

Korai mágneses rezonancia képalkotás prognosztikai szerepe újszülöttkori hypoxiás-ischaemiás encephalopathiában

PhD értekezés tézisei

Dr. Lakatos Andrea

Szentágotthai János Idegtudományi Doktori Iskola
Semmelweis Egyetem



Témavezető: Dr. Kozák Lajos Rudolf, Ph.D., egyetemi docens

Hivatalos bírálók:

Dr. Nagy Gábor, Ph.D., idegsebész főorvos

Dr. Babity-Botos Erzsébet Mária, Ph.D., egyetemi adjunktus

Szigorlati bizottság elnöke:

Dr. med. habil. Karlinger Kinga, C.Sc., egyetemi magántanár

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. med. habil. Harkányi Zoltán, C.Sc., főiskolai tanár

Dr. med. habil. Tárnoki Dávid László, Ph.D., egyetemi docens

Budapest
2020

1. BEVEZETÉS

1.1. Strukturált leletezés

A radiológiai lelet a klinikus-radiológus kommunikáció egyik alappillére. A jó minőségű, könnyen reprodukálható, egységes leletek jobb klinikai és tudományos munkafolyamatot tesznek lehetővé, mellyel hatékonyabbá válhat az egyénre szabott betegellátás mellett akár új prognosztikai tényezők feltárása is. Célunk egy olyan strukturált, standardizált és egyben felhasználóbarát koponya MR leletező modul létrehozása volt, amely kellően részletes információ tartalom mellett az egyszerű adatkezelés lehetőségét is biztosítja. A radiológusokból, neonatológusokból és informatikusokból álló munkacsoportunk hosszú távú célja egy „asphyxia adatbázis” felépítése volt, ezért a strukturált leletező rendszer tervezésekor újszülöttkori koponya mágneses rezonancia (MR) vizsgálatok, azon belül a neonatalis hypoxiás-ischaemiás encephalopathia (HIE) leletezését tűztük ki célul.

1.2.1. Neonatalis hypoxiás-ischaemiás encephalopathia

A hypoxiás-ischaemiás encephalopathia a perinatalis időszak egyik súlyosabb betegsége, amely a terápiás hypothermia szélesebb körben való elterjedése ellenére továbbra is az érett újszülöttek tartós neurológiai károsodásának egyik legfőbb oka. A fejlett országokban 1000 élveszületésből 1-8 gyermek érintett, míg a fejlődő országokban a HIE incidenciája jóval magasabb, 1000 élveszületésből akár 26 gyermeknél is előfordulhat. Az érintett újszülöttek körülbelül 10-60%-

a meghal. A túlélők legalább 25%-ánál olyan hosszú távú fejlődésneurológiai eltérések maradnak vissza, mint idegi eredetű halláskárosodás, látásvesztés, táplálási nehézségek, durva és finom mozgáskészségek zavara, érzékszervi modulációs rendellenességek, maladaptív viselkedés, valamint kognitív rendellenességek.

1.2.2. Terápiás hypothermia

A 36. gesztációs hetet betöltött, közepsúlyos vagy súlyos HIE klinikai tüneteit mutató újszülötteknél nemzetközileg elfogadott a születést követően 6 órán belül megkezdett, 72 órán át alkalmazott teljestest hypothermiás kezelés. Hypothermia hatására igazoltan csökken a mortalitás és morbiditás, jobb a túlélők neurológiai kimenetele. Azáltal, hogy a sérülékeny mély agyi struktúrák hőmérséklete 32-34 °C-ra csökken, az egyébként apoptózisra ítélt neuronok túlélnek. A hypothermia lelassítja a központi idegrendszer anyagcsere folyamatait, csökkenti az excitátoros neurotranszmitterek felszabadulását, növeli a glutamát felvételt, valamint redukálja a toxikus nitrogén-oxid és a szabad gyökök felszabadulását, ezzel védve a neuronokat. Ismereteink szerint a hypothermia mellékhatásai átmenetiek és a felmelegítést követően megszűnnek. A Cochrane Collaboration összefoglaló közleménye szerint –, mely többek között a terápiás hypothermia biztonságosságát vizsgálta – a módszer két legfőbb mellékhatása a thrombocytopenia és a hypotonia.

1.2.3. Intracranialis vérzés és asphyxia

Bár az újszülöttkori koponyaűri vérzés tényleges gyakorisága pontosan nem ismert, az egyre szélesebb körben alkalmazott képakotó eljárások eredményeként a perinatalis időszakban egyre nagyobb számban kerül felismerésre intracranialis vérzés (ICH). Az érett újszülötteket érintő leggyakoribb vérzés típusok a subarachnoidealis, állomány- és intraventricularis vérzés (IVH). Az IVH kialakulásának hátterében elsősorban a szülési trauma és az asphyxia áll. Utóbbi az agyi autoreguláció károsodásához vezethet. Az asphyxia mellett a hypothermia is az agyi vérátáramlás ingadozását okozhatja, ezzel szerepet játszhat az IVH pathomechanizmusában. Mivel a HIE-ben alkalmazott hűtés thrombocytopeniát eredményezhet, így az elégtelen véralvadás szintén növelheti az ICH kialakulásának esetleges kockázatát.

1.2.4. Az MR vizsgálat prognosztikai szerepe neonatalis HIE-ben

Az MR képakotás proton MR spektroszkópiával (MRS) kombinálva széles körben elfogadott képakotó módszer a hypoxiás-ischaemiás agykárosodás mértékének meghatározására és a kimenetel előrejelzésére. A korai elhalálozást és a cerebrális parézist, mint a legsúlyosabb motoros károsodást a basalis ganglionok sérüléseivel összefüggésben észlelték. Szintén ismert, hogy a capsula interna hátsó szárának érintettsége rendellenes motoros funkciót eredményez. Az eddigi tanulmányok azonban nem vették figyelembe az asphyxiás újszülöttek koponya MR vizsgálatán látható különféle típusú

intracranialis vérzéseket, annak ellenére, hogy ezek további hatással lehetnek a neonatalis HIE hosszú távú kimenetelére.

A hagyományos MR szekvenciák, a diffúzió súlyozott képek és az MRS alapján detektált rendellenességek prognosztikai hatását kutató egyes korábbi publikációk értékét pedig az csökkenti, hogy viszonylag kis mintaszámot elemeztek. Egyéb, nagyobb betegpopulációjú vizsgálatok hiányossága, hogy az MRS-t az első élethét után végezték, vagy a spektroszkópia adatait egyáltalán nem vették figyelembe. Így a csupán spektroszkópán pozitív HIE-s újszülöttek nem kerültek be a vizsgálati populációba.

2. CÉLKITŰZÉS

2.1. Az asphyxia adatbázis részét képező strukturált koponya MR lelevező modul kidolgozása

Célunk egy olyan klinikai és kutatási célokra egyaránt alkalmas strukturált lelevező (SR) templát kidolgozása volt, mely a HIE iránydiagnózissal készült újszülöttkori koponya MR vizsgálatok esetén, egységes, bizonyítékokon alapuló véleményezési lehetőséget biztosít. Az operációs rendszer- és eszközfüggetlen, könnyen kutatható webalapú SR modult egy teljes adatbázis részeként képzeltük el, amely helytől függetlenül megkönnyíti a kutatócsoportok közötti együttműködést.

2.2. A korai MR vizsgálat prognosztikai szerepének kutatása hypothermiával kezelt asphyxiás újszülötteknél, HIE és ICH radiológiai jeleinek megléte vagy hiánya esetén

A terápiás hypotermia agyi vérkeringést és hemosztázist befolyásoló hatásainak ismeretében, annak vizsgálatát tűztük ki célul, hogy a HIE klinikai diagnózisa alapján hűtött csecsemők első élethéten készült MR vizsgálatán ábrázolódó ICH (öt fő vérzés típus) és/vagy HIE képalkotó jeleinek (kóros MRS és/vagy típusos diffúziós mintázatok) megléte, illetve hiánya hogyan befolyásolja a késői fejlődésneurológiai kimenetelt.

3. MÓDSZEREK

3.1. Az asphyxia adatbázis részét képező strukturált koponya MR leletező modul kidolgozása

3.1.1. Vizsgálati csoport

Összesen 106 terminusra, vagy terminus közeli időpontban született asphyxiás csecsemőt vontunk be a vizsgálatba. Kizárási kritériumként szerepeltek a fejlődési rendellenességek, az anyagcsere betegségek és a korai perinatális halálozás. A vizsgálatból kizártuk azokat, akinél nem készült legalább egy koponya MR vizsgálat, valamint azokat az enyhén asphyxiás csecsemőket, akik nem igényeltek teljestest hypotermiát.

3.1.2. MR képképzés és képelemzés

A képképzést Philips Achieva 3T szkennelvel végeztük, 8 csatornás SENSE fejtekeres segítségével, az alábbi protokollal: T1-súlyozott 3D spoiled gradients echo, axiális és coronális T2-súlyozott turbo spin echo, axiális T2*-súlyozott gradients echo és diffúzió-súlyozott szekvencia, valamint a bal thalamusban mért single-voxel proton MR-spektroszkópia (PRESS) [TE = 35 és/vagy 144 és/vagy 288 ms]. A vizsgálat alatt a szívfrekvenciát és az oxigén szaturációt neonatológusok monitorozták. Intubált csecsemők esetében a szakszemélyzet AMBU ballonnal manuálisan lélegeztette az újszülöttet. A leletező sablon alapját képező, kulcsfontosságú MR

képalkotó jeleket a beválasztott 106 újszülött MR vizsgálatának ismételt kiértékelésével határoztuk meg.

3.1.3. A HIE leletezésére szolgáló SR modul megvalósítása

A szakirodalmi és a tapasztalati adatok alapján a következő pontok képezték a SR leletező modul vázát:

1. A diffúziós mintázatok és a diffúzió térbeli – időbeli evolúciója.
2. A standard anatómiai szekvenciákon észlelt HIE típusok.
3. MRS mérésen HIE-re típusos spektrum.
4. A T2* gradiens echo, vagy SWI szekvenciákon észlelt olyan további eltérések, amelyek a HIE-vel kapcsolatosak vagy attól függetlenek és fontos terápiás vonatkozással bírnak.

A leletező sablont az iSORT (intelligens structured online reporting tool) szoftver keretrendszerében fejlesztettük ki, amelyet a Bioscreen Kft. készített.

3.1.4. A HIE leletezésére szolgáló SR modul tesztelése

A leletező rendszer gyakorlati hasznosságának, használhatóságának tesztelése érdekében megbecsültük egy lelet kitöltésének időigényét, és feltártuk, hogy hiányoznak-e olyan állítások, vagy lényeges anatómiai régiók, amelyeket mindenképpen hozzá kell adni a modulhoz. Kisebb volumenű leíró statisztikai elemzést is végeztünk többek között a diffúziós változások térbeli és időbeli evolúciós mintázatának értékelésére.

3.2. A korai MR vizsgálat prognosztikai szerepének kutatása hypothermiával kezelt asphyxiás újszülötteknél, HIE és ICH radiológiai jeleinek megléte vagy hiánya esetén

3.2.1. Vizsgálati csoport

A betegek az alábbi kritériumok alapján kerültek beválasztásra: közepesen súlyos vagy súlyos HIE klinikai diagnózisa alapján terápiás teljestest hypothermiában részesült érett újszülöttek, akiknél az első élethéten legalább egy koponya MR vizsgálat készült. Mivel vizsgálatunk célja a hypothermiás kezelés alatt vagy után detektálható ICH vizsgálata, valamint a HIE-re jellegzetes, térbeli és időbeli változást mutató diffúziós gátlás és spektrális eltérések kimutatása volt, ezért csak a születés utáni első élethéten végzett koponya MR vizsgálatokat vettük figyelembe. Összesen 108 beteg felelt meg a fenti kritériumoknak és került beválasztásra.

3.2.2. A vizsgálati alanyoknál alkalmazott beavatkozások és diagnosztikus vizsgálatok

3.2.2.1. Teljestest hypothermia

A szervokontrollos hűtőberendezés használatával, vízzel töltött hűtőmatracral végzett teljestest hypothermiás kezelést a rövid, hat órás terápiás időablak miatt minden esetben a lehető leghamarabb megkezdték. A rektális célhőmérséklet 33 és 34 °C között volt, melyet 72 órán át tartottak. A hűtés és a felmelegítés időtartama alatt valamennyi csecsemő invazív gépi légzéstámogatásban és

opiátanalgaesiában részesült. Klinikailag vagy elektrofiziológiai módszerekkel észlelt görcsrohamok esetén első vonalbeli antikonvulzív terápiaként fenobarbitont alkalmaztak. Bizonyos esetekben egyéni mérlegelés alapján az újszülöttek lidokaint, fenitoint, diazepamot vagy chloral-hidrátot kaptak.

3.2.2.2. MR képalkotás

A koponya MR vizsgálatok a korábbi MR Kutatóközpontban Philips Achieva vagy Ingenia 3T szkenerrel 8-csatornás SENSE fejtekerccsel készültek. A koponya MR protokoll megegyezett az SR vizsgálatnál leírtakkal (3.1.2.).

3.2.2.3. Fejlődésneurológiai utánkövetés

A fejlődésneurológiai kimenetel vizsgálatát 18–26 hónapos kor között a Bayley skála (Bayley Scales of Infant Development II toolkit, BSID-II) segítségével szakképzett pszichológusok végezték. A BSID-II két skálából áll. Az egyik skála a mentális fejlődést (MDI), a másik a pszichomotoros fejlődést (PDI) méri. Az MDI értékeli a memóriát, a problémamegoldást, a szenzoros érzékelést, a szem-kéz koordinációt, az utánpótlást és a korai nyelvhasználatot. A PDI a durva és finom motorikus képességeket méri. A PDI és az MDI normál tartománya 85 és 114 között van, a 85-nél alacsonyabb pontszám enyhén elmaradott fejlődésre utal, a 70 alatti pontszám pedig jelentősen megkésett fejlődés mellett szól. A 115-nél nagyobb vagy egyenlő pontszám accelerált teljesítményt jelent.

A k h -négyzet próba esetében a korai elhalálozást és az enyhén vagy jelentősen elmaradott teljesítményt (MDI vagy PDI <85) rossz kimenetelként  rt kelt k. A logisztikus regressziós modell az egyéni Bayley pontsz mokon alapult.

3.2.2.4. Adatelemzés

Az adatok rögzítését és exportálását egy saját fejlesztésű regiszterplatform, az iSORT segítségével v gezt k.

A koponya MR-vizsgálatokon kerest k a HIE képalkotó jeleit és különböző típusait, valamint az intracranialis v rzs jelenlétét. HIE-nek v elem nyezt k, ha az MR és/vagy MRS mérések során HIE-re típusos diffúziós gátlás vagy T1-  s T2 jelzavar, illetve az agyi metabolitok alacsony szintje mellett laktát csúcs volt kimutatható. Az MR felvételeken az ICH  t altípusát k l nb ztett k meg: subduralis-, subarachnoidealis-, germinalis mátrix-, intraventriculáris- és állomány v rzs. V elem nyezt k a v rzs kiterjedését, lokalizációját, illetve esetleges térszűkítő jelleget. A betegeket az ICH  s HIE MR jeleinek megléte vagy hiánya alapján négy csoportba sorolták. K h -négyzet próbát végeztünk annak felmérésére, hogy a megfigyelt PDI  s MDI eloszlások, valamint a HIE  s ICH MR jelei függetlenek-e, vagy van-e kapcsolat a késői fejlődésneurológiai kimenetel és a korai MR eltérések között. Ezt követően többváltozós logisztikus regressziós modell segítségével vizsgálták az esetleges összefüggéseket a rossz kimenetel (BSID-II pontszám <85)  s az ICH és/vagy HIE MR jelei között. Kovariánsként az 5 perces Apgar értéket, a kiindulási pH-t és az MR vizsgálat időpontjában betöltött  let r t alkalmazták.

4. EREDMÉNYEK

4.1. Az asphyxia adatbázis részét képező strukturált koponya MR leletező modul kidolgozása

4.1.1. MR képalkotással látott eltérések HIE-ben

A vizsgálatban szereplő 19 koraszülött és 87 érett újszülött MR képalkotó eredményei a következők voltak:

1. Diffúzió-súlyozott képek: A HIE korai jeleit a koraszülöttek 42%-ában ($n = 8/19$) és az érett újszülöttek 32%-ában ($n = 28/87$) észleltük.
2. T1- és T2-súlyozott képek: A HIE késői jelei ritkábban jelentek meg, feltehetően a hatékony terápiás hypothermia és az MR vizsgálat korai időzítése miatt.
3. MR-spektroszkópia: Minden olyan betegnél, akinél diffúziós gátlás volt kimutatható (35%), HIE-re jellegzetes spektrum (laktátsúcs és csökkent relatív NAA és cholin koncentráció) is megfigyelhető volt. 4 érett újszülöttben az MRS eltérés volt a HIE egyetlen jele.
4. T2* súlyozott képek: ICH a betegpopuláció körülbelül 35%-át érintette. Koraszülötteknél a subependymalis-intraventriculáris vérzés fordult elő leggyakrabban ($n = 9/19$). Érett újszülötteknél az állományvérzés 15%-ban ($n = 13/87$), a subduralis vérzés pedig 13%-ban ($n = 11/87$) volt megfigyelhető, ez utóbbi az esetek többségében feltételezhetően traumás szülés kapcsán alakult ki. Az extra-axiális vérzések egyéb típusai és a sinus trombózis nem voltak gyakoriak.

4.1.2. A HIE lelevezésére szolgáló SR modul megvalósítása

Az alapszókincs és a klinikai szempontok meghatározása a fent részletezett négy radiológiai alapelv alapján történt, amelyek a lelevezési séma gerincét képezték. Az SR modult fa struktúrában megjelenő, egérkattintással legördülő fő- és alfejezetekre, azokon belül egyszeres vagy többszörös választási lehetőséggel ellátott kérdésekre, állításokra tagoltuk. A fő fejezetek, mint a klinikai adatok, a képalkotó vizsgálati technika, a vizsgálati eredmények és a radiológiai vélemény kötelező és igény szerint kitölthető, legördülő mezőket tartalmaztak.

4.1.3. A HIE lelevezésére szolgáló SR modul tesztelése

A HIE lelevező modul könnyen használható volt, egy lelet elkészítése 2 órás gyakorlás után körülbelül 1–5 percet vett igénybe, a képalkotó eredmények összetettségétől függően. A modul tesztelése kapcsán iteratív javításokat, kiegészítéseket végeztünk, hogy minden korábban hiányzó válaszlehetőség (anatómiai struktúrák, mérések, stb.) szerepeljen a lelevező modulban. A rendszer használata, egyszerű lekérdezések kapcsán kiderült, hogy a diffúziós változások jellegzetes időbeli evolúciót mutatnak. Sőt, az is kitűnt, hogy a klinikailag asphyxiásnak tartott csecsemők 18%-ánál ($n = 19/106$) izolált axiális-extraxialis vérzés volt jelen a HIE képalkotó jelei nélkül.

4.2. A korai MR vizsgálat prognosztikai szerepének kutatása hypothermiával kezelt asphyxiás újszülötteknél, HIE és ICH radiológiai jeleinek megléte vagy hiánya esetén

A koponya MR vizsgálatok átlagosan a $65,12 \pm 46,34$ életórában készültek. Az összes koponya MR-t a betegszállítás közben alkalmazott passzív hűtés vagy a terápiás hypotermia megkezdése után végeztük. A 108 betegből 9 beteg halt meg a korai perinatális időszakban (6,67%). Tizenkét gyermeknél jelentősen megkésett fejlődés igazolódott (MDI és / vagy PDI <70). Ezen betegek közül hétnél cerebrális paresist diagnosztizáltak. Huszonhét gyermek MDI és/vagy PDI pontszáma enyhén megkésett fejlődésre utalt.

A 108 gyermeket az ICH és HIE MR jeleinek megléte vagy hiánya alapján négy csoportba osztottuk: 1. csoport: HIE és ICH jeleit sem mutató csecsemők. 2. csoport: Azok a betegek, akiknél HIE képalkotó jelei nem voltak detektálhatóak, izolált ICH volt jelen. 3. csoport: HIE és ICH egyaránt láthatóak voltak. 4. csoport: Csak HIE jelek voltak jelen. A fejlődésneurológiai kimenetel pontszámait minden beteg esetében regisztráltuk.

4.2.1. Kéfégyzet próba

A vizsgált betegpopuláció hozzávetőleg 36%-ánál ($n = 39$) axiális vagy extra-axiális vérzések, elsősorban állomány- és subduralis vérzések voltak kimutathatóak. A HIE az ilyen betegek 62%-ánál ($n = 24$) volt jelen, míg az ICH-s csecsemők fennmaradó 38%-ában ($n = 15$) a HIE képalkotó jelei teljesen hiányoztak. A hypothermiával kezelt újszülöttek 28%-ánál ($n = 30$) nem volt HIE-re típusos MR eltérés. A

khi-négyzet próba szignifikáns kapcsolatot mutatott ki az ICH és a HIE, valamint a PDI ($\chi^2 = 13,025$; $df = 3$; $p = 0,0046$) és az MDI ($\chi^2 = 14,2673$; $df = 3$; $p = 0,0026$) között.

4.2.2. Többváltozós logisztikus regresszió

Többváltozós logisztikus regresszió analízist alkalmaztunk a HIE és/vagy ICH fejlődésneurológiai kimenetelre gyakorolt hatásának értékelésére. Kovariánsként olyan klinikai szempontból fontos paramétereket alkalmaztunk, mint az MR vizsgálat időpontjában betöltött életóra, az 5 perces Apgar érték és a pH. Azokat a betegeket vizsgáltuk, akiknek PDI ($n = 99$) és MDI ($n = 98$) pontszáma rendelkezésre állt (nem szerepelt az analízisben a 9 elhunyt újszülött, illetve egy gyermek, akinél az MDI pontszám nem volt felvehető).

A logisztikus regresszió analízis MDI tekintetében ($\chi^2 = 11,1$; $df = 94$; $p = 0,011$) azt mutatta, hogy a HIE MR jeleinek megléte szignifikánsan negatív hatást gyakorol a késői fejlődésneurológiai kimenetelre (OR = 6,2292; 95% CI [1,2642; 30,6934]; $p = 0,0246$), vagyis a rossz kimenetel (kóros MDI pontszám) esélye hatszor nagyobb a HIE képző jeleit mutató újszülötteknél szemben azokkal a gyermekekkel, akiknél a korai MR-en nincsenek HIE-re utaló jelek. Ugyanebben a modellben sem az ICH, sem az ICH és a HIE egyidejű jelenléte nem gyakorolt szignifikáns hatást a késői kimenetelre ($p > 0,9999$, illetve $p = 0,7121$).

PDI esetén a logisztikus regresszió analízis ($\chi^2 = 14,4$; $df = 95$; $p = 0,002$) azt mutatta, hogy egyik tényező (HIE, ICH vagy mindkettő jele) sem volt szignifikáns hatással a pszichomotoros fejlődésre

($p = 0,2014$; $p > 0,9999$; illetve $p > 0,9999$). A kovariánsok (5 perces Apgar érték, pH, MR vizsgálatkor betöltött életóra) egyikének sem volt szignifikáns hatása az MDI vagy a PDI pontok szempontjából.

5. KÖVETKEZTETÉSEK

5.1. A strukturált MR leletező modul

Kutatásunk első részében a hypoxiás-ischaemiás encephalopathia klinikai diagnózisa esetében végzett koponya MR vizsgálatok korszerű leletezésének módszertani kidolgozását mutattuk be. A strukturált leletező sablon lehetővé tette a kellően részletes és standardizált adatok gyors rögzítését. A modult alkalmasnak találtuk a HIE-s esetek leletezésére. Segítségével igazolást nyert a diffúziós rendellenességek idő- és helyfüggő evolúciója és a pszeudonormalizáció, mely alátámasztotta a leletező modul hasznosságát klinikai kutatások esetén. A HIE diffúziós mintázatának jellegzetes térbeli és időbeli alakulása hangsúlyozza az MR vizsgálatok időzítésének fontosságát. A modul tesztelése során az asphyxiás újszülötteknél nagyszámú intracraniális vérzést találtunk, amely egy érdekes, eddig még mások által nem publikált felismerés.

5.2. A korai MR vizsgálat prognosztikai szerepének kutatása hypothermiával kezelt asphyxiás újszülötteknél, HIE és ICH radiológiai jeleinek megléte vagy hiánya esetén

Kutatásunk második részében hűtött, asphyxiás újszülöttekben vizsgáltuk az ICH gyakoriságát, valamint a HIE-vel kapcsolatos MR képpalkotó jelekkel összefüggésben elemeztük az intracraniális vérzés prediktív értékét, összevetve a késői fejlődésneurológiai kimenetellel.

Az ICH jelenléte a korai MRI-n nincs jelentős hatással a késői fejlődésneurológiai kimenetelre.

Az intracranialis vérzés a hypothermiával kezelt újszülöttek jelentős hányadát, több, mint egyharmadát érintette (36%). Az ICH aránya magasabb volt, mint ahogyan az irodalomban megtalálható. Vizsgálatunkban az ICH-k többsége kisebb, a hátsó skalára lokalizálódó, térszűkítő hatással nem bíró extra-axiális vagy intraparenchymalis vérzés volt. Egyidejűleg különböző típusú multifokális vérzések is előfordultak. A megfigyelt vérzések eredete a traumás szüléssel, az asphyxiával vagy magával a hűtéssel állhat összefüggésben, és bár a hypothermia okozta thrombocytopenia potenciálisan e vérzések progressziójához vezethet, kutatásunk alapján, MR utánkövetés hiányában nincs bizonyíték a progresszióra. Az esetleges progresszió azért is valószínűtlen, mivel eredményeink alapján az ICH-nak nincs szignifikáns befolyásoló hatása a hosszú távú mentális (MDI) és a pszichomotoros (PDI) kimenetelre.

A HIE-jelek megléte a korai MR-en és MRS-en hatszorosával megnöveli a rossz fejlődésneurológiai kimenetel esélyét.

Amennyiben az első élethéten készült MR vizsgálat során az újszülöttnél HIE-re utaló eltérések láthatóak ICH-val vagy anélkül, akkor az érintett újszülött hatszor nagyobb valószínűséggel lesz mentális fejlődés szempontjából elmaradott, szemben azokkal az újszülöttekkel, akiknél HIE-re utaló radiológiai jel nem látható. Ezzel szemben a klinikailag HIE-nek tartott (n = 30), de MR tekintetében

HIE negatív újszülöttek esetén a Bayley-teszt eredménye minden esetben a normális tartományon belül volt.

Mivel a HIE-vel kapcsolatos MR-spektroszkópiás eltérések és diffúziós gátlás fontos prognosztikai faktoroknak bizonyultak, ezért a képalkotó vizsgálatokat mellőző klinikai értékelés mellett érdemes lenne bevezetni a korai MRI alkalmazását a HIE diagnosztikai algoritmusába.

SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

Az értekezés témájához kapcsolódó közlemények

1. **Lakatos A**, Kolossváry M, Szabó, M, Jermendy Á, Barta H, Gyebnár Gy, Rudas G, Kozák LR: Neurodevelopmental effect of intracranial hemorrhage observed in hypoxic ischemic brain injury in hypothermia-treated asphyxiated neonates - an MRI study **BMC PEDIATRICS** 19(1):430 (2019)

IF: 1,983

2. **Lakatos A**, Kolossváry M, Szabó M, Jermendy Á, Bagyura Zs, Barsi P, Rudas G, Kozák LR: Novel structured MRI reporting system in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy - issues of development and first use experiences **IDEGGYOGYASZATI SZEMLE / CLINICAL NEUROSCIENCE** 71(7-08):265-276 (2018)

IF: 0,113

Az értekezés témájától független közlemények

1. **Lakatos A**, Szövördi É, Oláh Zs, Ráski G, Csabai T, Kocsis NCs, Nagy G: Terhességi mágneses rezonanciás képalkotás szerepe a placenta tapadási rendellenességeinek diagnosztikájában a műtéti és szövettani eredmények tükrében **MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA** 82:(2):62-73 (2019)

2. Szakmár E, Kovács K, Méder Ü, Bokodi G, Andorka Cs, **Lakatos A**, Szabo AJ, Bélteki G, Szabó M, Jermendy Á: Neonatal encephalopathy therapy optimization for better neuroprotection with inhalation of CO₂: the HENRIC feasibility and safety trial **PEDIATRIC RESEARCH** (2019)

IF: 2,880

3. Barta H, Jermendy Á, Kolossváry M ; Kozák LR, **Lakatos A**, Méder Ü, Szabó M, Rudas G: Prognostic value of early, conventional proton magnetic resonance spectroscopy in cooled asphyxiated infants **BMC PEDIATRICS** 18:(1)302 (2018)
IF: 1,983
4. **Lakatos A**, Kosta P, Konitsiotis S, Zikou AK, Astrakas LG, Argyropoulou MI: Marchiafava-Bignami disease: An acquired callosotomy **NEUROLOGY** 83:(13)1219. (2014)
5. Ladányi E, **Lakatos A**, Szövördi É: Reggeli „meglepetés” – bevérzett cysticus lymphangioma **MAGYAR RADIOLÓGIA** 88:(2)142-144. (2014)
6. Kiss M, **Lakatos A**, Lombay B: A sugárdózis csökkentésének lehetőségei gyermekek CT-vizsgálatánál **MAGYAR RADIOLÓGIA ONLINE** 3:(12)1-9. (2012)
7. Shaikh S, Nyári E, Koncz J, **Lakatos A**, Lombay B: Az ovariumtorzió diagnosztikája ultrahangvizsgálattal és a műtéti leletből - Az aktuális diagnosztikus módszerek áttekintése **MAGYAR RADIOLÓGIA** 83:(4)282-287. (2009)