

A konvencionális proton MR spektroszkópia prediktív szerepe újszülöttkori hypoxiás-ischaemiás encephalopathiában

Doktori tézisek

Bognárné dr. Barta Hajnalka

Semmelweis Egyetem
Rácz Károly Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Szabó Miklós, habilitált egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Prof. Dr. Karlinger Kinga, egyetemi tanár
Dr. Tálosi Gyula, habilitált egyetemi docens

Komplex vizsgabizottság elnöke:

Prof. Dr. Rosivall László, MTA doktora, emeritus professzor

Komplex vizsgabizottsági tagok:

Prof. Dr. Vásárhelyi Barna, MTA doktora

Prof. Dr. Fogarasi András, MTA doktora

Dr. Szabó László, habilitált egyetemi docens

Budapest
2021

Bevezetés

A perinatalis asphyxia (PA) és következményes hypoxiás-ischaemiás encephalopathia (HIE) az újszülöttek súlyos és többnyire kiszámíthatatlanul jelentkező állapota. A HIE a gazdaságilag fejlett országokban az újszülöttek 1,5%-ét érinti, világszerte pedig 0,7 millió újszülött halálát, és további több millió gyermek maradandó idegrendszeri károsodását okozza évente. Míg az enyhe HIE az esetek túlnyomó többségében maradványtünet nélkül gyógyul, a középsúlyos-súlyos HIE-vel érintett újszülöttek 10-15%-a meghal, a perinatalis időszakot túlélő gyerekek 10-15%-ánál alakul ki cerebralis paresis, és további 40-50%-nál jelentkeznek különböző érzékszervi, pszichomotoros és mentális károsodás. Jelenleg az egyetlen bizonyítottan hatásos és világszerte elfogadott neuroprotektív kezelés az első 6 életórán belül megkezdett terápiás hypothermia (TH), mely 19%-kal csökkenti a halál és a maradandó idegrendszeri károsodás kombinált rizikóját. A hűtött újszülöttek körülbelül felében azonban a kezelés ellenére is kedvezőtlen fejlődésneurológiai kimenetel várható, mely további, kiegészítő vagy alternatív neuroprotektív kezeléseket tesz szükségessé. Az elmúlt évek klinikai vizsgálatai számos, potenciálisan neuroprotektív terápia hatásosságát vetették fel, úgy mint a melatonin, eritropoetin vagy xenon, azonban ezen intervenciók kulcsa továbbra is a korai, egy specifikus időablakban történő bevezetésük. Ezek alapján a várható fejlődésneurológiai kimenetel korai és pontos előrejelzése kulcsfontosságú, a HIE-vel érintett újszülöttek rizikóbecslése és a jövőbeli összetett neuroprotektív kezelések kandidátusainak kijelölése érdekében.

Az agyi proton mágneses rezonancia spektroszkópia (H-MRS) ígéretes eszköz a várható prognózis megállapításához, a H-MRS-sel mért metabolit arányok prediktív értékét számos kutatás és meta-analízis alátámasztja. A H-MRS predikció céljából történő,

széleskörű klinikai alkalmazása előtt azonban a regisztrálás és értékelés számos aspektusának optimalizálása szükséges. Először is, a használt *post-processing* technikák és speciális jelerősítő berendezések használatát illetően nincs konszenzus, így ezek széleskörű alkalmazása nehézségekbe ütközik. Másodszor, bár korábbi vizsgálatok alapján a H-MRS prediktív ereje nem azonos a 1-4. és 7-14. életnapok között mérve, azonban a H-MRS prediktív értékének pontos változásai az első élethetek során továbbra sem kerültek feltérképezésre. Harmadszor pedig, bár az agyi metabolitok fiziológiás, az intrauterin és perinatalis korban zajló változásait számos kutatás leírta, középsúlyos-súlyos HIE-s újszülöttekben nem ismert a metabolit arányok összefüggése a gesztációs korrall és postnatalis életkorrall.

A cerebralis paresis (CP) a gyermekkor leggyakoribb permanens, a mozgást és testtartást érintő károsodása, mely különböző fokú mozgáskorlátozottságot okoz, emellett gyakran társul hozzá epilepszia, illetve érzékelési, kognitív vagy magatartási zavar. A CP a középsúlyos-súlyos HIE-t túlélő gyerekek legsúlyosabb szövödménye, ezen felül számos egyéb intrauterin, neonatalis és postneonatalis állapottal áll összefüggésben, úgy mint a koraszülöttség, neonatalis stroke vagy központi idegrendszeri infekciók. A CP kezelésére a mai napig nem áll rendelkezésre definitív terápia, így a szoros utánkövetés és interdiszciplináris gondozás kulcsfontosságú az érintett gyermekek életminőségének javítása érdekében. Ehhez elengedhetetlen a CP rizikófaktorok, a klinikai megjelenési formák és a súlyosság regionális prevalencia adatainak ismerete, mely kihangsúlyozza egy átfogó, magyarországi CP regiszter szükségességét, a CP előfordulásának monitorizálása és a gondozás optimalizálása céljából.

Célkitűzések

Doktori értekezésem fő célkitűzése a konvencionálisan regisztrált agyi H-MRS optimalizációja a középsúlyos-súlyos HIE-vel érintett újszülöttek fejlődésneurológiai kimenetelének előrejelzésében, valamint a PA/HIE-t követően kialakult CP prevalenciájának, klinikai megjelenésének és súlyosságának vizsgálata. A kutatásom során a következő kérdésekre kerestem a választ:

1. A korai, konvencionális agyi H-MRS prediktív értéke újszülöttkori HIE-ben

- a. Alkalmas-e a korai (az újszülöttek első 96 életórája során mért), konvencionális agyi H-MRS a HIE fejlődésneurológiai kimenetelének előrejelzésére?
- b. Mely agyi H-MRS-sel mért metabolit arányok mutatják a legszorosabb összefüggést a kimenetellel?
- c. Hogyan korrelálnak ezen metabolit arányok a postnatalis életkorral az első 96 életóra során?
- d. Milyen az életkortól független metabolit arányok prediktív értéke, szenzitivitása és specificitása?

2. Optimális életkor az agyi H-MRS vizsgálathoz a HIE kimenetelének előrejelzésére

- a. Hogyan változik az agyi H-MRS prediktív értéke a HIE-vel érintett újszülöttek első két élethete során?
- b. Mely agyi H-MRS metabolit arányok alkalmasak a kimenetel előrejelzésére végig az első 14 életnap során, függetlenül az életkortól?
- c. Mely életkorban a legmagasabb a H-MRS prediktív ereje?

3. Az agyi H-MRS metabolit arányok dinamikus változásai újszülöttkori HIE-ben

- a. Hogyan befolyásolja a gesztációs kor és a postnatalis életkor az agyi H-MRS-sel mért metabolit arányokat a HIE-vel érintett újszülöttek első 14 életnapja során?
- b. Milyen a metabolit arányok, valamint a gesztációs kor és postnatalis életkor összefüggése az egyes súlyossági csoportokban?

4. Az újszülöttkori HIE-t követően kialakult CP prevalenciája és klinikai megjelenése

- a. Mi az egyes CP rizikófaktorok, különösen a PA/HIE előfordulása a Semmelweis Egyetem klinikáin CP-vel kezelt gyerekek körében?
- b. Milyen klinikai megjelenés és súlyosság figyelhető meg a PA/HIE talaján kialakult CP-s gyerekek körében?
- c. Megegyeznek-e az észlelt rizikófaktor és klinikai megjelenés prevalencia adatok az ismert hazai és nemzetközi adatokkal?

Módszerek

- *Az agyi H-MRS prediktív értékének optimalizálása*

Vizsgálatainkba azokat az érett újszülötteket vontuk be, akiknél igazolódott a középsúlyos-súlyos HIE, valamint protokolláris TH-ban részesültek a Semmelweis Egyetem 1. sz. Gyermekgyógyászati Klinikájának Perinatalis Intenzív Centrumán, a *Total Body Hypothermia for Neonatal Encephalopathy* (TOBY) kritériumai alapján. A további elemzésből kizártuk azokat az újszülötteket, akiknél más állapot is igazolódott az encephalopathia hátterében (pl. stroke, intracranialis haemorrhagia, congenitalis malformatio vagy anyagcserebetegség). Az etikai engedélyt az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága adta (11790-2/2016/EKU ügyiratszám).

Betegpopuláció

1. A korai, konvencionális agyi H-MRS prediktív értéke

Vizsgálatunkba 51 hűtött, 2006-2010 között született HIE-s újszülöttet vontunk be, akiknek az első 96 életóra során készült agyi H-MRS vizsgálata, valamint rendelkeztek fejlődésneurológiai kimeneteli eredménnyel.

2. Optimális életkor a H-MRS vizsgálathoz

Elemzésünkbe 169 hűtött, 2006-2016 között született HIE-s újszülöttet vontunk be, akiknek az 1-14. életnap során készült agyi H-MRS vizsgálata, és ismert a fejlődésneurológiai kimenetele.

Az újszülötteket az első elvégzett H-MRS vizsgálati életkor alapján csoportosítottuk, a következők alapján: korai (1-3. életnap), középidős (4-6. életnap) és késői (7-14. életnap) H-MRS.

3. A H-MRS metabolit arányok dinamikája

A vizsgált betegpopuláció megegyezik a 2. vizsgálatunkéval. Elemzésünkbe az összes elvégzett (az első és ahol történt, az ismételt) H-MRS mérést bevontuk, a korábban leírt életkori csoportosítás nélkül, így összesen 214 H-MRS-t elemeztünk.

Az agyi H-MRS vizsgálat

Az agyi H-MRS vizsgálatok a HIE-s újszülöttek rutinszerűen elvégzett agyi MR vizsgálatának részeként történtek, 2006-2015 között egy 3 Teslás Philips Achieva MRI készüléken, 2016-ban pedig egy 3 Teslás Philips Ingenia MRI készüléken, a Semmelweis Egyetem Orvosi Képző és Kísérleti Klinika Neuroradiológiai tanszékén.

A H-MRS spektrumot konvencionális szekvencián (*Point Resolved Spectroscopy*, PRESS) regisztráltuk, három különböző echo-időn (TE): 35 ms-on, 144 ms-on és 288 ms-on, a babák bal thalamusának 1 cm³-es térfogatából. A spektrum alapján meghatároztuk az N-acetil-aszpartát (NAA), kolin (Cho), kreatin (Cr), mio-inozitol (mI) és laktát (Lac) metabolitok spektrum görbéinek magasságát és görbe alatti területét, melyek alapján metabolit arányokat számoltunk.

Fejlődésneurológiai kimenetel

A fejlődésneurológiai kimenetelt a gyermekek 18-26 hónapos életkora közt felvett Bayley-II teszt alapján állapítottuk meg.

Rossz kimenetelnek tekintettük az exitus lethalist, a mentális (MDI) vagy pszichomotoros fejlettségi index (PDI) alapján észlelt súlyos lemaradást (MDI vagy PDI < 70), illetve a cerebralis paresis, látás- és hallászavar diagnózisát. Minden egyéb kimenetelt (MDI és PDI ≥ 70) jó kimenetelnek tekintettünk.

Statisztikai analízis

A korai, konvencionális H-MRS prediktív értékének vizsgálata során Mann-Whitney-féle U-tesztet végeztünk a meghatározható, összesen 36 metabolit arány és a fejlődésneurológiai kimenetel közti összefüggés felmérése céljából. A H-MRS vizsgálati életkortól független metabolit arányokat Spearman-féle rangkorrelációs analízissel választottuk ki. Végül megállapítottuk és összehasonlítottuk a metabolit arányok prediktív értékét, *Receiver Operating Characteristics* (ROC) analízis és a Hanley-McNeil-féle módszer alapján.

Az optimális H-MRS életkor megállapításához Mann-Whitney-féle U-tesztet és ROC-analízist végeztünk, hogy feltérképezzük, hogyan változik a szakirodalom és korábbi eredményeink alapján magas prediktív potenciállal rendelkező metabolit arányok prediktív értéke az első 14 életnap során.

A metabolit dinamika leírásához regressziós modellt készítettünk, melyben a függő változók az előző vizsgálatunk alapján az első 14 életnap során végig prediktív értékkel bíró metabolit arányok, a kovariánsok pedig a gesztációs kor, a postnatalis életkor, valamint a kedvezőtlen kimenetel. A regressziós analízist általánosan a teljes populációban, valamint külön az egyes súlyossági (kimeneteli) csoportokban is elvégeztük.

- ***A CP prevalenciája, klinikai megjelenése és súlyossága***

Vizsgálatunk során a 2005-2015 között született, a Semmelweis Egyetemnek a CP gondozásában részt vevő klinikáin (1. sz. és II. sz. Gyermekgyógyászati Klinikák, Ortopédiai Klinika) CP-gyanú miatt megjelent, összesen 1201 gyermek elektronikus betegdokumentációját revideáltuk.

Közülük kiválasztottuk az igazolt CP diagnózissal rendelkező gyerekeket, és a betegdokumentációjuk alapján meghatároztuk az anamnézisében szereplő CP rizikófaktorokat, valamint a klinikai megjelenési formát és a *Gross Motor Function Classification System* (GMFCS) skálán felvett súlyosságot.

Végül a PA/HIE talaján kialakuló CP-s esetek (post-PA CP) alcsoportját összehasonlítottuk a PA/HIE nélküli CP-s esetekkel, Fisher-féle egzakt teszt és khi-négyzet teszt segítségével.

Tekintve, hogy vizsgálatunk egy pilot audit vizsgálat volt a jövőbeli CP regiszterhez szükséges betegdokumentáció minőségellenőrzése céljából, kutatásetikai engedélyre nem volt szükség.

Eredmények

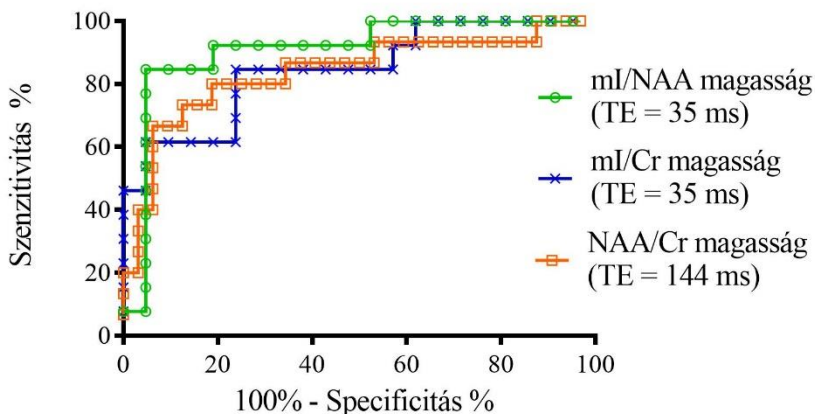
1. A korai, konvencionális agyi H-MRS prediktív értéke

A 36 vizsgált metabolit arányból 3 metabolit arány mutatott erős összefüggést a fejlődésneurológiai kimenetellel, a HIE-s újszülöttek első 96 életórája során, ezek a mI/Cr magasság TE=35 ms-on ($p=0,0005$), a mI/NAA magasság TE=35 ms-on ($p<0,0001$) és a NAA/Cr magasság TE=144 ms-on ($p<0,0001$).

A korrelációs analízis alapján ezen 3 metabolit arány nem mutatott szignifikáns korrelációt a H-MRS vizsgálatkori életkorral (korrelációs koefficiensek $r=-0,026$, $p=0,878$, $r=-0,147$, $p=0,384$ ill. $r=-0,281$, $p=0,056$), így az életkortól független markernek tekinthetők az első 96 életóra során.

Végül a ROC-analízis eredményei alapján a mI/NAA magasság erősebb prediktív értéket mutatott, mint a mI/Cr és NAA/Cr magasság arányok (cut-off értékek 0,679, 0,627 ill. 0,779, AUC: 0,908, 0,846 ill. 0,839, ROC-görbék közti különbség $p<0,00001$) (1. ábra). Következésképpen, a mI/NAA magasság arány képes a

legpontosabb predikcióra a HIE-s újszülöttek első 96 életórája során, 84,6% szenzitivitással és 95,2% specificitással.



1. ábra. Az életkortól független metabolit arányok Receiver Operating Characteristics (ROC) görbéi

2. Optimális életkor a H-MRS vizsgálathoz

A szakirodalom és korábbi eredményeink alapján a legmagasabb prediktív értékkel bíró metabolit arányok az NAA/Cr, NAA/Cho és mI/NAA magasság arányai, valamint terület arányai, így ezt az összesen 6 metabolit arányt vontuk be jelen vizsgálatunkba.

A metabolit arányok és a kimenetel összefüggésének mindhárom életkori kategóriában elvégzett vizsgálata alapján az NAA/Cr magasság, valamint a mI/NAA magasság és terület voltak alkalmasak a jó és rossz kimenetel elkülönítésére, végig az első 14 életnap során (NAA/Cr magasság: $p < 0,0005$, $p < 0,0005$ ill. $p < 0,0005$, mI/NAA magasság: $p < 0,0005$, $p < 0,0005$ ill. $p = 0,009$, mI/NAA terület: $p = 0,004$, $p = 0,002$ ill. $p = 0,009$).

Mivel a mI/NAA magasság erősebb összefüggést mutatott a kimenetellel, mint a mI/NAA terület, a további analízisünkbe a mI/NAA magasságot vontuk be.

A ROC-analízis alapján a legmagasabb prediktív értéket a késői (7-14. életnap) H-MRS mutatta, mind az NAA/Cr (AUC=0,807, 0,871 ill. 0,963), mind pedig a mI/NAA esetében (0,719, 0,897 ill. 0,816).

3. A H-MRS metabolitok dinamikája

1. táblázat. A metabolit dinamika vizsgálatára végzett regressziós analízis eredménye, a teljes populációban, valamint a súlyossági csoportokban külön vizsgálva.

* szignifikáns eredmény (p<0,05)

	NAA/Cr magasság		mI/NAA magasság	
	koefficiens	p érték	koefficiens	p érték
TELJES POPULÁCIÓBAN				
(Metszéspon)	0,452	0,257	1,112	0,104
Gesztációs kor (hét)	0,016	0,112	-0,018	0,309
Életkor (nap)	-0,045	0,115	-0,047	0,221
Rossz kimenetel	-0,228	<0,0001*	0,317	<0,0001*
JÓ KIMENETEL				
(Metszéspon)	-0,193	0,666	1,813	<0,0001
Gesztációs kor (hét)	0,032	0,006*	-0,035	0,0002*
Életkor (nap)	-0,004	0,909	-0,105	0,0007*
ROSSZ KIMENETEL				
(Metszéspon)	0,754	0,260	0,566	0,703
Gesztációs kor (hét)	0,003	0,851	0,004	0,918
Életkor (nap)	-0,096	0,032*	0,015	0,808

A regressziós modellt az NAA/Cr magasság és mI/NAA magasság függő változókkal alkottuk meg. Az analízis alapján a teljes populációban vizsgálva a fejlődésneurológiai kimenetel volt az egyetlen szignifikáns kovariáns mindkét metabolit arány esetében ($p < 0,0001$), és sem a gesztációs kor, sem pedig a postnatalis életkor nem befolyásolta szignifikánsan ezen arányokat (*1. táblázat*).

Az egyes súlyossági csoportokban vizsgálva azonban azt találtuk, hogy a gesztációs kor szignifikánsan befolyásolta a NAA/Cr és a mI/NAA arányt a jó kimenetelű újszülöttekben ($p = 0,0058$ ill. $0,0002$). Emellett, a postnatalis életkor a mI/NAA arány szignifikáns kovariánsa volt ebben az alcsoportban ($p = 0,0007$).

A rossz kimenetelű újszülöttekben vizsgálva azonban, a metabolit arányok és a gesztációs kor összefüggése megszűnt. Ezen kívül csupán az NAA/Cr arány mutatott enyhe összefüggést a postnatalis életkorról ($p = 0,0319$), a mI/NAA életkortól független volt.

4. A CP prevalenciája és klinikai megjelenése

A Semmelweis Egyetem klinikáin igazolt CP diagnózissal kezelt összesen 673 gyerek betegdokumentációja alapján koraszülöttség 55%-ban, alacsony születési súly (SGA) és intrauterin növekedési elmaradás (IUGR) 18%-ban, PA/HIE 31%-ban (érettekben 35%-ban), ikerterhesség 19%-ban, asszisztált reprodukció 5%-ban, infekció 20%-ban, intracranialis haemorrhagia 27%-ban, neonatalis stroke 3%-ban, congenitalis malformatio 12%-ban, igazolt genetikai anomália pedig 5%-ban került leírásra. Az egyes rizikófaktorok nem egymást kizárók. A hazai és nemzetközi adatokkal összehasonlítva mint a koraszülöttség (55% vs 31-36%), mind pedig a PA/HIE (31% vs 10-19%) előfordulása magasabb volt a mi kohorszunkban, mint más mintákban, mely feltételezhetően egyetemünk centrum jellegéből adódik a magas rizikójú újszülöttek ellátása szempontjából.

A klinikai megjelenés alapján spasticus CP 90,5%-ban került leírásra, dyskineticus CP 1,2%-ban, ataxiás CP pedig 0,5%-ban. A vizsgált időszakban a jelenleg már csak történelmi altípusnak számító hypoton CP 7,8%-ban került regisztrálásra. Spasticus tetraplegiát 46%-ban, spasticus diplegiát 24%-ban, spasticus hemiplegiát 21%-ban, spasticus monoplegiát pedig 0,5%-ban írtak le. A GMFCS skálán regisztrált súlyosság alapján I fokú mozgáskorlátozottság a gyerekek 23%-ánál, II fokú 24%-nál, III fokú 28%-nál, IV fokú 20%-nál, V fokú pedig 9%-nál szerepelt. Ezek alapján kohorszunkban kissé magasabb volt a spasticus tetraplegia előfordulása nemzetközi adatokkal összehasonlítva (46% vs 9-44%), feltételezhetően a mintánkban észlelt magas koraszülöttség és PA/HIE prevalencia miatt.

A 76 éretten született, post-PA CP-s gyerek közt SGA/IUGR nagyobb arányban fordult elő, mint a nem PA-s anamnézisű CP-sek közt (9% vs 2%), a többi rizikófaktor hasonló prevalenciát mutatott. A klinikai altípus előfordulása szintén hasonló volt a két alcsoportban, spasticus CP 82%-ban, ataxiás CP 1%-ban, dyskineticus CP 0%-ban, a történelmi hypoton CP pedig 17%-ban került leírásra a post-PA CP-sek körében. Topológia szempontjából, spasticus tetraplegia nagyobb arányban került leírásra a post-PA CP-s gyerekek közt, mint a nem PA-s anamnézisű CP-sek közt (55% vs 39%), míg diplegia 14%-ban, hemiplegia 11%-ban, monoplegia pedig 2%-ban jelentkezett a post-PA csoportban, hasonlóan a PA nélküli CP-sek körében. A GMFCS skálán mért súlyosság szintén hasonló volt a két alcsoportban.

Következtetések

1. A konvencionális agyi H-MRS-sel mért mI/NAA metabolit arány már a közép-súlyos-súlyos HIE-vel érintett újszülöttek első 96 életórája során alkalmas a fejlődésneurológiai kimenetel előrejelzésére, 84,6% szenzitivitással, 95,2% specificitással, továbbá független az életkortól a H-MRS vizsgálatkor.
2. Az NAA/Cr és mI/NAA metabolit arányok kiemelkedő prediktív értékkel bírnak végig a HIE-vel érintett újszülöttek első 14 életnapja során, a legmagasabb prediktív értékkel a 6. életnapot követően végzett H-MRS esetén.
3. Az NAA/Cr és mI/NAA arányoknak a jó kimenetelű HIE-s újszülöttekben észlelt gesztációs korrall való összefüggése a rossz kimenetelű csoportban eltűnik, mely a súlyosabb hypoxiás inzultus következtében megszakadó fiziológiai agyi folyamatokra utal.
4. A postnatalis életkor a jó kimenetelű HIE-s újszülöttekben az NAA/Cr metabolit aránnyal, míg a rossz kimenetelű csoportban a mI/NAA aránnyal mutatott összefüggést.
5. Összességében, az inzultus súlyossága és a következményes kimenetel elnyomta a gesztációs kor és a postnatalis életkor metabolit arányokra kifejtett hatását, ez alapján az agyi H-MRS megbízható prediktív eszköz közép-súlyos-súlyos HIE-ben.
6. Egy nagy esetszámú közép-magyarországi, 2005-2015 közt született gyerekekből álló kohorsz alapján a PA/HIE előfordulása 31% a CP-vel érintett gyerekek körében (érettekben 35%), köztük spasticus CP 82%-ban (tetraplegia 55%-ban, diplegia 14%-ban és hemiplegia 11%-ban), ataxiás CP 1%-ban, dyskineticus CP 0%-ban, a történelmi hypoton altípus pedig 17%-ban került leírásra.

Saját publikációk jegyzéke

A doktori értekezés témájához kapcsolódó közlemények:

Barta H, Jermendy A, Kolossvary M, Kozak LR, Lakatos A, Meder U, Szabo M, Rudas G. (2018) Prognostic value of early, conventional proton magnetic resonance spectroscopy in cooled asphyxiated infants. *BMC Pediatr*, 18: 302. doi: 10.1186/s12887-018-1269-6.

IF: 1,983

Barta H, Terebessy T, Vágó I, Dobi M, Simai A, Andorka C, Hevér D, Szabó M. (2020) [Prevalence of cerebral palsy and data quality assessment of patient documentation at the Clinics of Semmelweis University]. *Orv Hetil*, 161: 873-880. doi: 10.1556/650.2020.31722.

IF: 0,417

Barta H, Jermendy A, Kovacs L, Schiever N, Rudas G, Szabo M. (2021) Predictive performance and metabolite dynamics of proton MR spectroscopy in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatr Res*, doi: 10.1038/s41390-021-01626-z

IF: 3,756

Barta H, Terebessy T, Vágó I, Dobi M, Szegi D, Szilvay Sz, Brandt F, Andorka Cs, Hevér D, Szabó M. (2020) [Risk factors of cerebral palsy]. *Gyermekgyógyászat*, 71: 161-164.

A doktori értekezés témájához nem kapcsolódó közlemények:

Bajnok A, Berta L, Orbán C, Veres G, Zádori D, **Barta H**, Méder Ü, Vécsei L, Tulassay T, Szabó M, Toldi G. (2017) Distinct

cytokine patterns may regulate the severity of neonatal asphyxia-an observational study. *J Neuroinflammation*, 14: 244. doi: 10.1186/s12974-017-1023-2.

IF: 5,193

Lakatos A, Kolossváry M, Szabó M, Jermendy Á, **Barta H**, Gyebnár G, Rudas G, Kozák LR. (2019) Neurodevelopmental effect of intracranial hemorrhage observed in hypoxic ischemic brain injury in hypothermia-treated asphyxiated neonates - an MRI study. *BMC Pediatr*, 19: 430. doi: 10.1186/s12887-019-1777-z.

IF: 1,909