,200 és 0,195).

Diszkusszió

Az újszülött- és csecsemőkorban számos, paroxysmusokban jelentkező esemény figyelhető meg, amelyek többnyire életkorhoz kötött, jóindulatú, spontán múló jelenségek. Vannak kifejezetten alváshoz kapcsolódó események (például benignus neonatalis alvási myoclonus), míg más részük az ébrenléthez köthető (például infantilis tremor). Azonban újszülött- és csecsemőkorban epilepszia is kezdődhet, aminek etiológiája többféle lehet: például agyi fejlődési rendellenesség, veleszületett metabolikus zavar (inborn error) vagy genetikai eredetű familiáris kórkép^{11, 12}. Pusztán az inspekción alapján a csecsemő által produkált mozgásjelenségek még a gyakorlott egészségügyi szak személyzet számára sem mindig egyértelműen klasszifikálhatók, mert rendkívül változatosak, és nem hasonlítanak az idősebb gyermekben észlelhető rohamokhoz¹³. A csecsemő szokásostól eltérő viselkedése, mozgása rémületet kelthet a családtagokban, és a panaszokkal először többnyire a házi orvoshoz fordulnak. A mozgásjelenségek értékelésében nagy segítséget jelenthet, ha a szülők otthon videófelvételt készítenek, és ezt bemutatják a gyermekorvosnak. Sok esetben a megtekintés, a körülmények alapján a mozgás jellege meghatározható, de vannak olyan bizonytalanul megítélhető jelenségek, amikor korrekt diagnózist csak video-EEG-felvétel alapján mondhatunk. Optimális esetben a video-EEG-vizsgálat ideje alatt az újszülött vagy csecsemő produkálja a kérdéses mozgásjelenséget, ami megkönnyíti a diagnosztikát.

A gyermeket ellátó házi orvosnak az egyes csecsemőkori epilepsziás szindrómák ritkasága miatt nem feltétlenül lehet nagy gyakorlata a rohamok értékelésében. Például a West-szindróma (csecsemőkori malignus epilepsziás encephalopathia) incidenciája 2–5/10 000 újszülött¹⁴, vagyis a tünetegyüttesre speciálisan jellemző epilepsziás spasmusokat nem láthatja nagy gyakorisággal a házi orvos. Ugyanakkor a diagnózis késésének következményei lehetnek, elsősorban a gyermek kognitív fejlődésének kimenetelét tekintve. *Auvin* és munkatársai¹⁵ 83 West-szindrómás gyermek kórtörténetét retrospektíven átnézve azt találták, hogy a gyermekeket vizsgáló 362 orvos közül 301-ben (83%)

nem merült fel az epilepsziás szindróma gyanúja, sőt számos esetben egészen más szerveket érintő diagnózis született (gastrooesophagealis reflux, obstipatio, colitis).

Napjainkban az internet is segítségére lehet az érdeklődő szülőknek a gyanús mozgásjelenségek értékelésében. *Krag* és *Holmes*¹⁶ tanulmányukban azt vizsgálták, hogy az internetről a szülők által is letölthető írott és videóanyagok mennyire pontosak és informatívak. A „görcsölő csecsemő”, „infantilis spasmus” és „West-szindróma” címszó alatt 135 honlapot és 156 videófelvételt tekintettek meg, és ezek alapján úgy találták, hogy ezen források pontos és pragmatikus információt nyújthatnak elsősorban az internethasználó szülők számára. A szülők által racionálisan használt honlapok segíthetnek abban, hogy minél előbb szakorvoshoz forduljanak, és ezáltal minél korábbi diagnózis születhessen. A laikus internetezés azonban előnyei mellett veszélyeket is hordoz. Egy kanadai munkacsoport¹⁷ a YouTube-ról töltött le epilepsziás spasmusokat bemutató videókat abból a célból, hogy értékelje szakmai megbízhatóságukat. Két gyermekneurológus összesen 100 videófelvételt tekintett meg, amiből 72-t irrelevánsnak ítélték! A maradék 28-ból további három felvételt zártak ki ellentmondásosságuk miatt. A megmaradt és részletesen értékelt 25 videó közül egyikük 15, másikuk 16 felvételtől gondolta, hogy valóban epilepsziás spasmus volt rajtuk látható. Tanulmányukból azt állapították meg, hogy a YouTube-ra feltöltött videófelvételek edukációra alkalmasak lehetnek, de jelentős fenntartással kell fogadni őket.

Az újszülöttkori paroxysmalis események pontos felismerése még a perinatalis intenzív ellátásban részt vevő gyakorlott szak személyzet számára sem mindig egyszerű.

Malone és munkatársai⁹ neonatológusokat és intenzívterápiás szaknővéreket kértek fel, hogy tekintsenek meg 20 videófelvételt különböző újszülöttkori mozgásokról, és értékeljék, hogy epilepsziás vagy nem epilepsziás eredetű jelenséget látnak-e. Néhány anamnesztikus adatot is vetítettek (gestációs hét, szülés módja, születéskori Apgar- és pH-érték). Mind a neonatológusok, mind a szaknővérek csak az esetek körülbelül felében tudták megítélni a mozgásjelenségek epilepsziás vagy nem epilepsziás eredetét (54 és 48%).

A kora csecsemőkori konvulziók korai és pontos diagnosztikája azért is szükséges, mert a görcsök az éretlen agy fejlődésében komoly károkat okozhatnak^{3, 18}. A szakirodalomban jelenleg is vita folyik arról, hogy szükséges-e kezelni nemcsak a klinikailag észlelhető konvulziókat, hanem a szubklinikus, elektrográfiai görcsöket is. Úgy tűnik, hogy a gya-

korlatban különbség mutatkozik a neonatológiai és gyermekneuroológiai megközelítésben⁶. Jelenleg sem egyértelműek az irányelvek, de egyre inkább úgy tűnik, hogy az elektrográfias konvulziók kezelése is ajánlott³⁻⁵.

Jelen kutatásunkban arra kerestünk választ, hogy a koraszülötteket, újszülötteket akután ellátó neonatológus és a gyermekneuroológus hogyan ítéli meg az újszülött- és csecsemőkori paroxysmusokban jelentkező eseményeket, van-e különbség a véleményükben.

Felmérésünk alapján elmondhatjuk, a gyermekneuroológusok és neonatológusok közel hasonló biztonsággal ismerték fel a levetített 15 videó alapján az epilepsziás vagy nem epilepsziás eredetet. Szignifikáns eltérést nem találtunk a két csoport válaszai között (66 és 69%). Az általunk kapott eredmények valamivel jobbnak bizonyultak, mint a Malone és munkatársai⁹ által publikált adatok (54 és 48%). Természetesen ezt befolyásolja az a tény is, hogy nem ugyanazokat a videófelvételeket használta fel a két tanulmány.

Mindkét csoport válaszait összesítve, a három legmegtévesztőbb felvételnek az 1., 7. és 14. videó mutatkozott, ezeket értékelték a legkevésbé pontosan (38; 35; 35%). A 7. felvételen látható diszkrét mozgásjelenség, és az 1. és 14. videókon bemutatott durva, nagy amplitúdójú mozgások is valódi epilepsziás rohamok voltak. A 4-es számú felvételen bemutatott horizontális nystagmust nagy biztonsággal ismerték fel a résztvevők (96%), mind a neonatológusok, mind a gyermekneuroológusok túlnyomó többsége epilepsziára kórjelzőnek ítélte (97; 96%).

Adatainkat összehasonlítottuk a korábbi közleményünkben megjelent eredményeinkkel¹⁰, amelyben ugyanezeket a videófelvételeket különböző egészségügyi képzettséggel rendelkező csoportoknak vetítettük le (orvostanhallgatók, rezidensek, egy nemzetközi kurzuson részt vevő gyermekneuroológusok, szülők). A magyar gyermekneuroológiai szakképzés minőségét jelezheti, hogy a magyar gyermekneuroológusok jelen tanulmányunkban elért eredménye szinte teljes mértékben megegyezik a nemzetközi továbbképzésen részt vevő gyermekneuroológus csoport eredményével (66 vs. 67%).

Lehetőségünk volt megkérdezni 43 neurológus véleményét is a 15 levetített paroxysmalis eseményről. Egy nemzetközi gyermekneuroológus populáció és a magyar felnőttneuroológusok teljesítményét ezen videófelvételek kapcsán már korábban összehasonlítottuk¹⁰.

Bár Magyarországon a különféle paroxysmalis eseményeket mutató gyermekeket általában gyermekneuroológusok látják el, időnként felnőttneuroológus is kezel gyermekkorú epilepsziás betegeket. Örvendetes, hogy nem találtunk szignifikáns különbséget a csecsemőkori paroxysmalis események differenciáldiagnosztikájában a gyermek- és felnőttneuroológus populáció között. A hasonló szemlélet köszönhető talán annak, hogy több mint 30 éve közös részvétellel rendezik meg évente az epilepszia-munkakonferenciákat Győrben, folyamatosan finomítva, csiszolva az ismereteket a gyermekkori és a felnőttkori epilepszia terén.

Összefoglalás

Az újszülött- és csecsemőkori előforduló benignus mozgásjelenségek és epilepsziás rohamok diagnosztikája csak az inspekción alapján nem lehet pontos. Hasznos lehet az otthon készített videófelvételek megtekintése, de a korrekt diagnózis, az időben megkezdett terápia érdekében rövidebb vagy hosszabb távú video-EEG-vizsgálatra van többnyire szükség.

A neonatalis/perinatalis intenzív centrumokban dolgozó neonatológusok és szakképzett nővérek közel ugyanolyan pontossággal ítélték meg a rohamok epilepsziás vagy nem epilepsziás eredetét a videófelvételek megtekintése alapján, mint a gyermekneuroológusok. A felnőttneuroológusok rohammegítélése csak mérsékelten maradt el az előbbi két csoporttól.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönetünket fejezzük ki mindazon kollégáknak, akik a fent említett tudományos összejöveteleken segítségünkre voltak a kérdőívek kitöltésével.

Nagy Esztert az Emberi Erőforrások Minisztériuma ÚNKP-17-A-VI-4 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programja támogatta.

IRODALOM

1. *Connell J, Oozeer R, de Vries L, Dubowitz LMS, Dubowitz V.* Continuous EEG monitoring of neonatal seizures: diagnostic and prognostic considerations. *Arch Dis Child* 1989;64:452-8.
https://doi.org/10.1136/adc.64.4.Spec_No.452
2. *Eyre JA, Oozeer RC, Wilkinson AR.* Diagnosis of neonatal seizure by continuous recording and rapid analysis of the electroencephalogram. *Arch Dis Child* 1983;58:785-90.
<https://doi.org/10.1136/adc.58.10.785>
3. *McBride MC, Laroia N, Guillet R.* Electrographic seizures in neonates correlate with poor neurodevelopmental outcome. *Neurology* 2000;55:506-14.
<https://doi.org/10.1212/WNL.55.4.506>
4. *Srinivasakumar P, Zempel J, Trivedi S, Wallendorf M, Rao R, Smith B, et al.* Treating EEG seizures in hypoxic ischemic encephalopathy: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2015;136:1302-9.
<https://doi.org/10.1542/peds.2014-3777>
5. *Shetty J.* Neonatal seizures in hypoxic-ischaemic encephalopathy-risks and benefits of anticonvulsant therapy. *Dev Med Child Neurol* 2015;57:40-3.
<https://doi.org/10.1111/dmcn.12724>
6. *Carmo KB, Barr P.* Drug treatment of neonatal seizures by neonatologists and paediatric neurologists. *J Paediatr Child Health* 2005;41:313-6.
<https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2005.00638.x>
7. *Bassan H, Bental Y, Shany E, Berger I, Froom P, Levi L, Shiff Y.* Neonatal seizures: Dilemmas in workup and management. *Pediatr Neurol* 2008;38:415-21.
<https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2008.03.003>
8. *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;17:55-63.
<https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2012.09.001>
9. *Malone A, Ryan CA, Fitzgerald A, Burgoyne L, Connolly S, Boylan GB.* Interobserver agreement in neonatal seizure identification. *Epilepsia* 2009;50:2097-101.
<https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02132.x>
10. *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.
<https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.08.017>
11. *Visser AM, Jaddoe VW, Arends LR, Tiemeier H, Hofman A, Moll HA, 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.
<https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2010.03689.x>
12. *Pi-a-Garza JE.* Paroxysmal disorders. In: Pi-a-Garza JE. Fenichel's clinical pediatric neurology. A signs and symptoms approach. Seventh Edition. Elsevier Saunders; 2013. p. 1-46.
13. *Berg AT, Loddenkemper T, Baca CB.* Diagnostic delays in children with early onset epilepsy: impact, reasons, and opportunities to improve care. *Epilepsia* 2014;55:123-32.
<https://doi.org/10.1111/epi.12479>
14. *D'Alonzo R, Rigante D, Mencaroni E, Esposito S.* West syndrome: A review and guide for paediatricians. *Clin Drug Investig* 2017;1-12.
<https://doi.org/10.1007/s40261-017-0595-z>
15. *Auvin S, Hartman AL, Desnoux B, Moreau AC, Alberti C, Delanoe C, et al.* Diagnosis delay in West syndrome: misdiagnosis and consequences. *Eur J Pediatr* 2012;171:1695-701.
<https://doi.org/10.1007/s00431-012-1813-6>
16. *Krag A, Holmes GL.* Diagnosing infantile spasms: Accuracy of the internet. *Epilepsy Behav* 2016;64: 239-41.
<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.09.004>
17. *Fat MJL, Doja A, Barrowman N, Sell E.* YouTube Videos as a teaching tool and patient resource for infantile spasms. *J Child Neurol* 2011;26:804-9.
<https://doi.org/10.1177/0883073811402345>
18. *Miller SP, Weiss J, Barnwell A, Ferriero DM, Latal-Hajnal B, Ferrer-Rogers A, et al.* Seizure-associated brain injury in term newborns with perinatal asphyxia. *Neurology* 2002;58:542-8.
<https://doi.org/10.1212/WNL.58.4.542>

Kettős patológia: cerebralis paresis és plexus brachialis laesio együttes előfordulása

Double pathology – concomitance of brachial plexus and cerebral palsy in a child

Nagy Eszter dr., Péter István dr.,
Hollódy Katalin dr.

PTE KK Gyermekgyógyászati Klinika, Neurológiai
Tanszék, Pécs (Klinikaigazgató: Decsi Tamás dr.)

E-posta: hollody.katalin@pte.hu

Bevezetés

Rövid esetközlésünkben kettős, már csecsemőkorban felfedezhető neurológiai kórkép ritka, együttes előfordulásáról számolunk be. Páciensünk jobb oldali plexus brachialis paresisét már újszülöttkorban diagnosztizálták, a bal oldalát érintő cerebralis paresisére viszont csak évekkel később, egy epilepsziás roham kapcsán derült fény.

A cerebralis paresis a leggyakoribb mozgáskorlátozottságot okozó kórkép a gyermekkorban. Incidenciája kb. 2/1000 élveszületés. A betegek többségénél prae- vagy perinatalis etiologia igazolható, például congenitalis agyi fejlődési rendellenesség, veleszületett intrauterin infekció, hypoxia-ischemia, a. cerebri media occlusio stb. A terhelő anamnézis ismeretében, illetve a gondosan elvégzett fejlődésneurológiai vizsgálattal a cerebralis paresis korai tünetei már észlelhetők, pl. hemiparesis esetén az aszimmetrikus kéztartás (az érintett oldalon ökölbe szorítva), aszimmetrikus kúszás, mászás, spasticus végtag/ok, axialis hypotonia, a nagy- és finommotoros, valamint sensoros fejlődés késése.

A plexus brachialis paresis incidenciáját 0,04–0,3%-ra becsülik, de talán markánsabb megjelenése miatt könnyebben diagnosztizálható. A sérülés kialakulásában szerepet játszó elsődleges tényező a vállalakadás. Rizikófaktor lehet még a nagy születési súly, az anyai diabetes, a multiparitás, a magzat helyzeti rendellenességei. Leggyakoribb típusa az Erb–Duchenne-paresis, mely a C5–6-os idegyököket érinti: az érintett oldalon a Moro-reflex kiesik, míg a fogóreflex intakt marad, a felkar jellemzően befele rotált és adduktált helyzetű.

Esetleírás

A gyermek 40. gestatiós hétre, 4460 g súllyal, per vias naturales jött világra terhességi diabetezzel szövődött graviditásból. A szülést vállalakadás ne-

hezítette. Erb–Duchenne típusú plexus brachialis sérülése azonnal felismerésre került, neurohabilitációját azonnal megkezdték. Icterus miatt csere-transzfúzióban részesült. Újszülöttkorban elvégzett koponya-ultrahangvizsgálata kórosat nem jelzett.

Pszichomotoros fejlődése normális ütemben zajlott. Jobb oldali plexus brachialis paresise miatt először 4 hónapos korában, majd további 4 alkalommal esett át műtéti beavatkozáson, melynek során egy alkalommal bal oldali n. suralis graft került alkalmazásra.

Nyolcéves korában ismertük meg, amikor élete első, bal oldali fokális convulsiója miatt került felvételre a klinikánkra. A neurológiai vizsgálat során nemcsak az ismert jobb oldali plexus brachialis paresisét észleltük, hanem enyhe bal oldali



1. ábra: 8 éves fiúgyermek bal oldali hemiparesise és jobb oldali plexus brachialis paresise. A jobb oldali felső és a bal oldali alsó végtag rövidebb. A bal lábszár enyhe atrophijája és az előláb adductió tartása látható.

hemiparesise is nyilvánvalóvá vált (1. ábra). A bal oldali felső és alsó végtagon fokozottak voltak a mélyreflexek, pozitív Hoffmann–Trömner- és Babinski-jelet találtunk, valamint a bal oldali alsó végtag enyhe atropháját láttuk az ellenoldalhoz képest. Az EEG-vizsgálat során a jobb oldali temporoparietális terület felett találtunk epilepsziára utaló paroxysmalis jeleket. A később elvégzett koponya MR vizsgálat a jobb oldali hemispherium frontalis-postcentralis területén, illetve a jobb oldali thalamusban mutatott ischaemiás laesiót, valamint hippocampalis aszimmetriát.

Megbeszélés

A cereбрalis paresis és a plexus brachialis paresis együttes előfordulása nagyon ritka. A PTE KK Gyermekgyógyászati Klinika által gondozott gyermekekben korábban nem találtunk a két kórkép kombinációjával. A nemzetközi irodalmat áttekintve sem találtunk esetismertetést ilyen kettős patológiával. Egy közleményben magyar szerzők az

Egyesült Államokban műhibaperes szülészeti eseteket dolgoztak fel, e tanulmányukban írtak a kettős előfordulásról. 107 vállalakadással komplikált szülészeti esetben 17 gyermeknél a plexus brachialis laesiója mellett cereбрalis paresist is diagnosztizáltak, de erről részletes adatokat nem közöltek (1).

Páciensünknel az agyi, feltehetőleg ischaemiás laesiók kialakulását a terhességi diabétesssel együtt járó nagy születési súly és a vállalakadás prediszponálhatta. A bal oldali hemiparesis korai felismerése valószínűleg a prominens plexus brachialis sérülés tünete miatt maradt el.

Köszönetnyilvánítás. Nagy Esztert az Emberi Erőforrások Minisztériuma ÚNKP-17-A-VI-4 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programja támogatta.

Irodalom

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

Útravaló tudnivaló

- A cereбрalis paresis a leggyakoribb mozgáskorlátozottságot okozó kórkép a gyermekkorban. Tünetei gondos fejlődésneurológiai vizsgálattal már korán észrevehetőek. Korai diagnózissal és időben elkezdett adekvát, komplex terápiával a kórjóslat és a gyermek életminősége javítható.
- A plexus brachialis paresis kialakulásában szerepet játszó rizikófaktorok: a vállalakadás, a nagy születési súly, az anyai diabétes, a multiparitás, a magzat helyzeti rendellenességei.
- A plexus brachialis paresis és a cereбрalis paresis együttes előfordulása ritka.

Tesztkérdések

1. Melyik idegyököket érinti az Erb–Duchenne-paresis?

- a) C3-4
- b) C4-5
- c) C5-6
- d) C7-8
- e) Th1

2. Mely tünetek jellemzőek újszülöttkorban a jobb oldali Erb–Duchenne típusú plexus brachialis paresisre?

- a) szimmetrikus Moro-reflex
- b) hiányzó jobb oldali Moro-reflex és ép jobb oldali fogóreflex
- c) bal felkar befelé rotál
- d) Homer-szindróma

Az egyszerű választásos tesztekre a megoldást a társaság honlapján kérjük megjelölni: www.gyermekorvostarsasag.hu. A legjobb megoldó 100 ezer Ft jutalomban részesül! Kreditpont a tesztek jól megoldóknak!

GYERMEKORVOS PRAXIS ELADÓ!

BUDAPEST KÖZÉPSŐ-FERENCVÁROSI GYERMEKORVOS PRAXISBA

keresek kollégát eladás céljából. Az önkormányzati rendelőben 5 gyermekorvos dolgozik. Kártyaszám 897.

A praxis 41. éves és két védőnővel működik, az egyik közülük egyben az asszisztens is. Ügyelet nincs, helyettesítés egymás között. Rezsiköltség alacsony. Ár megegyezés szerint.

Elérhetőség: drbuzasi@drbuzasi.hu