

Perinatális stroke

Doktori tézisek

Dr. Vojcek Eszter

Semmelweis Egyetem

Rácz Károly Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Prof. Dr. Seri István, egyetemi tanár, az MTA tiszteletbeli tagja

Hivatalos bírálók: Prof. Dr. Ertl Tibor, egyetemi tanár
Dr. Beke Anna PhD, habilitált egyetemi docens

Szigorlati bizottság elnöke: Prof. Dr. Szabó András, egyetemi tanár, az MTA doktora

Szigorlati bizottság tagjai: Prof. Dr. Ert Tibor, egyetemi tanár
Dr. Tislér András PhD, egyetemi docens

Budapest

2023

1. Bevezetés

A perinatális stroke olyan heterogén neurológiai szindróma, mely különböző patomechanizmussal keletkezett agyi érsérülést követően az esetek többségében krónikus idegrendszeri károsodással jár. A bővülő klinikai, diagnosztikai és képalkotó eszköztár széleskörűbb használatával egyre gyakrabban diagnosztizálunk perinatális stroke-ot. A perinatális stroke az akut időszakban, újszülöttkorban felismerve lehet *perinatális artériás ischaemiás stroke (PAIS)*, *cerebrális sinus (vénás) trombózis (CSVT)*, vagy *perinatális vérzéses stroke (PVS)*. Végül, az újszülöttkor után diagnosztizált stroke-ot *feltételezetten perinatális eredetű stroke*-nak nevezzük. Ez utóbbi kórkép egy eseménytelen neonatológiai időszakot követően általában 4-8 hónapos kor között fokális neurológiai tünettől, például aszimmetrikus kézhasználattal jelentkezik.

A perinatális stroke jelentőségét és felismerésének fontosságát az is hangsúlyozza, hogy a legújabb adatok szerint a perinatális stroke incidenciája 1100 élveszületésből 1 esetre tehető (1:1100), így Magyarországon körülbelül 80 stroke-os újszülött születik évente.

A stroke-os újszülöttek 40%-a később tünetmentesen fejlődik. A többség hosszútávú neurológiai kimenetele azonban patológiás, és a károsodás spektrumába a cerebrál parézis, epilepszia, kognitív károsodás, magatartászavar, beszédzavar és/vagy érzékszervi károsodás tartozik. A perinatális stroke lokalizációjának és kiterjedtségének meghatározásával az adott beteg várható prognózisa pontosabban felbecsülhető, és a korai, célzott rehabilitáció jobb terápiás hatásfokkal kecsegtet.

Emellett a szülőknek adott kimenetelre vonatkozó információk is, feltételezések helyett tényekre támaszkodnak.

2. Célkitűzések

2.1. Akut perinatális stroke-kal született érett újszülöttek rizikótényezőinek és hosszútávú kimenetelének vizsgálata egy eset-sorozatban

2.1.1. Longitudinális vizsgálattal 2006 és 2017 között a perinatális stroke-kal született érett újszülöttek klinikai megjelenésének, képalkotó eredményeinek, és az akut perinatális stroke etiológiájának vizsgálata egy budapesti PIC III centrumban.

2.1.2. A stroke-os újszülöttek hosszútávú fejlődésneurológiai kimenetelének megítélése.

2.2. Az érintett agyterületek és a gyulladás/infekció szerepe artériás ischaemiás stroke-kal (PAIS) született érintett újszülöttek körében

2.2.1. Populációs szintű vizsgálattal a 2007 és 2017 között, a Közép-magyarországi régióban született érett, PAIS-sal diagnosztizált újszülöttek klinikai rizikótényezőinek, MR és EEG képalkotó eredményeinek és hosszútávú kimenetelének elemzése.

2.2.2. A stroke lokalizációjának MR képalkotással történő vizsgálata felhasználható-e a kóros neurológiai kimenetel előrejelzésében, és összefüggések keresése a klinikai rizikótényezők, az MR képalkotó eredmények, EEG eltérések és a hosszútávú fejlődésneurológiai kimenetel között.

2.3. Hosszútávú fejlődésneurológiai kimenetel érett újszülöttekben perinatális vérzéses stroke-kal (PVS)

2.3.1. Populációs-szintű vizsgálattal 2007 és 2017 között a PVS-sel született újszülöttek hosszútávú fejlődésneurológiai kimenetelének vizsgálata.

2.3.2. Összefüggések keresése a klinikai rizikótényezők, az érintett agyterületek és a hosszútávú fejlődésneurológiai kimenetel között.

2.4. Mortalitás és hosszútávú kimenetel veleszületett szívbetegséggel és akut perinatális stroke-kal diagnosztizált újszülöttekben

2.4.1. Populációs-szintű eset-kontrol vizsgálattal 28 későkoraszülött (≥ 35 hetes gesztációs korú) és érett újszülött klinikai rizikótényezőinek, képalkotó eredményeinek és hosszútávú kimenetelének összehasonlítása 56 *csak* szívbeteg és 56 *csak* stroke-os újszülött adataival. Azt vizsgáltuk, hogy a veleszületett szívbetegség és a stroke együttes jelenléte emeli-e a mortalitás rizikóját, és amennyiben igen, milyen rizikótényezők járulnak hozzá az emelkedett mortalitáshoz.

2.4.2. A hosszútávú fejlődésneurológiai kimenetel összehasonlítása volt az egyes csoportok között.

2.5. Perinatális stroke: Összefoglaló közlemény és vizsgálati irányelv

2.5.1. A perinatális stroke epidemiológiájának, képalkotó vizsgálatainak, klinikai tüneteinek, kezelési lehetőségeinek és hosszútávú kimenetelének a széleskörű áttekintése.

2.5.2. Az akut perinatális stroke vizsgálatáról és kezeléséről egy javasolt irányelv készítése.

2.6. A perinatális stroke közép-magyarországi előfordulása populációs szintű vizsgálattal

2.6.1. A külföldi szakirodalomban megjelenített eredmények magyar nyelvű ismertetése.

2.6.2. Az eddig nem vizsgált csoportok (CSVT, intrauterin stroke) vizsgálata.

3. Módszerek

3.1. Betegbevonás

A Közép-magyarországi régióban 2007 és 2017 között 314400 újszülött született. A Semmelweis Egyetem Orvosi Képző Klinikáján a Neuroradiológiai Tanszéken a vizsgált időszakban összesen 1400 késő-koraszülöttnél (>32-36. gesztációs hét) és érett újszülöttnél készült koponya MR vizsgálat neurológiai tünetek miatt 28 napos kor előtt. Kizártuk a kernicterus-szal, encephalitis-szel, az asphyxia vagy szisztémás hipotenzió következtében kialakult határzóna sérülésekkel, tumorról, vagy bántalmazásból származó vérzéssel született, valamint a genetikai szindrómákkal vagy mitokondriális betegséggel született újszülötteket. A vérzéses stroke-októl elkülönítettük az epidurális, szubdurális és az agyi parenchymára nem áttérjedő intraventriculáris vérzéssel diagnosztizált betegeket. Végül, a betegpopuláció homogenitása céljából csupán az érett vagy késő koraszülötteket vontuk be a vizsgálatba. A populáció a vérzéses stroke-nál a ≥ 36 . gesztációs hétre születettekből, a szívbetegség és stroke esetén a ≥ 35 . gesztációs hétre születettekből állt.

Az etikai engedélyt a vizsgálatok kivitelezéséhez az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatás-Értékelési Bizottsága adta (ügyiratszám: 19934-4/2018/EKU).

3.2. MR képalkotás

Mivel a stroke pontos lokalizációjának és kiterjedésének meghatározása céljából MR képalkotó használata nélkülözhetetlen, csak azon újszülötteket vontuk be a vizsgálatba, akiknél MR képalkotóval igazolódott a perinatális stroke. A vizsgálati protokoll a diffúzió-súlyozott képalkotást, a konvencionális T1- és T2-súlyozott képalkotást, a T2*- , és a susceptibilitás súlyozott képet tartalmazta. Amennyiben szükséges volt, a felvételeket MR spektroszkópiával illetve MR angiográfiával egészítettük ki.

A stroke által érintett agyterületeket Govaert és mtsai által használt osztályozás szerint osztottuk fel, így az artériás ischaemiás stroke-okat az egyes artériák által ellátott agyterületek szerint, míg a vérzéses stroke-okat az egyes lebenyek szerint csoportosítottuk. Tekintettel arra, hogy a capsula interna hátsó szárának érintettsége emelheti a későbbi cerebrál parézis kialakulásának rizikóját, a diffúzió-súlyozott felvételeken külön vizsgáltuk a capsula interna hátsó szárának az érintettségét. Továbbá, külön csoportosítottuk a thalamus és/vagy basalis ganglionok érintettségét is. Ezért, az MR képeket a T1-, T2* és diffúzió-súlyozott felvételeken ismételten megvizsgáltuk. A stroke volumenének pontos meghatározása céljából a T2* felvételeken MR szeletenként körberajzoltuk a vérzéses stroke-ot (MRIcon program 3D képrajzoló) és a stroke által érintett területek nagyságát az MRIcon program segítségével mértük fel. Végül, a supratentoriális agytérfogat volumenének az arányában kicsi (<5%), közepes (5-10%) és nagy (>10%) stroke-okra osztottuk az elváltozásokat. A szívbeteg stroke-os újszülötteknél az alacsony elemszám miatt csupán két csoportot képeztünk: a

<3cm stroke átmérőnél kicsi, míg ≥ 3 cm stroke-oknál nagy stroke-okat különböztettünk meg.

3.3. Klinikai adatok

Az alábbi perinatális és klinikai adatokat gyűjtöttük össze retrospektív módszerekkel: gesztációs kor, születési súly, nem, születési mód, magzati distressz megszületéskor, Apgar pontok, görcs jelenléte, hypoglycaemia (vércukor <2,6 mmol/L), reszuscitáció és/vagy gépi lélegeztetés szükségessége és/vagy cardiovascularis támogatási igény, izomtónus vagy tudatállapot változások (irritabilitás/letargia), illetve egyéb neurológiai tünetek jelenléte. Rögzítettük a terhességi rizikótényezőket, mint például a gesztációs diabetes mellitust, preeclampsziát, és a placenta abrupciót. Továbbá, vizsgáltuk a lehetséges születési sérülések szerepét (vákuum-asszisztált szülés, elhúzódo kitolás vagy vállleakadás eseteiben). Végül összegyűjtöttük a prothrombotikus és/vagy a vérzékenységi vizsgálatok eredményeit, illetve a szívultrahangon és az EEG-n látott eltéréseket.

3.4. Hosszútávú utánkövetés

Az összes perinatális stroke-kal diagnosztizált újszülöttnak 2018-ban fejlődésneurológiai utánkövetést ajánlottunk. A normál kimenetelt a kóros tünetektől mentes gyermekeknél állapítottuk meg. Kóros kimenetelt akkor diagnosztizáltunk, ha a gyermeknél cerebrál parézis, finommotoros eltérés, kognitív károsodás, magatartászavar, epilepszia, beszédfejlődési elmaradás, látászavar és/vagy halláskárosodás alakult ki. Három éves kor alatt a Brunet-Lézine tesztet vagy Bayley-II vizsgálatot, míg 3 év felett a Stanford-Binet intelligenciatesztet alkalmaztuk. Hosszútávú utánkövetésnek a 18 hónapos kor és a 10 éves kor közötti utánkövetést tekintettük. Az esetek 90%-

ában valósult meg a fejlődésneurológiai utánkövetés median 60 hónapos korban [IQR: 35-88].

3.5. Statisztikai elemzés

A vizsgált beteganyag deskriptív statisztikai elemzésénél először a betegek elemszámát és százalékos arányát adtuk meg, majd átlagot és szórást, vagy mediant és interquartilist számoltunk. Az egyes stroke típusok és a klinikai tünetek, illetve hosszútávú fejlődésneurológiai kimenetek kapcsolatát Fisher exact teszttel hasonlítottuk össze. Egyváltozós logisztikus regresszióval kerestünk összefüggést a klinikai rizikótényezők és a hosszútávú fejlődésneurológiai kimenetek között. Többváltozós logisztikus regresszióval vizsgáltuk az egyes agyterületek és a hosszútávú fejlődésneurológiai kimenetek közti kapcsolatot, úgy, hogy az egyváltozós logisztikus regresszióban szignifikáns összefüggést mutató paraméterekre is adjusztáltunk. Többváltozós logisztikus regresszióval vizsgáltuk a szívbetegség és stroke mortalitásra gyakorolt hatását is. Minden statisztikai teszt kétoldali volt, ahol a $p < 0,05$ értéket tekintettük szignifikánsnak. A számításokhoz az IBM SPSS Statistica (25-ös verzió, IBM Corp. Armonk, NY, USA) programját használtuk.

4. Eredmények

A vizsgált periódusban a közép-magyarországi régióban 225 újszülöttnél tudtuk véglegesíteni a perinatális stroke diagnózisát. A kizárási kritériumok után PAIS-sal 79 beteget, PVS-sel 55 beteget, és CSVT-vel 28 beteget vontunk be a vizsgálatba. Így a PAIS incidenciája 1 esetre tehető 3800 élveszületésből (1:3800), a PVS incidenciája 1 újszülöttre tehető 5300 élveszületésből (1:5300), a CSVT pedig 1 betegre

tehető 11000 élveszületésből (1:11000). Ez az incidencia megegyezik a nemzetközi szakirodalomban említettel.

4.1. Akut perinatális stroke-kal született érett újszülöttek rizikótényezőinek és hosszútávú kimenetelének a vizsgálata egy eset-sorozatban

Ebben az összesen 18 beteget tartalmazó eset-sorozatban megállapítottuk, hogy a stroke-os újszülöttek jó általános állapotban, normál Apgar pontokkal (9 ± 1) születtek. A leggyakoribb prezentációs tünet a görcs (77%) volt. A lehetséges rizikótényezők az alábbiak voltak: trombophilia (4/18), infekció (4/18), agyi vasculopathia (2/18), enyhe asphyxia (2/18) és pre-eclampsia (2/18). Korai rehabilitációval normál fejlődést lehetett elérni a gyerekek túlnyomó részében, egyértelmű kóros kimenetele az intrauterin stroke-nak volt.

4.2. Az érintett agyterületek és a gyulladás/infekció szerepe artériás ischaemiás stroke-kal (PAIS) született érintett újszülöttek körében

Hasonlóan a nemzetközi szakirodalomban talált eredményekhez, PAIS esetén a mi beteganyagunkban is a fiúknál volt gyakoribb a stroke (58%). A rizikótényezők közül az infekciónak/gyulladásnak (>10 mg/L CRP) (19%) és a kongenitális vitiumnak (15%) volt később prognosztikai szerepe. Továbbá, az első klinikai felvétel idején észlelt a görcs hosszútávon az epilepsziával mutatott összefüggést. A betegpopuláció adatait az 1. sz. táblázatban foglaltuk össze.

1.sz. táblázat: Klinikai adatok, anyai és újszülöttkori rizikótényezők és klinikai tünetek perinatális artériás ischaemiás stroke esetén. Feltüntettük az abszolút számokat és

százalékos megoszlásukat, az átlagot és a szórást (SD), illetve a medián értékeket és interquartilis tartományokat [IQR].

Klinikai adatok, rizikó tényezők és klinikai tünetek	Betegek perinatális vérzéses stroke-kal, n=79
Születési kor [hét], <i>átlag (SD)</i>	38.8 (1.4)
Születési súly [g], <i>átlag (SD)</i>	3312 (592)
Fiú nem, <i>n (%)</i>	50 (58)
Apgar pontok 1 perc, <i>átlag (SD)</i>	7 (3)
Apgar pontok 5 perc, <i>átlag (SD)</i>	9 (2)
Gesztációs diabetes, <i>n (%)</i>	8 (11)
Preeclampsia, <i>n (%)</i>	13 (16)
Abruptio placentae, <i>n (%)</i>	17 (22)
Császármetszés, <i>n (%)</i>	42 (53)
5 perces Apgar pontok <7, <i>n (%)</i>	9 (11)
Veleszületett szívbetegség, <i>n (%)</i>	12 (15)
Agyi vasculopathia, <i>n (%)</i>	9 (11)
Infekció/Gyulladás, <i>n (%)</i>	15 (19)
CRP értéke infekció/gyulladás esetén, <i>median [IQR]</i>	36 [13.5, 85.5]
Klinikai görcs, <i>n (%)</i>	59 (75)
Posztnatális nap görcs idején, <i>median [IQR]</i>	2 [1,3]
Hipoglikémia‡, <i>n (%)</i>	20 (25)
Irritabilitás/letargia, <i>n (%)</i>	10 (13)
Izomtonus abnormalitás, <i>n (%)</i>	13 (16)
Légzési distressz, <i>n (%)</i>	29 (37)
Komplex újraélesztés, <i>n (%)</i>	7 (9)

‡ Hipoglikémia definíció szerint <2.6 mmol/L vércukor érték esetén

CRP: C-reaktív protein

A PAIS leggyakoribb tünete a görcs volt (75%), mely az extrauterin élet első 2 napjában jelentkezett leggyakrabban.

Gyakori volt még a légzészavar (37%) és a hypoglycaemia (25%).

A leggyakrabban érintett agyterületek az artéria cerebri media fő-ág területének a stroke-ja (20%), illetve az artéria cerebri media elülső- (22%) és hátsó-ág (19%) területének a stroke-ja volt. A capsula interna hátsó szárának az érintettségét pedig 28 (35%) esetben találtuk.

A PAIS-sal diagnosztizált újszülöttek 43%-ának tünetmentes volt a hosszútávú kimenetele. Cerebrál parézis 29%-ban, beszédzavar 23%-ban, magatartászavar 21%-ban, kognitív károsodás 17%-ban, és epilepszia 13%-ban volt diagnosztizálható.

Az érintett agyterületek és a hosszútávú kimenetel közti összefüggést többváltozós logisztikus regresszióval vizsgálva azt találtuk, hogy az artéria cerebri media fő ága területének stroke-ja az összes kóros kimenetel rizikóját (OR: 9,1, 95% CI: 1,7-48,0) és különösképpen a későbbi cerebrál parézis kialakulásának a rizikóját növelte meg (OR: 55,9, 95% CI: 7,8-399,2). A corticospinalis traktusnak az érintettsége, kiterjedt stroke nélkül is emelte a későbbi motoros károsodás rizikóját (OR 13,5, 95% CI: 2,4-76,3). A többszörös stroke a későbbi epilepszia (OR: 9,5, 95% CI: 1,0-88,9) és a magatartászavar (OR: 4,4, 95% CI: 1,1-17,5) rizikóját emelte, míg az infekció/gyulladás a későbbi cerebrál parézis (OR: 9,8, 95% CI: 1,4-66,9), kognitív károsodás (OR: 9,2, 95% CI: 1,8-47,8) és az epilepszia (OR: 10,3, 95% CI: 1,6-67,9) rizikóját növelte.

4.3. Hosszútávú fejlődésneurológiai kimenetel érett újszülöttekben perinatális vérzéses stroke-kal (PVS)

Perinatális vérzéses stroke vezető tünete szintén a klinikai görcs (62%) és a légzészavar volt (36%) (2. sz. táblázat).

2.sz. táblázat: Klinikai adatok, anyai és újszülöttkori rizikótényezők és klinikai tünetek perinatális vérzéses stroke esetén. Abszolút számokat és százalékos megoszlásukat, az átlagot és a szórást (SD) tüntettük fel, illetve a medián értékeket és interkvartilis tartományokat [IQR].

Klinikai adatok, rizikótényezők és klinikai tünetek	Betegek perinatális vérzéses stroke-kal, n=55
Születési kor [hét], <i>átlag (SD)</i>	38.5 (1.6)
Születési súly [g], <i>átlag (SD)</i>	3317 (549)
Fiú nem, <i>n (%)</i>	34 (62)
Apgar pontok 1 perc, <i>átlag (SD)</i>	8 (2)
Apgar pontok 5 perc, <i>átlag (SD)</i>	9 (1)
Császármetszés, <i>n (%)</i>	17 (31)
Veleszületett szívbetegség, <i>n (%)</i>	5 (9)
Agyi vasculopathia, <i>n (%)</i>	6 (11)
Infekció/Gyulladás, <i>n (%)</i>	11 (20)
CRP értéke infekció/gyulladás esetén, <i>median [IQR]</i>	36 [13.5, 85.5]
Klinikai görcs, <i>n (%)</i>	34 (62)
Posztnatális nap görcs idején, <i>median [IQR]</i>	2 [1,3]
Hipoglikémia‡, <i>n (%)</i>	10 (18)
Irritabilitás/letargia, <i>n (%)</i>	8 (15)
Izomtónus abnormalitás, <i>n (%)</i>	8 (15)
Légzési distressz, <i>n (%)</i>	20 (36)
Komplex újraélesztés, <i>n (%)</i>	4 (7)

‡ Hipoglikémia definíció szerint <2.6 mmol/L vércukor érték esetén

CRP: C-reaktív protein

Az agylebenyek egyforma gyakorisággal voltak érintettek: a frontális és a temporális lebeny 24%-24%-ban, míg a parietális és az occipitális lebeny 18-18%-ban. A basalis ganglionok és/vagy a thalamus érintettségét 22%-ban találtuk. Nyolc betegnél (15%) alakult ki később hydrocephalus. A leggyakrabban kis kiterjedésű

volt a stroke (62%), míg közepes és nagy kiterjedésű stroke az esetek 27%- és 11%-ában fordult elő.

Az újszülöttek 40%-ának tünetmentes volt a hosszútávú kimenetele. Cerebrál parézist jóval ritkábban, találtunk PVS-ban mint PAIS-ban (16% vs. 29%), ugyanakkor a paretikus gyerekek háromnegyedénél diagnosztizáltunk tetraparézist, a cerebrál parézis egyik legsúlyosabb formáját. A kóros kimenetek közül gyakori volt még a magatartászavar (24%), az epilepszia (22%), a beszédzavar (18%) és a kognitív károsodás (14%).

Az érintett agyterületek és a hosszútávú kimenetel közti összefüggést többváltozós logisztikus regresszióval vizsgálva azt találtuk, hogy a parietális lebeny stroke-ja növelte a cerebrál parézis (OR:6,7 95% CI:1,1-41,4) és a kognitív károsodás (OR: 23,6 95% CI: 2,9-194,9) rizikóját, míg a thalamus és/vagy basalis ganglionok érintettsége a későbbi epilepszia (OR: 7,0 95% CI:1,3-37,7) kialakulásával állt összefüggésben. Az első klinikai felvétel idején diagnosztizált görcs szintén növelte a későbbi epilepszia kialakulásának rizikóját (OR: 8.8 95% CI: 1.0-81.7). Azoknak a betegeknek, akiknek a vérzéses stroke-ja több lebenyt érintett, igen rossz kimenetelük volt. Érdekesség viszont, hogy a frontális lebenyt érintő vérzéses stroke-nál a vizsgált kóros kimenetek ritkábban fordultak elő: cerebrál parézis, epilepszia vagy kognitív károsodás egy esetben sem fordult elő. Fontos hangsúlyozni, hogy ezen gyerekek kétharmada már iskoláskorú volt az utolsó fejlődésneurológiai vizsgálat idején, amikor ezek a neurológiai eltérések már biztonsággal megítélhetőek. Mivel a frontális lebeny a magatartást és a kogníciót egy magasabb komplexitási szinten szabályozza (problémamegoldás, impulzuskontroll és szociális interakciók), ezért ennek a területnek a károsodása valószínűleg csupán egy atipikus fejlődési mintázatban nyilvánul

meg, de nem eredményez könnyen felismerhető kognitív károsodást.

4.4. Mortalitás és hosszútávú kimenetel veleszületett szívbetegséggel és akut perinatális stroke-kal diagnosztizált újszülöttekben

A *veleszületett szívbetegséggel és perinatális stroke-kal* (Vizsgálati csoport) diagnosztizált újszülöttek körében jóval magasabb mortalitást (25%) találtunk, mint a csak szívbeteg (5%) és csak stroke-os (2%, $p=0.001$) betegek körében. A kóros kimenetel gyakoribb volt a Vizsgálati csoportban (53%) és a csak stroke-os (52%, $p=0.03$) újszülöttek körében. Az alábbi paraméterek frekvenciájában találtunk különbséget a három csoport között: Apgar pontok, császármetszés, gesztációs kor, szívsebészeti beavatkozás és többes terhességek száma. Többváltozós logisztikus regresszióval vizsgálva, a talált különbségekre is korrigálva, a Vizsgálati csoportban a mortalitás még mindig szignifikánsan nagyobb volt, mint a csak szívbeteg újszülöttek körében (OR: 6.5 95% CI: 1.1-39.4) (3. sz. táblázat).

3.sz. táblázat: Az adjusztált többváltozós logisztikus regresszió eredménye a mortalitás esélyének előrejelzésében. A csak szívbeteg újszülöttek csoportját választottuk referencia csoportnak.

	Korrigált	
	OR (95% CI)	P érték
Csak szívbeteg betegek	NA	0.1
Csak stroke-os betegek	3.1 (0.2-42.3)	0.4
Vizsgálati csoport	6.5 (1.1-39.4)	0.04*
Hüvelyi szülés	0.3 (0.06-1.6)	0.2

Gesztációs kor	1.4 (0.8-2.5)	0.3
Többes terhesség	1.6 (0.08-33.1)	0.8
Apgar 1	1.1 (0.7-1.8)	0.7
Szívsebészeti beavatkozások	8.1 (0.9-73.5)	0.06

OR: esélyhányados, CI: konfidencia intervallum, NE: nem értelmezhető, * $p < 0.05$

4.5. Perinatális stroke: Vizsgálati irányelv

Az akut perinatális stroke észleléséről, diagnózisáról, kivizsgálásának menetéről és terápiájáról egy algoritmust készítettünk, melyet az 1. sz. ábrán foglaltunk össze.

1. sz. ábra: Javasolt vizsgálati irányelv az akut perinatális stroke-hoz

Újszülött fokális / generalizált
görcsrel /Encephalopathiával
/egyéb neurológiai tünetekkel
(irritabilitás/lethargia/apnoea)

Differenciáldiagnosztika:
anyagcserebetegségek,
hypoglicaemia, sav-bázis
eltérések, laktát,
ammóniaemelkedés, elektrolit
zavarok, infekció / meningitis

Elsődleges képalkotó: koponya MRI (DWI, ADC, SWI
és/vagygrádiens-echo +T1/T2 súlyozott kép.)
Megfontolandó: MR spektroszkópia/ MR angiographia.

Ha az MR nem elérhető:*ultrahang*

További vizsgálatok: EEG (poligráfias, ha nem elérhető: amplitúdó-
integrált), echocardiographia, vérzéses stroke-nál coagulogram, placenta
vizsgálata (ha elérhető), lumbál punkció (amennyiben indokolt), 3
hónappal a stroke után: prothrombotikus/ alvadási zavarok szűrése

Terápia: légzésdepresszió esetén invazív/noninvazív
lélegeztetés, hypotensio esetén vazopresszor/inotrop
gyógyszerek, görcsgátlás (Phenobarbital /Levetiractam),
hypoglicaemia/ infekció/elektrolit eltérések korrekciója.
Többszörös ischaemiás stroke / sinus thrombosis esetén
heparin / LMWH 6 hét-3 hónapig. Vérzéses stroke
esetén: K vitamin adása, friss fagyasztott plazma, illetve
igazolt alacsony véralvadási faktorok esetén
faktorpótlás, sebészi beavatkozás / shunt beültetés,ha
szükséges

Utánkövetés és rehabilitáció: stroke után fejlődésneurológiai
kivizsgálás, 1 éves kor alatt 3 havonta, serdülőkorig legalább évente
fejlődésneurológiai vizsgálat. Elmaradásoknak megfelelő rehabilitáció és
fejlesztés.

4.6. A perinatális stroke közép-magyarországi előfordulása populációs szintű vizsgálattal

CSVT esetén rossz kimenetelt találtunk. A betegek 18%-a még újszülött korban elhunyt, és a túlélők közül is – akiknek *legalább* 18 hónapig tartott az utánkövetése – 70%-uk kórosan fejlődött. Az esetek háromnegyedében többszörös sinoidális érintettséget találtunk, mely a vénás visszaáramlás akadályozása révén jelentősen ronthatja az egész agyi keringést. *Intrauterin stroke-ot* 20 betegnél találtunk. Az ő esetükben is magasabb arányú kóros kimenetelt észleltünk (67%).

5. Következtetések

Kutatásunkkal Magyarországon először végeztünk populációs szintű vizsgálatot a perinatális stroke-kal született újszülöttek hosszútávú fejlődésneurológiai kimeneteléről, és kerestünk összefüggéseket a klinikai rizikótényezők és képalkotó vizsgálatok, valamint a kimenetel kapcsolataiban.

Kutatásunk során megállapítottuk, hogy a perinatális stroke közép-magyarországi előfordulási gyakorisága megegyezik a szakirodalom által említettel. Perinatális artériás ischaemiás stroke 3800 élveszületésből 1 esetben, perinatális vérzéses stroke 5300 élveszületésből 1 újszülöttnél fordult elő, míg a cerebrális sinus trombózis 11000 élveszületésből 1 betegnél volt diagnosztizálható.

Fontos kiemelni, hogy a perinatális stroke-kal diagnosztizált újszülöttek 40%-a normális fejlődésneurológiai ütemet

mutatott. A kóros kimenetel spektrumába a cerebrál parézis, a kognitív károsodás, az epilepszia, a beszédzavarok és/vagy magatartászavarok, illetve érzékszervi zavarok tartoznak.

Vizsgálatainkkal megállapítottuk, hogy a stroke által érintett agyterületek és a klinikai rizikótényezők meghatározóak a kimenetel szempontjából. Ezáltal a fejlődésneurológiai eltéréseknek az érintett agyterületek sérüléséhez igazodó korai rehabilitációja jobb terápiás hatásokkal kecsegtet.

A kóros kimenetel rizikóját *PAIS* esetén az artéria cerebri media fő ága területének stroke-ja, a többszörös stroke, a traktus corticospinalis érintettsége, és a fertőzés/gyulladás emelte. *PVS* esetén a parietális lebeny stroke-ja, a thalamus és/vagy basalis ganglionok területének a stroke-ja, a többszörös stroke és az első klinikai felvétel idején dokumentált görcs állt összefüggésben a kedvezőtlen kimenetellel. Végül, *CSV*-ben, *in-utero stroke* esetén és *veleszületett szívbeteg és stroke-os újszülöttek* körében gyakrabban találtunk kedvezőtlen fejlődésneurológiai kimenetelt, illetve a *szívbeteg és stroke-os újszülöttek* körében szignifikánsan magasabb volt a mortalitás is. Az akut perinatális stroke kivizsgálásának menetéről és terápiájáról egy javasolt irányelvet készítettünk, mely segítheti Magyarországon a perinatális stroke-kal született újszülöttek diagnózisának felállítását és standardizálhatja ezen betegek kivizsgálását és ellátását. A javasolt irányelvet célszerű minden esetben az adott beteg körülményeihez és tüneteikhez igazítani. További céljaink között szerepel egy országos stroke regiszter létrehozása, mely segítségével remélhetőleg egységesebben tudjuk a perinatális stroke-kal diagnosztizált újszülötteket ellátni és utánkövetni.

Összegezve, a perinatális stroke lokalizációjának és kiterjedtségének meghatározásával a prognosztikában és a

korai fejlesztésben javíthatunk a stroke-os újszülöttek hosszútávú életminőségén.

6. Saját publikációk jegyzéke

6.1. A doktori értekezés témájához kapcsolódó közlemények:

1. **Vojcek E**, Gyarmathy VA, Graf R, Laszlo AM, Ablonczy L, Prodan Zs, Seri I: Mortality and long-term outcome of neonates with congenital heart disease and acute perinatal stroke: a population-based case-control study. *Cong Heart Dis*, 2022; 17 (4), 447-461. **IF=2,419**
2. **Vojcek E**, Seri I. Perinatalis stroke: Vizsgálati irányelv. *Orv Hetil.*, 2022; 163 (24), 952-960. **IF=0,707**
3. **Vojcek E**, Graf R, Laszlo AM, Gyebnar Gy, Seri I. Long-term neurodevelopmental outcome of term neonates with perinatal hemorrhagic stroke: a population-based study. *Dev Med & Child Neurol.*, 2022; 64 (8), 971-978. **IF=4,864**
4. **Vojcek E**, Jermendy A, Laszlo AM, Graf R, Rudas G, Berenyi M, Seri I. The role of brain territorial involvement and infection/inflammation in the long-term outcome of neonatal arterial ischemic stroke: a population-based cohort study. *Early Hum Dev.*, 2021; Jul;158:105393. **IF: 2,699**
5. **Vojcek E**, Csécsei M, Flach E, Ruda G, Gráf R, Princzkel E. [Perinatal stroke - from symptoms to follow-up]. *Ideggyogy Sz.*, 2018; 71(3-04): p. 127-136. **IF: 0,1**
6. **Vojcek E**, Seri I: A perinatális stroke közép-magyarországi előfordulása populációs szintű

vizsgálattal. Gyermekgyógyászat, 2022; 73 (6): 452-458.
IF: 0

6.2. A doktori értekezés témájához nem kapcsolódó közlemények:

- 1. Vojcek E**, Keszthelyi TM, Jávorszky E, Balogh L, Tory K: EPG5 c.1007A>G mutation in a sibling pair with rapidly progressing Vici syndrome. Ann Hum Genet 2020; 84 (4): 80-86. **IF: 1,67**
- 2. Vojcek E**, Katona A, Nagy D, Rácz K, Túri S, Katona M: A koronária fisztuláról egy érdekes esetünk kapcsán. Gyermekgyógyászat 2012; 63 (5) 273-276.o.
- 3. Vojcek E**, Baráth Á, Sztriha L, Túri S, Karg E: Kreatinhiány - a mentális retardáció lehetséges oka. LAM 2011; 21 (3) 207-211.o.
- 4. Vojcek E**, Vojcek L, Kóhalmi L: A globalizáció egészségügyi vonatkozásai, Magyar Bioetikai Szemle, 2008; 14 (2) 53-63.o.
- 5. Vojcek E**, Kéri S: Magyarország a határon túl. Gazdaság és társadalom 2004; (1) 61-68.o.