

A koraszülött idegrendszer funkcionális vizsgálatai

Doktori tézisek

Róna Zsófia

Semmelweis Egyetem

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Papp Zoltán egyetemi tanár, az orvostudományok doktora

Hivatalos bírálók:

György Ilona, egyetemi docens, Ph.D.

Szabó Miklós osztályvezető főorvos, Ph.D.

Szigorlati bizottság elnöke:

Fekete Sándor György, egyetemi tanár, az MTA tagja

Szigorlati bizottság tagjai:

Kozák Lajos, Ph.D.

Mandl Péter, Ph.D.

Popper Mónika, Ph.D.

2017

Bevezetés

A koraszülöttség komplex ellátást igénylő feladat, amely számos nehézséggel jár az érintett családok és a neonatológusok számára is. A koraszülöttek túlélési esélyei jelentősen emelkedtek az utóbbi évtizedekben, azonban a kezdeti lelkesedést beárnyékolja az a tény, hogy a túlélő koraszülöttek jelentős része valamilyen fokú fejlődésneurológiai károsodásban szenved. Különböző országok utánkövetéses vizsgálatai egymáshoz hasonló eredményre jutottak. A 27. terhességi hét előtt született koraszülöttek 25%-a súlyos, 25% közepesen súlyos idegrendszeri károsodást szenved. A túlélő koraszülöttek felénél a pszichomotoros fejlődés részben zavartalan, részben enyhe károsodás figyelhető meg .

A neonatológiai ellátásban az inkubátor melletti neurofiziológiai vizsgálatok használatának egyre nagyobb szerepe van. Ezek a módszerek, mint az EEG, amplitúdó integrált EEG és a különböző szenzoros vagy eseményhez kötött agyi potenciálváltozások az agy aktuális működéséről adnak tájékoztatást, valamint alkalmasak az instabil koraszülöttek akár folyamatos megfigyelésére is.

Az idegrendszeri képalkotó vizsgálatok szintén nélkülözhetetlenek a mindennapos neonatológiai ellátásban. A koponya ultrahangos vizsgálata a koraszülött ellátás alapvető eleme. Lehetővé teszi nemcsak a normál agyfejlődés követését, hanem a leggyakrabban előforduló idegrendszeri kórképek, mint az agyvérzés, periventrikuláris leukomalácia, és asphyxia diagnosztizálását is. Számos publikáció jelent meg azonban a vizsgálat alacsony specificitásáról és szenzitivitásáról a fent említett kórképekben.

Az agy mágneses rezonancia vizsgálata jelenleg a legalkalmasabb módszer az idegrendszeri kórképek pontos meghatározására. A koraszülöttek számára speciális szekvenciákat fejlesztettek ki a felbontás javítására és a mozgásműtermékek minimalizálására. A vizsgálat kivitelezése azonban gyakran szállítási és egyéb nehézségekbe ütközik.

A dolgozat célja, hogy öt klinikai vizsgálat elemzése során bemutassa a neurofiziológiai és képalkotó vizsgálatok szerepét a koraszülöttek idegrendszeri kórképeinek követésében, valamint a koraszülöttség ill. a veleszületett központi idegrendszeri eltérések következtében kialakuló fejlődésneurológiai zavarok prognózisában. .

Célkitűzések

Hydrocephalus vizsgálat

A jelen prospektív vizsgálat elsődleges célja a flash vizuális kiváltott potenciál (fVEP) és az amplitúdó integrált EEG (aEEG) szerepének feltérképezése volt az agykamrai nyomásfokozódás követésére veleszületett és agykamrai vérzés talaján kialakult progresszív hydrocephalus esetén az idegsebészeti beavatkozást megelőző és követő időszakban. Másodsorban célunk volt a két neurofiziológiai módszer korrelációjának vizsgálata a kamratágulat mértékével és az artéria cerebri anteriorban mért rezisztencia-indexszel. Harmadlagos célunk volt a neurofiziológiai eltérések korrelációjának elemzése a végleges ventriculoperitoneális shunt behelyezésének szükségességével kapcsolatban.

Az MR-kompatibilis inkubátor vizsgálat

A retrospektív vizsgálat célja a képalkotó vizsgálatok optimalizálása és jelentőségének felmérése volt koraszülöttekben. Elsősorban az MR vizsgálatok szerepét elemeztük a koraszülöttek és kritikus állapotú újszülöttek ellátásában, másodsorban pedig egy MR-kompatibilis inkubátor felhasználásának lehetőségeit vizsgálatuk az MR képalkotó vizsgálatok kivitelezésében és a fenti betegek klinikai ellátásában. Az MR-kompatibilis inkubátor elsődleges előnye a hőszabályozás optimalizálása az MR-vizsgálat ideje alatt, ezért külön elemeztük a 2000 gramm alatti születési súlyú koraszülöttek adatait.

Asphyxia Vizsgálat

A retrospektív vizsgálat elsődleges célja az volt, hogy elemezzük az amplitúdó integrált EEG és az MR képalkotó vizsgálat szerepét az asphyxiás újszülöttek fejlődésneurológiai kimenetelének prognózisában. Másodlagos cél a neurofiziológiai és képalkotó vizsgálatok optimális időpontjának meghatározása volt. További cél egy olyan, a két vizsgálat kombinálásával létrehozott skála megszerkesztése volt, amely szignifikáns korrelációt mutat a kedvező fejlődésneurológiai kimenetellel.

Eltérési negativitás vizsgálat

A jelen vizsgálat célja az volt, hogy az eseményhez kötött agyi potenciálováltozások (EKP) mérésével a hallási események, a beszéd és nyelvi feldolgozás, agyi korrelátumait vizsgáljuk 6 és 10 hónapos korban volt koraszülöttek és érett újszülöttek között. Passzív kakukktojás kísérleti helyzetben a hangsúly és a fonéma információk feldolgozásának fejlődését vizsgáltuk az inger változásai által kiváltott eltérési negativitások (Mismatch Negativity, MMN) mintázatának elemzésével. Első hipotézisünk szerint a két korcsoport között mindkét esetben, tehát a hangsúly és a fonéma feldolgozás esetén is tapasztalunk majd eltérést. A második hipotézisünk szerint a volt koraszülöttek és a normál csecsemők között szignifikáns különbség azonban csak a hangsúly eltérés észlelése esetén fogunk tapasztalni.

Agykamrai vérzések vizsgálata

A nagy esetszámú prospektív vizsgálat célja a 32. terhességi hét előtt született agyvérzett koraszülöttek fejlődésneurológiai kimenetelének összehasonlítása volt egy idegrendszeri károsodástól mentes kontroll csoporttal. A vizsgálat nagy hangsúlyt helyezett azon koraszülöttek fejlődésneurológiai kimenetelének vizsgálatára, akiknek enyhe fokú –I. és II. stádium- agyvérése volt.

Módszerek

Alkalmazott neurofiziológiai módszerek

Konvencionális EEG

A konvencionális elektroencefalogramm (EEG) a neurofiziológiai vizsgálatok legrégebbi és legalapvetőbb formája minden korcsoportban. Az EEG a kérgi neuronok szinkron aktivitását reprezentálja, amelyek nagy része a koponyacsontra merőleges piramissejtekből áll. Az EEG jel a fejlődés során folyamatos változáson megy keresztül és a felnőttre jellemző mintát a pubertás után éri el, ezért a kiértékelésnél nagyon fontos a korcsoportnak megfelelő érettségű normál értékek ismerete. A nagyszámú elektróda és a nagy

mennyiségű és komplex adat miatt a konvencionális EEG nem alkalmas az ágymelletti azonnali kiértékelésre. Számos törekvés született arra, hogy ezt a problémát megoldják, az automatikus szoftveres elemzésen, az amplitúdó és spektrálanalízisen keresztül. Jelenleg a neonatológiai ellátásban az EEG-t, a vele egyidejűleg készült videofelvétellel együtt leginkább a görcstevékenység diagnosztizálására és tipizálására használatos. A háttéraktivitás elemzésével az agy érési folyamatait és a cirkadián ritmust is jól követhetjük, illetve felhasználhatjuk az agyhalál megállapítására is. A kutatás során EEG vizsgálat az „Asphyxia és Hydrocephalus vizsgálatban” történt, amikor az amplitúdó integrált EEG-n észlelt eltérés, vagy klinikai görcstevékenység azt indokolta tette.

Az amplitúdó-integrált EEG

Az amplitúdó integrált EEG egy egyszerűsített, egy csatornás EEG, amely 2 biparietális elektród felhelyezésével regisztrálható. Jelen vizsgálatunk során az Olympic Cerebral Fuction Monitor 6000-t használtuk. Röviden összefoglalva az EEG-jel több szűrőn megy keresztül, majd egyenirányítva és amplitúdó integrálva komprimáltan jelenik meg 6cm/h sebességgel egy szemilogaritmikus skálán (Maynard és mtsai, 1976). A kiértékelést Hellström-Westas klasszifikációja alapján végezzük a háttéraktivitás elemzésével, az alvás-ébrenléti fázisok kiértékelésével és az esetleges görcstevékenység jellemzésével. A módszer alkalmas az alap hullámtevékenység és a görcsök hosszabb idejű detektálására. Hátránya, hogy rövid időtartamú (<30 sec) görcsök nem mutathatók ki és fokális görcsök gyakran nem kerülnek felismerésre.. Amplitúdó-integrált EEG az „Asphyxia és Hydrocephalus vizsgálatokban” készült.

Flash vizuális kiváltott potenciál

A vizuális kiváltott potenciál során a vizuális ingerre keletkező kérgi választ méri, amely a látópálya működéséről ad információt. A flash vizuális potenciál vagy fVEP a fényerősség változásain alapul, míg a kontraszt VEP-t a háttér kontrasztváltozásai váltják ki. A fVEP módszer nem igényel fixációt és csukott szemhéjon keresztül is kiváltható, ezért alkalmas az együttműködésre nem képes koraszülöttek vizsgálatára is. A „Hydrocephalus vizsgálatban” a látópálya és a látókéreg funkciójának folyamatos követésére használt módszer volt.

Az eltérési negativitás és az eseményhez kötött potenciálok

Az eseményhez kötött agyi potenciálváltozások (EKP) mérésével a hallási események, a beszéd és nyelvi feldolgozás, az olvasás, a számolás és a figyelmi folyamatok agyi korrelátumai vizsgálhatóak már csecsemőkorban. Az eltérési negativitás (Mismatch Negativity) akkor figyelhető meg, ha egy sor bemutatott, hasonló inger (standard) között alacsonyabb bemutatási gyakorisággal megjelenik egy eltérő (deviáns) inger. Az EEG-n az MMN egy negatív kitérés, az ingerek közötti változás megjelenésétől számított 100 és 250ms időablakban (Näätänen, 2007). Az eltérési negativitás jellegzetesen figyelemelőttes válasz, ezért alkalmas az együttműködésre nem képes koraszülöttek és csecsemők vizsgálatára. Továbbá, mivel a hallókéreg korai fejlettsége lehetővé teszi a finom akusztikus különbségek fejlett észlelését már újszülött korban is, az e tekintetben kimutatott feldolgozási különbségek jó mutatói lehetnek az érési lemaradásnak, valamint a későbbi nyelvi fejlődési problémáknak. Ezt a neurofiziológiai módszert mi a volt koraszülöttek nyelvi fejlődését vizsgáló kutatásunk során alkalmaztuk.

Alkalmazott képalkotó vizsgálatok

Koponya ultrahang vizsgálat

A neuroszonográfia a neonatológiai ellátásban az inkubátor mellett naponta alkalmazott elsődleges képalkotó eljárás. Segítségével idegrendszeri fejlődési rendellenességek és kialakuló idegrendszeri kórképek szűrhetőek, illetve az agy normál fejlődése is jól követhető. Az agyi erek doppler szonográfias áramlási vizsgálatai alkalmasak lehetnek hypoxiás ischaemiás encephalopathia és poszthaemorhagias hydrocephalus esetén a beszűkült agyi keringés követésére. A leggyakoribb koraszülötteket érintő kórképek súlyosságának meghatározása is e módszer alapján történik, az agykamrai vérzések (IVH) diagnózisára Papile, a poszthaemorhagias hydrocephalus (PHH) Levene és a periventriculáris leukomalácia (PVL) de Vries klasszifikációja alapján történik. A módszer szenzitivitása és specificitása azonban nem kielégítő.

Mágneses Rezonancia Vizsgálat

Számos kutatás igazolta, hogy a központi idegrendszer mágneses rezonancia vizsgálata koraszülöttekben a jelenleg legjobb képalkotó módszer. Speciális szekvenciák kidolgozása és újszülött koponyájára kifejlesztett mágneses tekercsek használata rendkívül jó minőségű, műtermékektől mentes képet eredményez. Alkalmas az anatómiai és pathológiás eltéréseken kívül egyéb komplex kérdések megválaszolására is. A diffúziós vizsgálatok segítségével a fehérállomány állapota és a pályák iránya is megjeleníthető, míg a proton spektroszkópia alkalmas egyes metabolitok koncentrációjának in vivo mérésére. Az MR vizsgálatnak nagy szerepe van a koraszülött idegrendszer fejlődésének vizsgálatában is. MR vizsgálat két vizsgálatban -„Asphyxia és az MR-kompatibilis inkubátor vizsgálat”- történt.

Eredmények

A hydrocephalus vizsgálat

A propektív vizsgálatban 17 poszthaemorhagiás hydrocephalusban szenvedő koraszülött és 3 veleszületett fejlődési rendellenesség talaján kialakult hydrocephalusban szenvedő újszülött vett részt. Az átlagos születési súly 1516 gramm, az átlagos terhességi kor 29,3 hét volt. Az idegsebészeti beavatkozásra az első csoportban a 24., a második csoportban a 13. életnapon került sor.

Mind a 20 beteg esetében (100%) a nyomás fokozódásával párhuzamosan a fVEP hullámai meglassultak. A sikeres idegsebészeti beavatkozás után átlagosan 9 napon belül normalizálódtak újra a fVEP értékek. A vizuális kiváltott potenciál változása már a nyomásfokozódás klinikai tüneteinek megjelenése előtt mérhető volt.

Az aEEG 58%-ban normalizálódott a nyomáscsökkentés hatására. Szignifikáns korreláció volt az N2 és P1 fVEP hullám latenciája és a kamratágulat között az idegsebészeti beavatkozás előtt, illetve a fVEP hullámok latenciája és az aEEG skála között a nyomáscsökkentés előtt és után. Az artéria cerebri anterior doppler szonográfias vizsgálata a kamratágulattal nem mutatott összefüggést.

Az MR-kompatibilis inkubátor vizsgálat

A retrospektív vizsgálat során 129 kora- és újszülött koponya MR vizsgálatának koponyaultrahang vizsgálat eredményei kerültek összehasonlításra. Egy MR-kompatibilis inkubátor használatával meghatározásra került az MR-vizsgálat szerepe a betegek klinikai kezelésében és a diagnózis felállításában.

A koponyaultrahangon észleltekhöz képest 57%-ban változott az eredeti diagnózis, míg terápiás változtatásra 58%-ban került sor az MR-vizsgálat után. A vizsgált koraszülöttek átlag súlya 2766 gramm, terhességi koruk 38 hét volt. Az MR-vizsgálat hossza 30 perc volt és 10 szekvenciára került sor. A betegek 36%-a lélegeztetett beteg volt, 28%-uk súlya volt 2000 gramm alatti volt.

Az MR kompatibilis inkubátor elsősorban a 2000 gramm alatti koraszülöttek és kritikus állapotú újszülöttek vizsgálatát segítette a beépített lélegeztetőgép, monitorok és a termoreguláció miatt. Az inkubátor használata során csökkent a vizsgálat hossza és nem kellett félbeszakítani egy vizsgálatot sem szemben a korábbiakkal, amikor a vizsgálatok 10%- a betegek instabilitása miatt nem volt teljes mértékben kivitelezhető.

Asphyxia vizsgálat

A retrospektív vizsgálat során 44 asphyxiás kora-és újszülött fejlődésneurológiai követéses vizsgálata történt az újszülöttkori aEEG és MR-vizsgálat szerepét elemezve a 2 éves kori fejlődésneurológiai kimenetel prognózisának függvényében.

Mind az aEEG skála (Klebermass), mind a MR-vizsgálat alapján kialakított skála (Barkovich) szignifikáns összefüggést mutatott a kóros fejlődésneurológiai kimenetellel. A korai, azaz 48 órán belül elvégzett aEEG korrelációja erősebb volt a késői vizsgálatához képest ($r^2=0,78$), míg az MR-vizsgálat az első hét után mutatott jobb korrelációt ($r^2=0,92$).

Az aEEG és MR skálát kombinálva egy olyan érték kapható, amely szignifikáns korrelációt mutat a 2 éves fejlődésneurológiai kimenetellel ($r^2=0,81$).

Az idegrendszeri görcstevékenység jelenléte kedvezőtlen prognózist jelentett, azonban az eredmény nem volt szignifikáns.

Eltérési negativitás vizsgálat

A nyelvi fejlődést kutató prospektív vizsgálatunkban 21 koraszülött és 16 érett újszülött vett részt 6, illetve 10 hónapos korban. Két paradigmát alkalmaztunk. Az első paradigma a

fonémák, azon belül a zöngés-zöngétlen hangok észlelését és megkülönböztetését elemezte az eltérési negativitás (MMN) módszerével. Két MMN komponens jelent meg egy korai 250ms körül és egy késői 500ms után. A 6 és 10 hónapos csecsemők között különbséget tapasztaltunk az első MMN esetén, a fiatalabb csecsemők eltérési negativitása nagyobb volt. A volt koraszülöttek és érett újszülöttek között nem volt különbség.

A hangsúly paradigma esetén, amely a magyar nyelv sajátos szókezdő hangsúlyának megváltozását vizsgálta. Mindegyik csecsemő észlelte a hangsúly helyének első szótagról a másodikra történő változtatását, egy késői eltérési válasz (jelen esetben pozitív polaritással) megjelenésével. Ebben az esetben szignifikáns eltérést tapasztaltunk a volt koraszülöttek és érett újszülöttek között, mivel az MMR a koraszülötteknél kisebb volt.

Intraventriculáris haemorrhagia vizsgálat

A nagy esetszámú prospektív vizsgálat során 151 agyvérzett (IVH) és 320 idegrendszeri kórképben nem szenvedő, a 32. terhességi hét előtt született koraszülött utánkövetéses vizsgálata történt 5,5 éves életkorukig. Az agyvérzett koraszülöttek szignifikánsan éretlenebbek voltak, alacsonyabb volt a születési súlyuk és gyakoribb volt köztük a retinopathia, a respirációs distress szindróma, a nyitott ductus arteriosus és a magzati fertőzések előfordulása is.

A vizsgált populációban 24,6%-ban I. stádiumú, 55,6%-ban II., 11,9%-ban III. és 7,9%-ban IV. stádiumú agykamrai vérzés igazolódott. Az esetek 8%-ban periventriculáris leukomalácia is igazolódott, ezen betegek adatai nem kerültek feldolgozására.

Szignifikáns volt az összefüggés a fejlődésneurológiai kimenetel és a terhességi kor, illetve az agyvérzés között. Ez a korreláció még kifejezettebb volt a kevésbé súlyos alacsony stádiumú - I. és II. stádium- agyvérzések esetén. Az extrém koraszülöttség (23-28. terhességi hét) a kóros fejlődésneurológiai kimenetel független rizikófaktora.

Az agyvérzések súlyossága szignifikáns korrelációt mutatott a kóros fejlődésneurológiai kimenetellel. Az alacsony, I. és II. stádiumú vérzés is jelentősen kedvezőtlen prognosztikai faktornak bizonyult. Kóros kognitív fejlődést mutatott 5,5 éves életkorban I. stádiumú agykamrai vérzés esetén a betegek 6%-a, II. stádium agykamrai vérzés esetén a betegek 13%-a, III. stádium agykamrai vérzés esetén a betegek 33%-a, míg a IV. stádium

agykamrai vérzés esetén a betegek 50%-a. Az idegrendszeri kórképektől mentes koraszülött kontroll csoportban a kóros kognitív fejlődés 7% volt. Az infantilis cerebrális parézis előfordulási gyakorisága 5,5 éves korban a kontroll csoportban 14% volt, míg az I. stádiumú agykamrai vérzés esetén 34%, II. stádiumú csoportban 55%, III: stádium esetén 64% és a IV. stádium esetén 90% volt.

Következtetések

A fent ismertetett klinikai vizsgálatok számos példán keresztül mutatták be a koraszülött idegrendszer sérülékenységét. A neonatológusok, szülészek és radiológusok széleskörű erőfeszítései ellenére a kóros fejlődésneurológiai kimenetel a koraszülött populációban továbbra is jelentős probléma. A neurofiziológiai vizsgálatok egyre inkább a mindennapi ellátás részévé válnak, mivel megbízható információt adnak az idegrendszer aktuális állapotáról és a prognózis kialakításában is jelentős szerepük van. Mind az aEEG, mind a fVEP jól alkalmazhatóak a koraszülött intenzív osztály keretei közt.

A **hydrocephalus vizsgálat** során elsőként sikerült a koraszülött populációban kimutatni, hogy mind az amplitúdó integrált EEG, mind a flash vizuális kiváltott potenciál alkalmas az agyi diszfunkció észlelésére intrakraniális nyomásfokozódás esetén. A fVEP mutatott leghamarabb patológiás eltérést és jól követte a sikeres idegsebészeti beavatkozás után is az agyi funkciót a hullámok latenciájának normalizálódásával. A koponyaultrahang vizsgálat során észlelt kamratágulat nem mutatott szignifikáns összefüggést az idegsebészeti beavatkozás utáni neurofiziológiai vizsgálatokkal. Ennek alapján kijelenthető, hogy a koponyaultrahang vizsgálat, mint morfológiai/képalkotó vizsgálat nem alkalmas az agynyomásfokozódással, illetve annak normalizálódásával járó agyi funkciók pontos követésére. A neurofiziológiai vizsgálatok rutinszerűen alkalmazása poszthaemorragiás és egyéb hydrocephalusok esetén az idegsebészeti döntéshozatal előtt javasolt.

Az idegrendszer képalkotó vizsgálatait a perinatális intenzív centrumok mindennapi rutinjának a része. Az egyre növekvő számú MR kutatások nagyban segítik a koraszülöttkori idegrendszeri kórképek patofiziológiájának megértését, a helyes diagnózis felállítását és fontos információt nyújtanak a normál agyfejlődésről. Az **MR-kompatibilis**

inkubátor vizsgálat alátámasztotta a neonatológiai ellátásban az MR fontosságát. Hatására több, mint 50%-ban változott a koraszülöttek korábbi, az ultrahang alapján kialakított diagnózisa és kezelése. Az MR-kompatibilis inkubátor elősegítette a legnehezebben vizsgálható 2000 gramm alatti születési súlyú koraszülöttek és kritikus állapotú újszülöttek vizsgálatát és növelte a vizsgálat biztonságosságát.

Nemzetközi munkacsoportok eredményeit sikerült reprodukálni az **asphyxia vizsgálat** során. Korai, 48 órán belül elvégzett aEEG vizsgálat szignifikáns korrelációt mutatott a fejlődésneurológiai kimenetellel. Igazolást nyert, hogy a prognózist illetően a korai, a születést követő egy héten belül elvégzett, MR-vizsgálat kevésbé informatív, mint az újszülött korban (6 héten belül) végzett vizsgálat. Az aEEG és MR skálák kombinálásával jó prognosztikai faktor alakítható ki, amelynek fontos szerepe lehet a szülők tájékoztatásban és az intenzív terápiás döntéshozatalban. Az irodalomban ismertetett eredmények alapján súlyos asphyxiás újszülöttek esetén a korai MR vizsgálat minőségét jobban javíthatja a proton spektroszkópia, mint további szekvenciák bevezetése.

Az **eltérési negativitás vizsgálat** során kimutattuk, hogy a csecsemőkori nyelvi fejlődés elemzésére az eseményhez kötött potenciálokon belül az eltérési negativitás jól alkalmazható. A fonéma paradigma kimutatta, hogy a koraszülöttek és újszülöttek között nincs különbség a zöngés-zöngétlen hangok észlelésében, csak a nyelvi fejlődésnek megfelelő érés figyelhető meg. Minden csecsemő már 6 hónapos korban meg tudta különböztetni a zöngés-zöngétlen hangokat. Ezzel szemben a hangsúly észlelésében, amely egy komplexebb nyelvi funkció a koraszülöttek és újszülöttek között szignifikáns eltérést tapasztaltunk. A koraszülöttek eltérési negativitása kisebb volt a második szótagon megjelenő hangsúly észlelése esetén mind 6, mind 10 hónapos korban, amely fejlődési elmaradásra utal a koraszülöttek között. Feltevésünk szerint esetleg ennek szerepe lehet a koraszülöttek körében gyakrabban előforduló dyslexia kialakulásában. Kutatásunk azt is kimutatta, hogy a magyar nyelvre jellemző hangsúly észlelésére már 6 hónapos korban képesek a csecsemők.

Az agykamrai vérzés a koraszülötteket érintő leggyakrabban előforduló idegrendszeri kórkép, ezért kiemelkedően fontos a kóros fejlődésneurológiai kimenetelre gyakorolt hatását részletesen ismerni. Az **inraventrikularis haemorrhagia vizsgálat** kimutatta, hogy 5,5 éves életkorban különösen az extrém koraszülött populációban még az úgynevezett kis, azaz alacsony stádiumú agykamrai vérzések is kedvezőtlenül

befolyásolják a pszichomotoros teljesítményt. Koraszülöttek agyvérzése esetén a terhességi kor a kóros fejlődésneurológiai kimenetel független rizikófaktora. Feltehetően már minimális agyvérzések is befolyásolják az agy további fejlődését a gyulladással jelpályák aktiválásán keresztül a kamrához közel található subplate régióban. Az oligodendroglia prekurzoroknak és subplate neuronoknak jelentős szerepe van az idegsejtek migrációjában és a későbbi mielinizációban. A koponyaultrahang vizsgálat az agyvérzések kiterjedésének vizsgálatában és a kamra melletti fehérállomány érintettségének megítélésében limitált felbontású, ezért extrém koraszülöttek esetén nagy jelentősége lehet a MR-vizsgálatot megkönnyítő MR-kompatibilis inkubátornak.

Tudományos munkámat összefoglalva kijelenthető, hogy a neurofiziológiai vizsgálatoknak - aEEG és fVEP- jelentős szerepe van a koraszülött idegrendszeri kórképek követésében és a terápia kialakításában. Alkalmassak az agy aktuális funkciójának megítélésére. A képalkotó eljárások, elsősorban a koponya MR-vizsgálat a koraszülöttekben egyre inkább nélkülözhetetlen a pontos diagnózis felállításában. A vizsgálat folyamatának optimalizálása az extrém koraszülöttek számára a legelőnyösebb. A neurofiziológiai módszerek önmagukban, illetve a képalkotó eljárásokkal kombinálva alkalmassak a fejlődésneurológiai prognózis megbízható kialakítására, a kognitív fejlődés vizsgálatára és aktuális terápiás döntéshozatalra.

Köszönetnyilvánítás

Először is szeretném megköszönni két konzulensem Beke Anna és Katrin Klebermass folyamatos támogatását és az inspirációt, amellyel munkámat iránították. Köszönöm az alapos korrektúrát Harmath Ágnesnek. Külön köszönettel tartozom a vizsgálatokban résztvevő betegeknek és családjuknak, illetve Kovács Juditnak, aki az egészséges kontrollcsoport szervezésében segített. Nagy hálával tartozom szüleimnek és az egész családnak, akik mellett álltak a hosszú munka során. Nélkülük ez a dolgozat nem készülhetett volna el.

Tudományos Közlemények

A dolgozat témájában megjelent közlemények

1. Róna, Zs., Klebermass K, Cardona F, Czaba CD, Brugger PC, Weninger M, Pollak A, Prayer D, (2010) ***Comparison of neonatal MRI examinations with and without an MR-compatible incubator: Advantages in examination feasibility and clinical decision-making.*** European Journal of Paediatric Neurology, **14**(5): p. 410-417. IF: 1,994
2. Klebermass-Schrehof, K., Czaba C, Olischar M, Fuiko R, Waldhoer T, Róna Zs, Pollak A, Weninger M. (2012) ***Impact of low-grade intraventricular hemorrhage on long-term neurodevelopmental outcome in preterm infants.*** Child's Nervous System, **28**(12): p. 2085-2092. IF: 3,045
3. Klebermass-Schrehof, K., Róna Zs, Waldhör T, Czaba C, Beke A, Weninger M, Olischar M, (2012) ***Can neurophysiological assessment improve timing of intervention in posthaemorrhagic ventricular dilatation?*** Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition IF:1,542
4. Rago A. Honbolygo F. Róna Z. Beke A Csépe V (2014) **Effect of maturation of suprasegmental speech processing in full- and preterm infants: a mismatch negativity study,** Res. Dev Disabil,35(1): 192-202 IF:2,483

Egyéb közlemények

5. Müller K, Róna Zs, Farkas V (2005) ***Startle betegség serdülőkorú leánybetegen*** Gyermekgyógyászat (ISSN: 0017-5900) 56: (5) pp. 547-555.
6. Harmath Á; Hajdú J. Hauzmann E. Pete. B. Róna Zs. Papp Z. (2007) ***Experiences in the perinatal management of congenital diaphragmatic hernia during the last 15 years in a tertiary referral institute*** Fetal Diagnosis and Therapy (ISSN: 1015-3837) 22: pp. 209-216. IF: 0,844