

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

I. Bevezetés

A gyermekneurológia az orvostudomány egyik legszerteágazóbb és legérdekesebb tudományterülete. Kihívást jelent, hogy egyaránt foglalkozik az újszülöttel, a kiseddrel, 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 myoclonos epilepszia nem jelentkezik csecsemőben. Ugyanakkor vannak életkorhoz kötött jóindulatú 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.

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

II.1. Irodalmi áttekintés

Az újszülött- és csecsemőkori paroxysmalis események differenciálása a szakemberek számára sem mindig egyszerű az EEG (elektroencefalográfia) nélkül. Az újszülöttkori konvulziók klinikai megjelenése jelentősen 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 mtsai¹ újszülöttek paroxysmalis eseményeit vizsgálva meglepő eredményt kaptak: csupán videófelvételek megtekintése alapján a neonatológusok az esetek mindössze 54%-ában, a szakképzett nővérek pedig 48%-ában tudták helyesen megállapítani a látott mozgás epilepsziás vagy nem epilepsziás eredetét. 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, videófelvételeken rögzített mozgásjelenségek összevetése a szülők által elmondott anamnézissel, az észlelt mozgásjelenség leírásával. A jellegzetes „rohamleírások” és a videófelvételek elemzésével segítség adása az elsőnek észlelő házi orvos, sürgősségi orvos vagy a gyermekneurológus számára.
- B) Az újszülött- és csecsemőkori, paroxysmusokban jelentkező események csak megfigyelés alapján való értékelése különböző, egészségügyi végzettséggel rendelkező csoportok (1. és 4-5. évfolyamos orvostanhallgatók, gyermekgyógyász rezidensek, gyermekneurológusok, felnőtt neurológusok), valamint szülők körében.

Hipotézis: a képzettebb populációk nagyobb arányban fogják helyesen eldönteni, hogy epilepsziás vagy nem epilepsziás eredetű mozgásjelenségről van-e szó.

- C) A fenti kutatás második részében azt kívántuk megvizsgálni, hogy különböző szakorvoscsoportok (gyermekneurológus, neonatológus, neurológus) hogyan ismerik fel és értékelik az újszülött- vagy csecsemőkori, különböző epilepsziás és nem epilepsziás eredetű paroxysmalis jelenségeket. Hipotézisként feltételeztük, hogy nemcsak a kezelésben²⁻⁴, hanem a görcsök megítélésében is találunk véleménykülönbséget 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. Ily módon vizsgáltuk a benignus neonatális/infantil alvási myoclonust, a jitterinest, a csecsemőkori borzongást, a paroxysmalis felfele tekintést és az infantilis gratifikációt (maszturbációt).

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

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 kisdedek paroxysmusokban jelentkező epilepsziás vagy nem epilepsziás eseményeiről video-EEG felvételeket készítettünk. A video-EEG adatbázisból meghatározott kritériumok alapján 15 video-EEG felvételt választottunk ki (1. táblázat). Átlagosan 30 másodpercig tartó videófelvétel-részletet mutattunk be egy-egy mozgásjelenségről Power Point prezentáció formájában. Az anamnesztikus adatokat és az EEG-görbét a résztvevők nem ismerték. A vizsgálatba bevont 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. Kilenc felvételen valódi epilepsziás görcsöt, míg hat felvételen egyéb, nem epilepsziás eredetű mozgást mutattunk be.

A vizsgálatban résztvevő csoportok és jellemzőik:

- 1) **159 fő elsőéves orvostanhallgatót** egy kötelező órájuk keretében kérdeztünk meg.
- 2) **65 fő 4-5. évfolyamos orvostanhallgatót**, 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.
- 5) **43 felnőtt neurológus** a 2017-ben Debrecenben megrendezett Klinikai Neurofiziológiai Tanfolyamon vett részt a vizsgálatban.
- 6) **37 szülő**, akiknek gyermeke neurológiai gondozás alatt áll.

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.

	Gyermek neme 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 pénzszámló 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 videófelvevételek részletes leírása

II.4.2. Eredmények (2. táblázat)

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.

Az elvégzett egyutas varianciaanalízis 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 ($p=0,02$).

	I. oh.		IV-V. oh.		rezidens		gyermekneurológus		felőtt neurológus		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%

2. 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 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 újjdörzsölő, pénzszámláló mozdulatait. 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.

Ki kell emelnünk a 4. és a 8. videófelvételt: e két esetben 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.

II.4.3. Diskusszió

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. Malone¹ kutatásához képest nehezítettünk 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 személyzetten 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. Ahogyan az várható volt, a legjobb eredményt az ez irányban legképzettebb gyermekneurológus populáció (67,4%) érte el, bár 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 kutatásában¹ 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 tény is, hogy a két tanulmányban különböző videók kerültek levetítésre.

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.*

II.5. Paroxysmalis jelenségek megítélése az újszülött- és csecsemőkorban. 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.

II.5.2. Eredmények

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.

A legegységesebbnek 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 pénzszámló mozdulatát (7. videó), illetve a kétnapos újszülött karjainak hirtelen felemelését (14. videó).

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 ($p=0,72$).

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%).

II.5.3. Diszkusszió

A differenciáldiagnózis nehézségeit vizsgálva ebben a tanulmányunkban a koraszülötteket, patológiás újszülötteket a Perinatális Intenzív Centrumokban akután ellátó neonatológusok és a - többnyire konzíliumot adó - gyermekneurológusok véleményét kértük ki az újszülött- és csecsemőkori paroxysmusokban jelentkező

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

Malone és mtsai¹ 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 gyermekneurológus populáció eredménye (66%) közel megegyezik a korábbi vizsgálatban szereplő nemzetközi gyermekneurológus populáció eredményével (67,4%). Ez azt jelezheti számunkra, hogy a magyar gyermekneurológiai szakképzés a nemzetközi mezőnyben is megállja a helyét.

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

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

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 kezdődő, ritka epilepszia, incidenciája 2-5/10.000 éveszülött. A szindróma egy triáddal jellemezhető legjobban: 1/ epilepsziás (infantilis) spasmus (a csecsemő feje előre hajlik, karjait behajlítja, ülő helyzetben a roham fejbiccentések sorozataként is jelentkezhethet); 2/ az EEG-n interictalisan látható kaotikus görbe, a hypsarrhythmia; 3/ a pszichomotoros fejlődés elmaradása /késése.

A West-szindróma kialakulásában számos pre-, peri- és posztnatális faktor játszhat szerepet. 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.^{5:6} 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%).⁷⁻¹³

Több tanulmány¹⁴⁻¹⁹ foglalkozott a West-szindrómás betegek képalkotó, pontosabban mágneses rezonanciás vizsgálataival, az epilepsziás kórlefojással 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

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 cereбрalis 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 cereбрalis pareticus, valamint a West-szindrómás és nem cereбрalis paretikus betegek legfőbb klinikai jellemzőinek (járóképeség, kognitív képességek, epilepsziás kimenetel) felmérése és összehasonlítása.

III.3. Módszerek

Az 1987.01.01. és 2016.12.31. között a PTE KK Gyermekgyógyászati Klinikán West-szindrómával kezelt gyermekeket vontuk be retrospektív, obszervációs vizsgálatunkba.

A gyűjtött adatok:

1. Perinatális adatok: nem, születési súly, gesztációs kor, szülési mód, életkor, ill. korrigált életkor a rohamok kezdetekor.
2. Cereбрalis paresis típusa: a különböző klinikai tényezők összehasonlításához a betegeket a cereбрalis pareticus (CP-csoport) és a nem cereбрalis pareticus (nCP-csoport) csoportokba soroltuk.
3. MR-felvételek
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 történes, agyi malformáció, infekció (intrauterin és posztnatális), veleszületett anyagcserezavar, egyéb és negatív MRI csoport.
4. Járóképeség megítélése: a betegeket járóképes és nem járóképes csoportokba soroltuk.
5. Epilepsziás státusz
A gyermekek többségében az epilepsziás spasmusok megszűnése után 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
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).

Az IBM SPSS Statistics 24 (Armonk, NY: IBM Corp.) és az RStudio (R.RStudio, Inc., Boston, MA) programokat alkalmaztuk. 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 cereбрalis pareticus is (CP-csoport 39 fő, nCP- csoport 23 fő). A CP-szubtípusok szerint 31 (80%) spasticus tetrapareticus, 6 (15%) spasticus hemipareticus, 1 dystoniás-dyskineticus és 1 hypotoniás CP-s gyermeket vizsgáltunk.

III.4.1. A képképző vizsgálatok (MR) eredményei

A leggyakoribb eltérés az agyi fejlődési rendellenesség volt (21; 34%). 13 (21%) esetben hypoxiás-ischaemiás encephalopathia, 8 esetben (13%) cerebrovaszkuláris inzultus, 7 esetben valamilyen központi idegrendszeri infekció igazolódott. Cerebrális atrophia 4 betegben, veleszületett anyagcsere zavart 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 3. 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 zavar/fehérállományi laesio	-	2
-Leigh-szindróma	-	(1)
-leukodystrophia	-	(1)
Egyéb (diffúz cerebrális atrophia)	2	2
Negatív	1	6

3. táblázat Etiológiai faktorok valószínűsége a klinikai és a koponya MR vizsgálatok alapján a CP- és a nCP-csoportban (CP: cerebrális pareticus; nCP: nem cerebrális 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 elemzésekor szignifikánsan gyakrabban találtunk negatív MRI-t és a hippocampus valamilyen kóros eltérését a nCP-csoportban, míg a CP-s betegek között az egyéb fehérállományi eltérések voltak szignifikánsan gyakoribbak, és a corpus callosum anomáliái is nagyobb számban fordultak elő.

III.4.2. Járóképesség, epilepsziás és kognitív státusz

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

A nCP-csoportban a betegek 90%-a volt járóképes. 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%). A gyógyszer nélkül rohammentes betegek aránya hasonló volt (CP: 14% és nCP:19%)

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

Több tanulmány¹⁴⁻¹⁹ is foglalkozott a West-szindrómás gyermekekre jellemző koponya-MR-eltérésekkel és ezzel kapcsolatban a várható kórjólattal, 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. A CP-vel érintett és nem érintett gyermekek csoportjaiban vizsgáltuk a mozgás, az epilepszia és az intellektuális teljesítmény közti különbségeket is.

III.5.1. MRI-eredmények

Az MR-vizsgálatok segítségével West-szindrómás betegeink többségében, 88,7%-ában (55/62) sikerült valamilyen kóroki faktort meghatározni. Wirrel¹⁹ 250 West-szindrómás gyermek vizsgálatai során csak 161 (64,4%) esetben tudta tisztázni a betegség feltételezhető okát, az esetek többségében a klinikai értékelés és az MRI 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 mtsai¹⁸ 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 mtsai¹⁴. Negatív MRI leletet mi csak 7/62 esetben (11,3%) találtunk ugyanezen betegpopulációban. Ezen különbség magyarázata nem teljesen egyértelmű. Egyik ok 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.²⁰

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 mtsai²⁰ közleményében (36,6%), míg az unilaterális spasticus (25,6% vs. 15%) és a dyskineticus 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 az általunk vizsgált populációban (35/58, 60%) kissé magasabbnak bizonyult, mint Riikonen tanulmányában¹⁶ (75/147, 51%). A CP-csoportban, minden páciensnek volt intellektuális elmaradottsága, közülük 31/37 (84%) főnek súlyos mértékű. Ezen adatok alátámasztják a hipotézisünket, mely szerint a cerebralis pareticus, volt West-szindrómás betegcsoport prognózisa rendkívül kedvezőtlen a kognitív funkciókat tekintve.

Hollung és mtsai²¹ norvég, 1999 és 2010 között született cerebralis pareticus gyermekek körében vizsgálták a CP prevalenciáját és súlyosságát. A járnivaló 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 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.

III.5.3. Következtetés

Kutatásunkban arra kerestük a választ, hogy a West-szindróma kimenetelét mennyire befolyásolja a CP, 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.

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.²² 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.²³ Társulhat az értelmi fejlődés elmaradásával, epilepsziával, táplálási nehezítettséggel, látás-, illetve halláskárosodással.

A jellemző képalkotó eltérések a CP-s gyermekekben

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.²⁴ Az MR-felvételek alapján 5 fő csoportot és ezek néhány alcsoportját különítették el:

A. AGYI FEJLŐDÉSI RENDELLENESÉGEK

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

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

B. DOMINÁNSAN AZ AGY FEHÉRÁLLOMÁNYÁT ÉRINTŐ ELTÉRÉSEK

B1: periventricularis leukomalacia,

B2: intraventricularis vérzés, periventricularis haemorrhagiás infarktusz,

B3: periventricularis leukomalacia és az intraventricularis vérzés kombinációja.

C. DOMINÁNSAN AZ AGY SZÜRKEÁLLOMÁNYÁT ÉRINTŐ KÓRKÉPEK

C1: basalis ganglion/thalamus laesiók,

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

C3: a. cerebri media infarktusz.

D. KEVERT OKOK

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

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

IV.3.2. Módszerek

Az adatokat retrospektív módon a papír alapú és az elektronikus kórházi adatbázisokból gyűjtöttük össze. Az adatgyűjtéshez az SCPE szervezet által használt rögzítőívet vettük alapul:

- a gyűjtött perinatális adatok: nem, születési súly, gesztációs kor (37. hét előtt születetteket tekintettük koraszülöttnek), 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 System²⁵ (GMFCS) segítségével; minden gyermek esetében az utolsó kórházi megjelenésekor tapasztalt státuszt vettük alapul.
- A finommotoros funkció értékelése a „Bimanual Fine Motor Function” (BFMF)²⁶ teszt segítségével történt. Minden gyermek esetében az utolsó kórházi megjelenésekor tapasztalt státuszt vettük alapul.

- 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. 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 koponya-MRI eredmény, így a képalkotó vizsgálatok elemzésére 257 beteg (257/402; 64%) esetében került sor.

IV.4.1. A cerebralis pareticus populáció klinikai jellemzői

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. 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%).

IV.4.1.2. CP szubtipusok

A spasticus CP volt a leggyakoribb 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%; χ^2 -teszt, $p=0,026$).

	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	

4. táblázat Az MRICS kategóriái és a perinatális faktorok kapcsolata

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.

IV.4.2.1. Perinatális adatok és az MRICS

Szignifikáns különbséget figyeltünk meg az MRICS kategóriák között a születési súly, a gesztációs kor és az ikerterhesség előfordulásának megoszlásában.

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.

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.

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 19,2% volt ez az arány (4. táblázat).

IV.4.2.2. CP szubtipusok

Bilaterális spasticus cereбрalis 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 cereбрalis 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 szenved (5. 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%) (5. 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 (5. táblázat). A legmagasabb arány a kevert csoportban volt megfigyelhető.

	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	
• dyskinetikus	1	2,1	1	1,1	3	5,9	1	3,1	0	0	6	2,3	
• ataxiás	7	14,6	5	5,5	0	0	4	12,5	6	17,1	22	8,6	
GMFCS													0,001
• 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
• $IQ \geq 70$	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	
• $IQ \leq 49$	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	

5. *táblázat* Az MRICS kategóriái és a CP szubtípusainak, a funkcionális értékeknek és az IQ-nak a kapcsolata (CP, cerebriális 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. Tudomásunk szerint ez az első magyar, cerebralis paresisben szenvedő betegek klinikai státuszának és képképző leleteinek jellemzőit összefoglaló munka, melybe minden CP szubtípus bevonásra került. Hollódy és Szöts²⁷ 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%)²⁸ Ausztráliában, Himmelmann és mtsai (60%)^{29: 30} Svédországban, Benini és mtsai (54%)³¹ 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 Himmelmann³² egy korábbi közleményében lány dominanciát talált az érett újszülötteket vizsgálva, míg a koraszülötteknél fiú túlsúlyt. Reid és mtsai³³ 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.³⁴ Bax és mtsai is hasonló arányt figyeltek meg (European Cerebral Palsy Study (2006))³⁵, 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)).³⁶

Az általunk vizsgált cerebralis pareticus gyermekek nagy része (87,1%) Apgar 7-10 értékkel született. Reid a tanulmányában²⁸ 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 születést követő első 72 órában betegeink 15,8%-nál fordult elő görcs. Reid és mtsai²⁸ 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%).³⁷ 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 munkacsoport³⁷ 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.

A GMFCS értékeket, vagyis a nagymotoros funkciót mérő eredményeinket a már többször említett ausztrál vizsgálattal (Reid 1999-2006)²⁸ összehasonlítva sajnos megállapíthatjuk, hogy betegeink nagyobb arányban tartoztak a súlyosan károsodott motoros funkciót mutató GMFCS III-V. csoportba (51,2 vs. 38%). Hollung és mtsai²¹ Norvégiában, 1999 és 2010 között született cerebralis 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 tanulmányétól³⁸, ahol 1996-98 között született cerebralis pareticus gyermekeket vizsgáltak. Amíg a mi betegeink 48,7%-a kapott BFMF I-II. értéket, addig a norvég tanulmányban ez az arány 54% volt.

Reid másik tanulmányával³⁹ 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.

IV.5.2. Az MRICS alkalmazása

A legújabb ajánlások szerint minden cerebralis pareticus gyermeknél ajánlott legalább egy koponya MR-vizsgálat elvégzése, mert segíthet a CP háttérének tisztázásában. Ennek időpontját célszerű két éves kor utánra időzíteni, hiszen ezen időszakra komplettálódnak az agyi mielinizációs folyamatok. Amennyiben korábban készült már felvétel és nem egyértelmű, ajánlott azt két éves kor után megismételni. A cerebralis pareticus gyermekek MRI felvételeinek osztályozására már többféle rendszer is készült.^{24; 28; 31; 40; 41}

MR-felvételeink 86,4%-ában volt detektálható valamilyen eltérés. Korzeniewski és mtsai⁴⁰ 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 mtsai²⁸ szinte teljesen azonos arányban találtak normális MRI-t a CP-s betegeikben, mint mi (13% vs. 13,6%). Benini és mtsai³¹ 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 mtsai⁴¹ 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.⁴²⁻⁴⁴

V. Az új eredmények összefoglalása

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

Az újszülött- és csecsemőkorban gyakori, 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 házi orvosok 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 betegeken a jövőben további, elsősorban genetikai jellegű vizsgálatok tisztázhatják a CP lehetséges okait.

VI. Irodalomjegyzék

1. Malone A, Ryan CA, Fitzgerald A, et al. Interobserver agreement in neonatal seizure identification. *Epilepsia* 2009;50:2097-2101.
2. Carmo KB, Barr P. Drug treatment of neonatal seizures by neonatologists and paediatric neurologists. *J Paediatr Child Health* 2005;41:313-316.
3. Bassan H, Bental Y, Shany E, et al. Neonatal seizures: dilemmas in workup and management. *Pediatr Neurol* 2008;38:415-421.
4. 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.
5. Pellock JM, Hrachovy R, Shinnar S, et al. Infantile spasms: a U.S. consensus report. *Epilepsia* 2010;51:2175-2189.
6. 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.
7. 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.
8. Lombroso CT. A prospective study of infantile spasms: clinical and therapeutic correlations. *Epilepsia* 1983;24:135-158.
9. Watanabe K, Takeuchi T, Hakamada S, et al. Neurophysiological and neuroradiological features preceding infantile spasms. *Brain Dev* 1987;9:391-398.
10. LúðAvígsson P, Ólafsson E, Sigurðardóttir S, et al. Epidemiologic features of infantile spasms in Iceland. *Epilepsia* 1994;35:802-805.
11. Trevathan E, Murphy CC, Yeargin-Allsopp M. The descriptive epidemiology of infantile spasms among Atlanta children. *Epilepsia* 1999;40:748-751.
12. Wong V. West syndrome--The University of Hong Kong experience (1970-2000). *Brain Dev* 2001;23:609-615.
13. 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.
14. Harini C, Sharda S, Bergin AM, et al. Detailed Magnetic Resonance Imaging (MRI) Analysis in Infantile Spasms. *J Child Neurol* 2018;33:405-412.
15. Riikonen R. A long-term follow-up study of 214 children with the syndrome of infantile spasms. *Neuropediatrics* 1982;13:14-23.
16. Riikonen R. Long-term outcome of West syndrome: a study of adults with a history of infantile spasms. *Epilepsia* 1996;37:367-372.
17. Riikonen RS. Favourable prognostic factors with infantile spasms. *Eur J Paediatr Neurol* 2010;14:13-18.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Cans C. Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. *Dev Med Child Neurol* 2000;42:816-824.
23. Shevell M. Cerebral palsy to cerebral palsy spectrum disorder: Time for a name change? *Neurology* 2019;92:1-3.

24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Reid SM, Dajia 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. Bax M, Tydeman C, Flodmark O. Clinical and MRI correlates of cerebral palsy: the European Cerebral Palsy Study. *JAMA* 2006;296:1602-1608.
36. Boerma T, Ronsmans C, Melesse DY, et al. Global epidemiology of use of and disparities in caesarean sections. *Lancet* 2018;392:1341-1348.
37. SCPE. Prevalence and characteristics of children with cerebral palsy in Europe. *Dev Med Child Neurol* 2002;44:633-640.
38. Andersen GL, Irgens LM, Haagaas I, et al. Cerebral palsy in Norway: prevalence, subtypes and severity. *Eur J Paediatr Neurol* 2008;12:4-13.
39. Reid SM, Meehan EM. Intellectual disability in cerebral palsy: a population-based retrospective study *Dev Med Child Neurol* 2018;60:687-694.
40. Korzeniewski SJ, Birbeck G, DeLano MC, et al. A systematic review of neuroimaging for cerebral palsy. *J Child Neurol* 2008;23:216-227.
41. 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.
42. Hadjipanayis A, Hadjichristodoulou C, Youroukos S. Epilepsy in patients with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1997;39:659-663.
43. 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.
44. 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.

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: cerebralis 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*. [IF: 2,052] (2018) [accepted for publication]

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

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 prognózis? (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: cereбрalis 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 képzővizsgálattal 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 Nelinek 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 segítségével, szakmai kiegészítése miatt. 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. Storz 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 Agázt-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.