

# **A mérsékelt teljestest hipotermia szisztémás hatásai neonatális hipoxiás-ischemiás encephalopathiában**

**Doktori tézisek**

**Dr. Róka Anikó**

Semmelweis Egyetem  
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Szabó Miklós, egyetemi docens, Ph.D

Hivatalos bírálók: Dr. Domoki Ferenc egyetemi docens, Ph.D  
Dr. Beke Anna egyetemi docens, Ph.D

Szigorlati bizottság elnöke: Prof. Paulin Ferenc, professzor emeritus,  
az orvostudományok doktora

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Nobilis András, egyetemi docens, Ph.D  
Dr. Fogarasi András, osztályvezető főorvos, Ph.D

Budapest  
2011

## **1. Bevezetés**

---

Az újszülöttkori hipoxiás-ischemiás encephalopathia (HIE) továbbra is a perinatális halálozás és maradandó idegrendszeri károsodás fő oka világszerte. Az asphyxia okozta agykárosodás megelőzésére, illetve számottevő mérsékelésére a korai neonatális időszakban alkalmazható hatásos terápia korábban nem volt ismeretes. Korábban számos erőfeszítés történt megfelelő terápia kifejlesztésére. Több, a HIE kezelésében kísérletes eredmények alapján ígéretes terápia bizonyult sikertelennek később a klinikai vizsgálatok során. Az elmúlt évtizedekben a neonatológiában megtapasztalt ugrászerű fejlődés ellenére a perinatális hipoxiás inzultus okozta maradandó idegrendszeri károsodás incidenciája változatlan maradt, 2-3/1000 újszülöttet érintve. Megbízható statisztika nem áll rendelkezésünkre, Magyarországon a születési adatok tükrében az érintett újszülöttek száma évente 150-200 közé tehető.

Az elmúlt két évtizedben összegyűlt kísérletes és klinikai eredmények arra utaltak, hogy a hipoxiás-ischemiás encephalopathia miatt kezelt újszülöttekben a testhőmérséklet 3-4 °C fokos csökkentése legalább 72 óráig fenntartva csökkenti a neurológiai károsodást, és javítja a fejlődésneurológiai kimenetelt. A közelmúltban publikált klinikai vizsgálatok igazolták, hogy a fej szelektív, illetve a teljes test hűtése biztonságos, és csökkenti a rövidtávú mortalitást és morbiditást 18 hónapos korban.

## **2. Célok**

---

Fő célunk volt, hogy a nemzetközi, randomizált TOBY vizsgálatban való részvétel mellett, további megfigyeléseket végezzünk a besorolt asphyxiás újszülötteken. Úgy gondoltuk, hogy a TOBY vizsgálat az egyik utolsó alkalom egy randomizált, hipotermiával kezelt és normotermiás vizsgálati csoport összehasonlítására.

Számos, továbbra is megválaszolatlan kérdés merült fel a terápiás hipotermiával kapcsolatban. Céljaink között szerepelt, hogy több információt szerezzünk a mérsékelt teljestest hipotermia hatásairól a hűtés standard kezeléssé való nyilvánítása előtt. Vizsgáltuk az idegrendszeri és sokszervi károsodás markereit, a citokin választ, és a morfin metabolizmus változásait. Ennek céljából a TOBY protokollal kiegészítéseként szeriális vérmintákat gyűjtöttünk a hipoxiás-ischemiás encephalopathiával kezelt újszülöttektől meghatározott időpontokban.

Munkánk során az alábbi négy hipotézis vizsgálata volt a célunk:

1. Feltételeztük, hogy mivel a fő pathofiziológiai folyamatok az asphyxia okozta idegrendszeri és sokszervi károsodás során alapvetően hasonlóak, a terápiás hipotermia neuroprotektív hatása mellett jótékony hatással lehet egyéb extracerebrális szervek hipoxiás károsodására is. E célból vizsgáltuk a hipotermia hatását celluláris nekrozist és sokszervi elégtelenséget jelző laboratóriumi paramétereken asphyxiás újszülöttekben.

2. Vizsgálni szeretnénk volna a mérsékelt teljestest hipotermia hatását az S100B és NSE szérumszintekre, illetve ezen fehérjék kinetikáját, és összefüggését az aEEG változásával és fejlődésneurológiai kimenetellel, mivel korábban adatok ezzel kapcsolatban nem voltak ismertek.

3. A gyulladáshoz vezető válasz mérséklése az egyik hatásmechanizmus, amivel a hipotermia a neuroprotektív hatását feltételezhetően kifejezi. Következő alvizsgálatunk célja a terápiás hipotermia szérumszintekre kifejtett hatásának vizsgálata volt.

4. A TOBY vizsgálatot megelőző biztonságossági vizsgálatunk során néhány újszülöttnél késői hipotenzio kialakulását észleltük, látszólag kardiovaszkuláris ok nélkül. Más nemzetközi munkacsoportokkal való konzultáció eredményeként azt találtuk, hogy gyakrabban és magasabb dózisban használunk morfin ezen újszülöttek kezelése során, és a hipotenzio esetleg morfin toxicitás eredménye lehet a csökkent metabolizmus következményeként. Feltételeztük, hogy a mérsékelt teljestest hipotermia befolyásolja a morfin farmakokinetikáját asphyxiás újszülöttekben, és ez esetlegesen magas, akár toxikus szérumszintek kialakulásához vezethet a hűtött asphyxiás újszülöttekben, a normotermiás csoporthoz képest.

### 3. Módszerek

A Semmelweis Egyetem I. sz. Gyermekklinikáján 2005. január és 2007. december között 64 újszülött került felvételre hipoxiás-ischemiás encephalopathia diagnózisával a regionális 3-as szintű neonatális intenzív centrumba. A HIE diagnózis megalapozottságának vizsgálatára a TOBY vizsgálatban használt, három lépcsős kritérium rendszert alkalmaztunk klinikai és neurológiai paraméterek alapján. Az újszülöttek 6 órás életkor előtt kerültek besorolásra a TOBY vizsgálatba, ha az alábbi három lépcsős kritériumrendszernek megfeleltek: (1) 36. gesztációs hetet betöltött újszülöttek, és  $\geq 1$  kritérium a következőkből: (a) 10 perces Apgar értéke  $\leq 5$ ; (b) 10. perces életkorig folyamatosan fennálló reszuszcitáció (lélegeztetés) igénye; (c) metabolikus acidózis köldökzsínór vérben vagy az első életórában (artériás/ vénás)  $\text{pH} < 7.00$  és/vagy  $\text{BE} \leq -16$  mmol/l). (2) Encephalopathia jelenléte alterált tudatállapot alapján (irritabilitás, letargia, stupor vagy coma) és  $\geq 1$  kritérium a következőkből: (a) hipotónia, (b) kóros reflexek, (c) nyelészavar, (d) görcs, és emellett (3) minimum 30 perces amplitúdointegrált EEG (aEEG) regisztrátumon észlelt abnormális háttér aktivitás és/vagy görcs aktivitás megléte.

A vizsgálatból kizárásra kerültek azon újszülöttek, akiknél koraszülöttség, súlyos fejlődési rendellenesség, anyagcserebetegség gyanúja állt fenn, illetve szülői beleegyező nyilatkozat hiányában, és ha a klinikai felvételre az 6. életóra után került sor.

A 64 felvételre került újszülöttből 24 asphyxiás újszülöttet soroltunk be a nemzetközi, randomizált, prospektív TOBY vizsgálatba (Total Body Hypothermia for the Treatment of Perinatal Asphyxial Encephalopathy, ISRCTN 89547571). A vizsgálatot a TUKEB engedélye (591/KO/2004) alapján végeztük. 40 újszülött nem felelt meg a beválogatási kritériumoknak illetve nem került besorolásra az alábbi okok miatt: enyhe HIE, neurológiai tünetek hiánya 22/40, instabil újszülöttek súlyos HIE miatt 9/40, 5. órát meghaladó életkor felvételnél 2/40, fejlődési rendellenesség 1/40 (rekeszsérv), szülői beleegyezés hiánya 5/40, erőforrás hiánya 1/40.

A randomizáció előtt a szülőpár legalább egyik tagja írásos szülői beleegyező nyilatkozatot írt alá. A standard intenzív terápia + hipotermiás csoportba ((HT) n=13) sorolt újszülötteknél hűtést kezdtünk, és a rektális hőmérsékletet  $33.5$  °C célértéken tartottuk 72 órán keresztül. A normotermiás csoportba randomizált kontroll csoport ((NT) n=11) standard intenzív terápiában részesült ( $37.0$  °C). A két csoport kezelése a hipotermia kivételével teljesen megegyezett. Minden újszülött folyamatos morfin-hidroklorid infúzióban részesült, melynek sebességét a klinikai állapottól függően változtattuk.

A randomizációt követően is folytattuk az amplitúdóintegrált EEG monitorizálást és kategorizáltuk az agyi háttéraktivitást a vérvételek időpontjában. A görcsöket mindkét csoportban fenobarbitállal kontrolláltuk. Amennyiben az újszülött agitálttá vált, illetve a görcsök fennmaradtak, bolus midazolam terápiában részesült. Dokumentáltuk a morfin és egyéb alkalmazott gyógyszerek napi kumulatív dózisékat. A kardiovaszkuláris stabilitást az osztályos protokollnak megfelelően biztosítottuk.

Az infekció kizárására külső hallójárat leoltás és hemokultúra vétel történt minden újszülöttnél, és profilaktikus kombinált ampicillin amikacin terápián részesültek a vizsgálati periódus alatt.

Vénás vérmintákat vettünk centrális véna umbilikális kanülből a 6., 12., 24., 48., és 72. életóránál vércépet, elektrolit, májfunkció (GOT, GPT), LDH, CK, alvadási vizsgálatok, CRP, kreatinin, húgysav meghatározásra és kutatási célokra (NSE, S100B, citokin és morfin mérések). A kutatási célra szánt vért lecentrifugáltuk, és további mérésekig  $-80^{\circ}\text{C}$  fokon tároltuk.

A rutin laboratóriumi mérések a Roche Hitachi 912 System Hitachi 714 automatizált mérési rendszeren történtek. Az S100B és NSE fehérjék szintjét a fagyaszott mintákból (100  $\mu\text{l}$  szérum) ELISA módszerrel (Roche, Basel, Svájc), a gyártó instrukcióinak megfelelően határoztuk meg. A 12 féle citokint és vazoaktív anyagok (interleukin (IL)-1- $\alpha$ , IL-1- $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, MCP-1, EGF, VEGF, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) fagyaszott mintákból (100  $\mu\text{l}$  szérum) Randox Cytokine and Growth factors array (Randox Lifesciences, Crumlin, Egyesült Királyság) segítségével mértük meg. A morfin szérumszinteket ELISA módszerrel (Opiates Reagent Pack, Abbott Diagnostics, Abbott Park, IL) határoztuk meg a tárolt mintákból.

A vizsgálat ideje alatt naponta, radiológus szakorvos által leletezett koponya ultrahang vizsgálat történt. Az 5-14 életnap között koponya MR vizsgálatot (Philips 3T scanner, T1-, T2- és diffúzió- súlyozott szekvenciák) végeztünk.

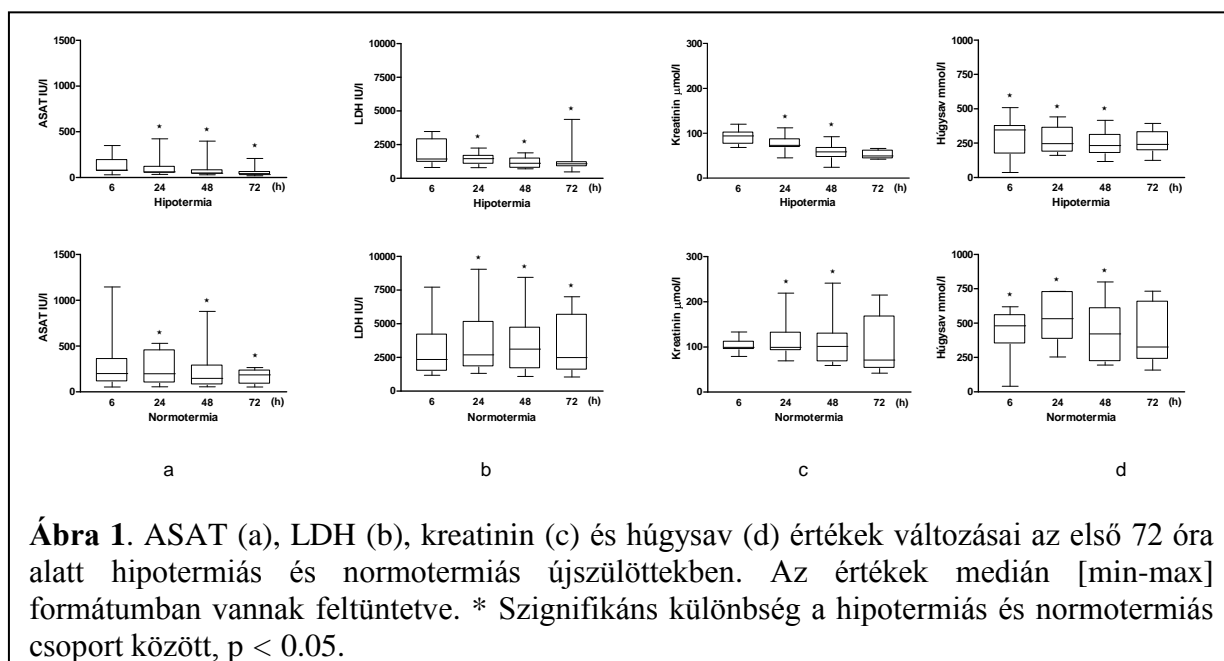
A fejlődésneurológiai kimenetelt 18-22 hónapos életkorban standardizált Bayley III. fejlődésneurológiai tesz alkalmazásával határoztuk meg a TOBY protokollnak megfelelően. A gyermekeket két csoportba osztottuk a fejlődésneurológiai vizsgálat eredménye alapján: túlélők súlyos károsodás nélkül, illetve súlyos idegrendszeri károsodás (MDI és PDI  $<70$ ) vagy halál.

A statisztikai számításokhoz általában Statistica 8.0 (StatSoft Inc, Tulsa, USA) programot használtuk. Az antropometriai és klinikai adatok összehasonlítására Mann-Whitney U-tesztet és Fischer-tesztet alkalmaztunk. A szignifikancia szintjének  $p < 0.05$  értéket fogadtunk el.

## 4. Eredmények

A két csoport klinikai és antropometriai adatai hasonlóak voltak. A felvétel ideje (medián [minimum-maximum]) 1.8 [0.8-4.4] h volt a hipotermiás és 1.3 [1.0-4.5] h a normotermiás csoportban. A randomizáció ideje hasonlóan 3.3 (2.5-5.3) h volt a HT és 3.1 (2.2-5.5) h az NT csoportban. A HIE súlyosságának megítélésére használt klinikai paraméterek (Apgar értékek, pH, bázis hiány, és laktát szint az első életórában, Sarnat értéke) nem különböztek szignifikánsan a két csoportban.

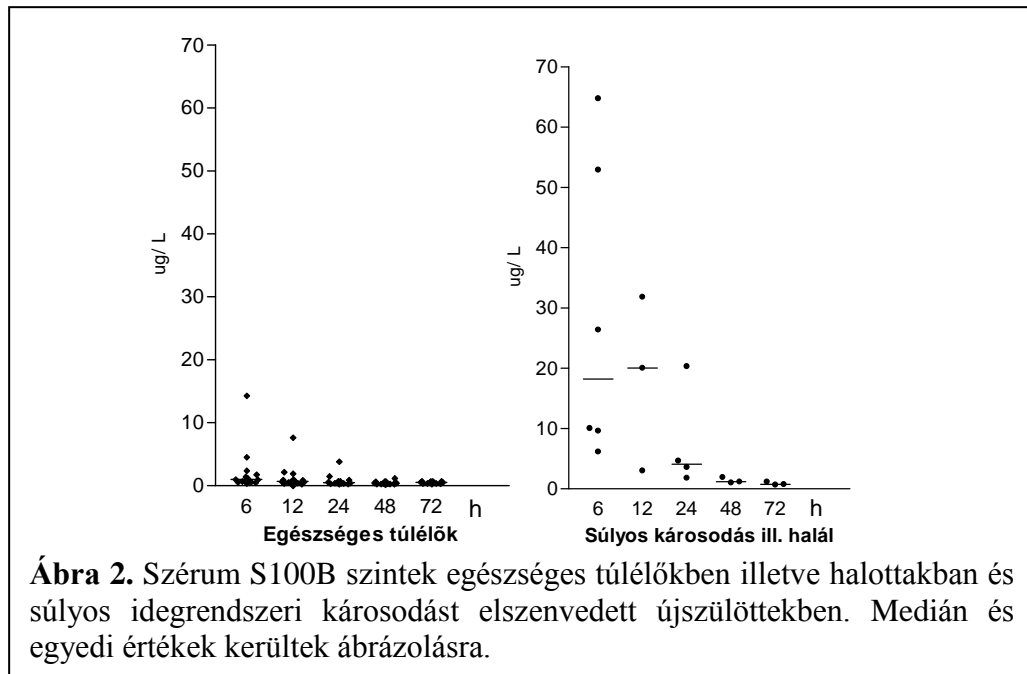
A görbe alatti területek az aszpartát aminotranszferáz (ASAT), laktát dehidrogenáz (LDH), húgysav és kreatinin esetében a hűtés teljes ideje alatt, és az alanin aminotranszferáz (ALAT) értékek 72 órás életkorban szignifikánsan alacsonyabbak voltak a hipotermiával kezelt csoportban a normotermiásokhoz képest. (1. Ábra). Veseelégtelenség és máj érintettség kevesebb újszülöttnél fordult elő a hűtött csoportban, mint a normotermiás csoportban (3/12



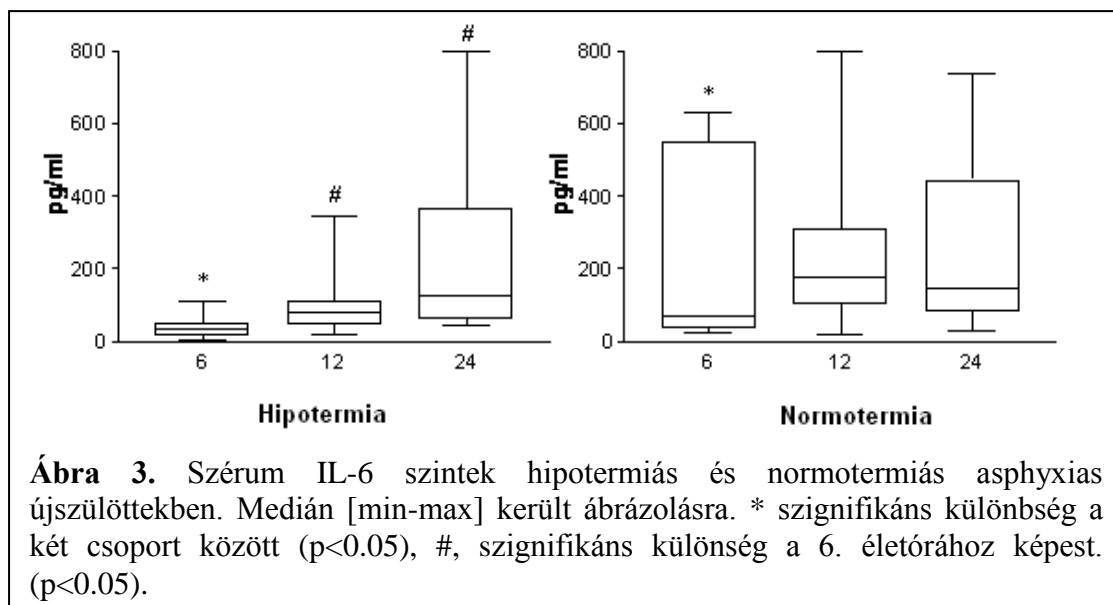
vs. 7/9,  $p = 0.03$ , 3/12 vs. 6/9  $p = 0.08$ ). A hűtött csoportban 4/12 újszülöttnél, míg a normotermiásoknál 6/9 újszülöttnél fejlődött ki sokszervi elégtelenség az asphyxia következményeként.

A szérumban S100B and NSE szintek nagymértékben emelkedettek voltak a normál tartományhoz képest mind a hipotermiás, mind pedig a normotermiás csoportban. A 6. életórában mért értékekhez képest, az S100B szintek csökkenő tendenciát mutattak mindkét csoportban (NT:  $p=0.002$ , HT:  $p=0.04$ ). A szérumban S100B értékek 48 órás korban szignifikánsan alacsonyabbak voltak a hipotermiával kezelt újszülöttnél a normotermiásokhoz képest. ( $p=0.047$ ).

A terápiától függetlenül, a szérumban S100B (Ábra 2.) és NSE értékek szignifikánsan magasabbak voltak azokban az újszülöttekben, akik meghaltak, vagy súlyos idegrendszeri károsodást szenvedtek, (S100B,  $p < 0.05$  minden vizsgálati időpontban; NSE,  $p = 0.036$  a 24. életóránban).



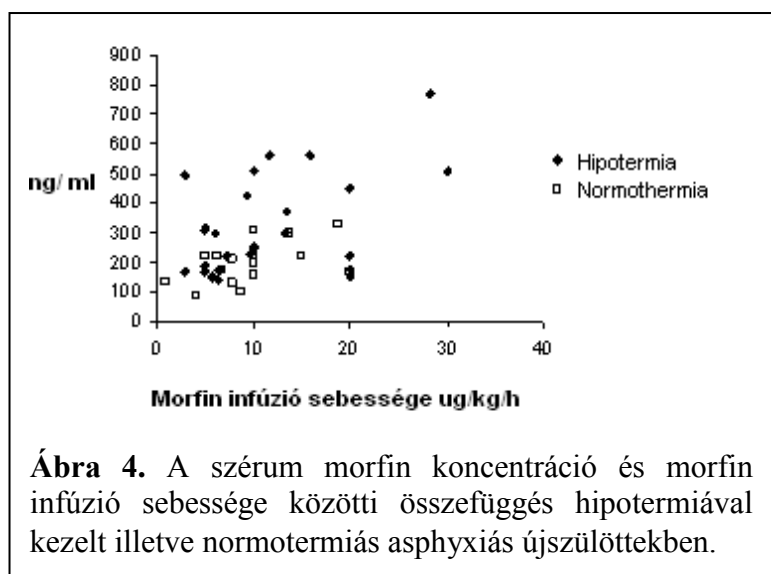
IL-6 szintek (6 órás életkorban) (Ábra 3.) és IL-4 levels (az első 24 órán) szignifikánsan alacsonyabbak voltak a hipotermiával kezelt asphyxiás újszülöttekben a normotermiásokhoz képest.



A hipotermiában eltöltött idő szignifikánsan korrelált a 6. életóránban mért IL-6 ( $p = 0.02$ ),  $\text{INF-}\gamma$  ( $p = 0.05$ ), és  $\text{TNF-}\alpha$  ( $p = 0.04$ ) szintekkel, és a 12. életóránban észlelt IL-10 szintekkel.

( $p=0.01$ ). A kortizol szintek esetében nem találtunk különbséget a két csoport között egyetlen időpontban sem. Érdekes megfigyelés volt azonban, hogy 24 órás életkorban 7/8 (87.5%) normotermiás újszülött, és 9/10 (90%) hipotermiával kezelt újszülött esetében találtunk 414 nmol/L-nál alacsonyabb kortizol értéket, ami relatív mellékveseelégtelenség jelenlétére utalhat.

A szérumszorongó morfin koncentráció 24 és 72 óra között (medián [min-max]) 292 ng/mL (137–767 ng/mL) volt a HT csoportban és 206 ng/mL (88–327 ng/mL) a normotermia mellett kezelt újszülöttekben, a hasonló infúziósebesség és kumulatív morfin dózissal ellenére. A szérumszorongó morfin koncentráció korrelált a morfin infúzió sebességével, kumulatív dózissal, és a hipotermiás kezeléssel. A morfin szérumszorongó koncentráció steady state állapotot ért el a normotermiás csoportban 24 órát követően, de folyamatos emelkedést mutattak a hűtött csoportban. A görbe alatti területből számolt morphine clearance alacsony volt mindkét csoportban: (medián [min-max]) 0.69 mL/min/ kg (0.58–1.21 mL/min/ kg) a hipotermiás és 0.89 mL/min/ kg (0.65–1.33 mL/min/ kg) a normotermiás újszülöttekben. A szérumszorongó morfin koncentráció gyakrabban meghaladta az irodalomban morfin toxicitásként meghatározott 300 ng/mL értéket a hipotermiás csoportban, illetve ha a morfin infúzió sebessége meghaladta a 10  $\mu\text{g/kg/h}$  értéket.



**Ábra 4.** A szérumszorongó morfin koncentráció és morfin infúzió sebessége közötti összefüggés hipotermiával kezelt illetve normotermiás asphyxiás újszülöttekben.



## **5. Következtetések**

---

Munkánk során fő célunk volt a nemzetközi, randomizált TOBY vizsgálatban való részvétel mellett egyedi megfigyeléseket tenni az adott betegpopulációval kapcsolatban. A TOBY vizsgálatban való részvételünk hozzájárult a kívánt betegszám eléréséhez és a hipotermia hatásosságának bizonyításához, és hiteles háttérrel biztosított számunkra a nemzetközi publikációinkhoz. Azóta, a hipotermia standard terápiává vált a HIE kezelésében, és emiatt vizsgálataink megismétlése nehézségekbe ütközne etikai okok miatt. Vizsgálataink során elsőként publikált eredményeket szolgáltatunk hipotermiás és normotermiás asphyxiás újszülöttek összehasonlító vizsgálata során a sokszervi elégtelenség, idegrendszeri károsodást jelző markerek, gyulladáshoz kapcsolódó paraméterek és morfin metabolizmus területén.

1. Elsőként állapítottuk meg, hogy a mérsékelt teljestest hipotermia csökkenti a hipoxiás-ischemiás inzultus okozta akut sejtelhalást, és befolyásolja a sokszervi elégtelenség kialakulását neonatális asphyxiát követően.

2. Vizsgálataink során a mérsékelt teljestest hipotermiával kezelt újszülöttekben alacsonyabb szérumszinteket mértünk S100B szintek tekintetében, míg a NSE szintek nem különböztek a két csoportban. A szérumszintek S100B és NSE szintek szignifikánsan magasabbak voltak a meghalt, illetve súlyos idegrendszeri károsodást elszenvedett újszülöttekben, és ez az összefüggés statisztikailag erősebben bizonyult az S100B esetében. Adataink azt mutatják, hogy a S100B fehérje alkalmas biomarker lehet a jövőben a asphyxia okozta idegrendszeri károsodás megítélésében, és neuroprotektív terápia hatásosság monitorizálásában.

3. Következő megfigyelésünk volt, hogy a szérumszintek IL-6 szintek szignifikánsan alacsonyabbak voltak a hipotermiás csoportban 6 órás életkorban, arra utalva, hogy a hipotermia azonnal lecsökkenti az asphyxia okozta korai IL-6 felszabadulást. Továbbá a 6. életóránál mért IL-6 szintek és a hipotermiában eltöltött idő között észlelt szignifikáns korreláció azt sejteti, hogy a hipotermia mintegy „dózisfüggő” módon képes mérsékelni a korai IL-6 emelkedést.

4. Végül elsőként közöltük, hogy a magasabb és potenciális toxikus morfinszintek alakulnak ki mérsékelt teljestest hipotermiával kezelt asphyxiás újszülöttekben az első 72 életóránál rutinszerűen használt morfin infúzió sebessége mellett a normotermiás újszülöttekhez képest, megegyező kumulatív morfin dózisok ellenére. Ezen megfigyelésünk megváltoztatta a hűtött újszülöttek analgézis kezelését, és fokozott óvatosságot eredményezett az alkalmazott morfin dózisok tekintetében. Emellett kiterjedt farmakokinetikai vizsgálatokhoz vezetett az összes, a újszülöttek hipotermiás kezelése során gyakran alkalmazott gyógyszer esetében.

Vizsgálataink fő gyengesége az alacsony betegszám, bár az összes, a TOBY vizsgálatba besorolt újszülött belekerült az alvizsgálatainkba, ha megfelelő vérminta elérhető volt. További vizsgálatok szükségesek egyes megfigyelésink megerősítésére, mint például az IL-6 szintekben talált korai változások esetében. Ez azonban nehezen kivitelezhető a jövőben mivel a mérsékelt hipotermia a hipoxiás-ischaemiás encephalopathia standard kezelésévé vált. A pontos adatgyűjtés folytatása továbbra is elengedhetetlen a hipotermiával kapcsolatos fennálló kérdések megválaszolására, és nemzeti regiszterek létrehozása kívánatos – beleértve Magyarországot is. A hosszútávú utánkövetés továbbra is vitális ezen gyerekek számára.

Jelenleg, számos új, potenciális neuroprotektív szer vár human klinikai kipróbálásra az elkövetkező években. Mivel az asphyxiával kapcsolatos kimeneteli paraméterek változtak, a jövőben kisebb klinikai vizsgálatok is elegendőek lesznek a hatásosság megítélésére a hipotermiával kombinált addicionális terápiák esetében. Az MRI felhasználható az idegrendszeri károsodás markereként, ez pedig szignifikánsan lerövidíti a vizsgálatok időbeli hosszát az új terápiák esetében. Új szekvenciák, mint például a spektroszkópia, diffúziós technikák (DW, DTI) pontosan képesek a károsodás megítélésére, és megbízható adatokat szolgáltatnak a prognózisról. Sajnálatos módon ezen fejlett MRI technológia gyakran nem elérhető módszer, illetve a betegszállítás sokszor nehezen megoldható. Emiatt a szérumban lévő markereknek, például az S100B fehérjének - ahogy saját eredményeink is mutatták - a jövőben továbbra is fontos szerepe lehet a terápia hatásosság monitorizálásában.

## **6. Publikációk:**

---

Róka A, Bodrogi E, Machay T, Szabó M. (2007) A hypoxiás-ischaemiás encephalopathia kezelése mérsékelt, teljestest-hypothermia alkalmazásával érett újszülöttekben-biztonságossági vizsgálat Magyarországon. *Orv Hetil*, 27;148(21):993-8.

Róka A, Vásárhelyi B, Bodrogi E, Machay T, Szabó M. (2007) Changes in laboratory parameters indicating cell necrosis and organ dysfunction in asphyxiated neonates an moderate systemic hypothermia. *Acta Paediatrica*, 96(8):1118-21

Róka A, Melinda KT, Vásárhelyi B, Machay T, Azzopardi D, Szabó M. (2008) Elevated morphine concentrations in neonates treated with morphine and prolonged hypothermia for hypoxic ischaemic encephalopathy. *Pediatrics*, 121(4):e844-9.

Róka A, Bodrogi E, Brandt FA, Cserbák A, Treszl A, Kis E, Barsi P, Merő G, Machay T, Szabo M. (2009) Mérsékelt teljestest-hipotermia hatásai újszülöttkori asphyxiában. *Gyermekgyógyászat*, 60;(1):56-61.

Róka A, Azzopardi D. (2010) Therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic ischaemic encephalopathy. *Early Hum Dev*, 86(6):361-7.

Róka A, Kelen D, Halasz J, Bekő G, Azzopardi D, Szabó M. Serum S100B and NSE Levels In Normothermic and Hypothermic Infants After Perinatal Asphyxia. *Acta Paediatrica*, in press.

## **7. Köszönetnyilvánítás:**

---

Mindenek előtt, nagyon szerencsésnek tartom magamat – *egy kicsi szőke lányt*, hogy ilyen hosszú a köszönetnyilvánításom a támogatóimnak. Szeretnék hálás köszönetet mondani édesapámnak, aki kicsi koromtól fogva belém ültette a természettudományok iránti szeretet és érdeklődést, és mindvégig támogatót – a kémiai kísérletektől és tanításoktól kezdve, jelen karrieremig. Mindig biztatott, hogy életemet ne csak klinikusként, hanem kutatóként is éljem. Hálás vagyok szüleimnek, akik békés és boldog családi háttérrel, és erkölcsi útmutatást biztosítottak számomra, amely nélkül ma nem lennék ugyanolyan ember. Arra tanítottak, hogy mindenért keményen meg kell dolgoznom az életben, de ezalatt életben tartották azt a merész gondolatot, hogy nincs lehetetlen számomra, bármit elérhetek amit szeretnék, ha megdolgozom érte. Köszönet nekik, ma itt vagyok.

Nagyon hálás vagyok témavezetőmnek, Szabó Miklósnak aki azóta mellettem állt, mióta egyetemi éveim alatt beleszerettem a neonatológiába. Bár kezdetben csak egy voltam a nővérként dolgozó orvosok közül, felismerte lelkesedésemet, és az elmúlt évek alatt tanított és irányított, hogy megfelelő tudású és empátiájú klinikussá válhassak. Mindemellett barátok is lettünk, akivel őszinte lehettem életem nehéz szituációiban is. Őt tekintem első mentoromnak, és Alma Materem az Gyerekklinika Neonatális Intenzív Centruma volt.

Vásárhelyi Barna sokat segített a PhD képzésem első éveiben, első tanárom volt a cikk írás területén, és klinikusokkal szemben kutatói szemléletmódot kaptam tőle. Bár kezdetben voltak kétségei a szőke PhD hallgató sikerességével kapcsolatban, ez csak bátorságot adott további munkámhoz. Mindegyik publikációmnál őszinte segítséget kaptam tőle.

Köszönettel tartozom Machay Tamás Professzor úrnak és Tulassay Tivadar Professzor úrnak, hogy kezdettől fogva támogatták erőfeszítéseinket a hypothermiás kezelés magyarországi bevezetésében.

Nem tudom szavakkal eléggé kifejezni hálámat és szeretetemet Denis Azzopardi Prosszor úrnak. Kivételesnek érzem magam, hogy ilyen közélről ismerhetem mint mentor, tanár, barát, és néha gondoskodó (pót)apa. Mindig szakított időt, hogy apró nehézségeinket megbeszéljük elfoglaltságai ellenére, és őszintén osztotta meg velünk apró sikereink örömteljes pillanatait.

Glynn Russell, jelen munkahelyem vezetője szintén egy fantasztikus klinikus, akinek szeretnék köszönetet mondani. Nagyszerű volt felismerni, hogy mennyire azonos módon gondolkodunk klinikai döntésekben, a nyugalma és kiterjedt tudása biztonságos háttérrel ad bármilyen váratlan helyzetben. Glynn szintén közeli barátta vált az évek során, és segítségével nélkül sohasem készült volna el tézisem irodalomjegyzéke.

Kétségtelenül az egyik legfontosabb személy akinek köszönetel tartozom, az szeretett férjem, Krisztián, végtelen szerelmével, védelmezésével és tiszteletével. Mindig büszke volt a kutatói munkámra és támogatta új gondolataim és terveimet, még akkor is, amikor az megszokott életünk magunk mögött hagyását jelentette. Házasságunk jelenti a legerősebb horgonyt az életemben, bárhol is vagyunk a világban.

Hálás vagyok kollégámnak és közeli barátomnak, Bodrogi Eszternek, aki Miklóssal részese volt a hűtéses kezelés első kísérleteinek, és előkészítette csatlakozásunkat a TOBY vizsgálathoz. Treszl András és Halász József nélkülözhetetlen segítséget nyújtott a statisztikai analízisekben. A frusztráció, hogy amit analíziseik meg (nem) értése jelentett, gyakran motivált statisztikai tudásom fejlesztésére.

Továbbá meg kell említenem az osztály nővéreit, akik a hipotermiás kezelés során ápolták az újszülötteket, és gyakran segítettek a vérminták megfelelő időben történő levételében. Megfeszített munkájuk ellenére lelkesek voltak új kezelési módszerek, pl. a hűtése bevezetésekor, hogy aprócska betegeinket még jobban segítsük.

Hálás vagyok az újszülötteknek és szüleiknek akiket ezen évek alatt megismertem, és beleegyezésüket adták a kutatáshoz. Nagyon büszke vagyok, hogy a mai napig kapok fényképeket és emaileket a vizsgálatba besorolt és hipotermiás kezelésben részesült kisfiúkról és kislányokról, amint felcseperedtek.

Lenyűgöző élmény volt számomra, hogy miután részt vettem a hipotermiás terápia magyarországi bevezetésében, láthattam ezeket a gyerekeket, akik életük kezdetén kritikus napokat éltek meg, nagyrészt egészségesen fejlődni.