

SEMMELWEIS EGYETEM
DOKTORI ISKOLA

Ph.D. értekezések

2961.

MÉDER ÜNŐKE

Krónikus betegségek gyermekkori prevenciója

című program

Programvezető: Dr. Szabó Attila, egyetemi tanár

Témavezető: Dr. Jermendy Ágnes, egyetemi adjunktus

Neurointenzív monitorozás és kezelés a neonatólógiai gyakorlatban

Doktori értekezés

Dr. Méder Ünőke

Semmelweis Egyetem Rácz Károly Klinikai Orvostudományok
Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Jermendy Ágnes, PhD, egyetemi adjunktus

Hivatalos bírálók:

Dr. Görbe Éva, PhD, ny. egyetemi docens

Dr. Dalloul Hicham, PhD, részlegvezető főorvos

Szigorlati bizottság elnöke:

Dr. Réthelyi János, MTA doktora, egyetemi tanár, igazgató

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Szabó Léna, PhD, egyetemi adjunktus

Dr. Mikos Borbála, orvosigazgató, főorvos

Budapest
2022

Tartalomjegyzék

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE.....	6
1. BEVEZETÉS.....	9
1.1. A neurointenzív terápia célpopulációja	10
1.1.1. Koraszülöttek.....	10
1.1.2. Hypoxiás-ischaemiás encephalopathiás újszülöttek.....	11
1.2. A neurointenzív monitorizálás lehetőségei	12
1.2.1. Közeli infravörös spektroszkópia (NIRS)	12
1.2.2. Folyamatos video-elektroencephalographia (EEG).....	22
1.2.3. Amplitúdó-integrált elektroencephalographia (aEEG).....	24
1.3. A neurointenzív képalkotás.....	34
1.3.1. Ultrahang vizsgálat	34
1.3.2. Transcranialis color Doppler ultrahang vizsgálat.....	37
1.3.3. Mágneses Rezonancia vizsgálat	39
1.3.4. MR spektroszkópia.....	41
1.3.5. Egyéb képalkotó eljárások.....	46
1.4. Neuroprotektív eljárások.....	49
1.4.1. Neuroprotektív eljárások HIE újszülötteknél	49
1.4.2. Neuroprotektív eljárások koraszülötteknél.....	53
1.5. Idegrendszeri fejlődés támogatása	60
1.5.1. Fizikai környezet optimalizálása	61
1.5.2. Család.....	65
1.5.3. Zeneterápia.....	68
2. CÉLKITŰZÉSEK.....	73
2.1.1. Az agyi oxigenizáció vizsgálata koraszülöttekben bőr-bőr kontaktus és anyai éneklés hatására	73
2.1.2. Folyamatos aEEG vizsgálat predikciós értéke hypoxiás ischaemiás encephalopathiában	73

3.	MÓDSZEREK	74
3.1.1.	<i>Az agyi oxigenizáció vizsgálata koraszülöttekben bőr-bőr kontaktus és anyai éneklés hatására</i>	<i>74</i>
3.1.2.	<i>Folyamatos aEEG vizsgálat predikciós értéke hypoxiás ischaemiás encephalopathiában</i>	<i>74</i>
3.2.	Betegek	75
3.2.1.	<i>Az agyi oxigenizáció vizsgálata koraszülöttekben bőr-bőr kontaktus és anyai éneklés hatására</i>	<i>75</i>
3.2.2.	<i>Folyamatos aEEG vizsgálat predikciós értéke hypoxiás ischaemiás encephalopathiában</i>	<i>75</i>
3.3.	Adatgyűjtés és feldolgozás	77
3.3.1.	<i>Az agyi oxigenizáció vizsgálata koraszülöttekben bőr-bőr kontaktus és anyai éneklés hatására</i>	<i>77</i>
3.3.2.	<i>Folyamatos aEEG vizsgálat predikciós értéke hypoxiás ischaemiás encephalopathiában</i>	<i>80</i>
4.	EREDMÉNYEK	83
4.1.1.	<i>Az agyi oxigenizáció vizsgálata koraszülöttekben bőr-bőr kontaktus és anyai éneklés hatására</i>	<i>83</i>
4.1.2.	<i>Folyamatos aEEG vizsgálat predikciós értéke hypoxiás ischaemiás encephalopathiában</i>	<i>88</i>
4.1.3.	<i>aEEG háttértevékenység.....</i>	<i>91</i>
4.1.4.	<i>Görcsaktivitás.....</i>	<i>95</i>
4.1.5.	<i>SWC.....</i>	<i>95</i>
4.1.6.	<i>Predikció számítás.....</i>	<i>95</i>
5.	MEGBESZÉLÉS	99
5.1.	<i>Az agyi oxigenizáció vizsgálata koraszülöttekben bőr-bőr kontaktus és anyai éneklés hatására</i>	<i>99</i>
5.2.	<i>Folyamatos aEEG vizsgálat predikciós értéke hypoxiás ischaemiás encephalopathiában.....</i>	<i>102</i>

6.	KÖVETKEZTETÉSEK.....	105
6.1.	Az agyi oxigenizáció vizsgálata koraszülöttekben bőr-bőr kontaktus és anyai éneklés hatására	105
6.2.	Folyamatos aEEG vizsgálat predikciós értéke hypoxiás ischaemiás encephalopathiában.....	105
7.	ÖSSZEFOGLALÁS	107
8.	SUMMARY	108
9.	FÜGGELÉK.....	109
10.	IRODALOMJEGYZÉK.....	111
11.	SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE.....	141
11.1.	A doktori értekezés témájához kapcsolódó közlemények	141
11.2.	A doktori értekezés témájához nem kapcsolódó közlemények	141
12.	KÖSZÖNETNYÍLVÁNÍTÁS.....	144

Rövidítések jegyzéke

SE	Semmelweis Egyetem
PIC	perinatalis intenzív centrum
HIE	hypoxiás-ischaemiás encephalopathiás
aEEG	amplitúdó-intergrált elektroencephalográf
PVL	periventrikuláris leukomalácia
NIRS	near-infrared spectroscopy
fNIRS	funkcionális near-infrared spectroscopy
CBF	cerebral blood flow
rSO ₂	regional oxygen saturation
HbO ₂	oxigenizált hemoglobin
HHb	deoxigenizált hemoglobin
SpO ₂	perifériás artériás oxigén szaturáció
pCO ₂	artériás széndioxid nyomás
FTOE	fractional tissue oxygen extraction
cFTOE	cerebral fractional tissue oxygen extraction
PDA	patent ductus arteriosus
hsPDA	haemodynamically significant patent ductus arteriosus
NEC	necrotizáló enterocolitis
MAP	mean arterial pressure
VEGF	vascular endothelial growth factor
GFAP	glial fibrillary acidic protein
TNF-alpha	tumor necrosis factor-alpha
IL-6	interleukin 6
IVH	intraventricular haemorrhage
EEG	elektroencephalográf
MEG	magnetoencephalográf
PET	pozitron emisszós tomográf
EKG	elektrokardiográf
CFM	cerebral function monitor
CNV	continuous normal voltage
DNV	discontinuous normal voltage

BS	burst suppression
LV	low voltage
FT	flat trace
SWC	sleep-wake cycling
UH	ultrahang
KUH	koponya ultrahang
GMH-IVH	germinal matrix - intraventricular haemorrhage
PHI	periventricular haemorrhagic infarction
PHVD	post-haemorrhagic ventricular dilatation
VI	ventriculáris index
AHW	anterior horn width
ACA	arteria cerebri anterior
ACM	arteria cerebri media
V _S	systolic velocity
V _D	diastolic velocity
MV	mean velocity
RI	rezisztencia index
PI	pulsatility index
DWI	diffusion-weight imaging
MRS	magnetic resonance spectroscopy
NAA	N-acetyl-aszpartát
AAP	American Academy of Pediatrics
PWMI	punctate white matter injury
NPV	negative predictive value
PPV	positive predictive value
CT	computer tomography
SPECT	single photon emission computed tomography
PET	positron emission tomography
DOPA	dihydroxyphenylalanine
NMDA	N-methyl-D-aspartate
NICHD-NRN	National Institute of Child Health and Development - Neonatal Research Network

TOBY	Total Body Hypothermia vizsgálat
EPO	erythropoetin
NOS	nitrogén-monoxid szintáz
RDS	respirációs distressz szindróma
PDA	patent ductus arteriosus
REM	rapid eye movement
NREM	non-rapid eye movement
ROP	retinopathy of prematurity
BPD	bronchopulmonális dysplasia
PHB	phenobarbital
GABA	gamma-aminobutyric acid
NIDCM	Neonatal Integrative Developmental Care Model
KMC	kangaroo mother care
SSC	skin-to-skin contact
CV	variációs koefficiens
IQR	interquartilis tartomány (interquartile range)
ANOVA	analysis of variance
CPAP	continuous positive airway pressure
HFNC	high-flow nasal cannula
MDI	mentális fejlődési index (mental development index)
PDI	psychomotoros fejlődési index (psychomotor development index)
ICC	osztályon-belüli korrelációs együttható (intraclass correlation coefficient)
AUC-ROC	area under receiver operator characteristic curve

1. Bevezetés

Az újszülöttkori neurointenzív kezelés az elmúlt évtizedben kialakult, folyamatosan fejlődő szubspecialitás, melynek célja az agy-központú gyógyítás. A perinatális intenzív centrumokban (PIC) történt robbanásszerű fejlődés eredményeként a korábban gyógyíthatatlan betegséggel vagy koraszülöttként világra jött gyermekek életét sikerül megmenteni. A neurointenzív kezelés során a központban az agy áll, a program célja a primer központi idegrendszeri rendellenességgel született vagy akut megbetegedés következtében szekunder neurológiai károsodásnak kitett újszülöttek fejlődésneurológiai kimenetelének optimalizálása.¹ A neonatológiai intenzív terápia megvalósítása multidiszciplináris feladat: többek között intenzív terápia szakápoló, neonatológus, gyermek neurológus, gyermek neuroradiológus, pszichológus, gyógytornász, logopédus, laktációs szakember, zeneterapeuta, szociális munkás közös munkájának eredménye.

Az újszülött neurointenzív kezelés alapvetően négy pillérre épül: az újszülött vizsgálata, monitorozása, a központi idegrendszer védelme és a megfelelő fejlődés biztosítása.^{1,2} Kutatásaink során a Semmelweis Egyetem (SE) Gyermekgyógyászati Klinika PIC osztályán kezelt koraszülött és hypoxiás-ischaemiás encephalopathiás (HIE) betegek neurointenzív kezelésének két különböző aspektusát vizsgáltuk. PhD disszertációm első részében a zeneterápia hatását mutatom be az koraszülöttek agyi oxigén szaturációjára majd a HIE betegek amplitúdó integrált elektroencephalográfiás (aEEG) vizsgálatainak az eredményeit összegzem.

A Semmelweis Neonatológiai Klinikai Kutatócsoport célja az osztályunkon kezelt újszülöttek túlélési esélyeinek növelése a neurológiai károsodás minimalizálásával. Céljainkat a neurointenzív monitorozás fejlesztésével, a rizikócsoportba tartozó újszülöttek központi idegrendszerének védelmével és az idegrendszeri károsodást elszenvedett újszülöttek személyre szabott terápiajával érjük el. Mindemellett a fejlődésneurológiai kimenetel pontosabb predikciója, illetve a hazaadást követő egyénre szabott korai fejlesztések is segítik a gyermekek számára legoptimálisabb fejlődés biztosítását.

1.1. A neurointenzív terápia célpopulációja

Neurointenzív terápia szükséges mindazon újszülöttek esetében, akik már születéskor neurológiai károsodás jeleit mutatják, illetve fennáll a lehetőség, hogy a neonatológiai kezelés során másodlagosan érintettek lehetnek, például koraszülöttség vagy egyéb akut megbetegedés következtében (keringési vagy légzési elégtelenség, anyagcsere betegségek, fertőzés, veleszületett fejlődési rendellenességek).

A világ első neonatális neurointenzív osztálya 2008-ban jött létre az Egyesült Államokban San Francisco-ban, a University of Californián. Az első évben szerzett tapasztalataik alapján, a 2011-ben megjelent közlemény szerint, a PIC osztályra felvett összes beteg 25%-a felelt meg a neurointenzív monitorozás alkalmazási kritériumainak. A betegek 38% HIE, 35% újszülöttkori görcs, 14% súlyos intraventriculáris vérzés miatt igényelt neurointenzív ellátást.³ Természetesen azóta számos országban létesültek hasonló centrumok, melyek a helyi sajátosságokat tükrözik. Az SE Gyermekgyógyászati Klinika PIC osztályán a legnagyobb kihívást a számos szövődménnyel rendelkező koraszülöttek és a HIE betegek jelentik, ezért kutatásaim során a fenti két populációt vizsgáltam.

1.1.1. Koraszülöttek

Világszerte az élve születések 10,6%-a koraszülött, ami évente 14,8 millió gyermeket jelent.⁴ A Központi Statisztikai Hivatal adatai alapján Magyarországon az elmúlt években 88-93 ezer élveszülött látott napvilágot évente, közülük 7400-8300 (8,1-8,9%) koraszülött, azaz a 22.-36. gesztációs hét között születik.⁵ Az idő előtt megszületett gyermekeknél az extrauterin élet károsan befolyásolja az agy fejlődését. A gesztációs idő csökkenésével egyre nagyobb arányban fordulnak elő hosszútávú, a központi idegrendszer károsodására utaló szövődmények: intellektuális elmaradás, cerebrális parézis, a nyelvi fejlődés elmaradása, érzékszervi problémák, autizmus spektrumzavar, figyelemhiányos hiperaktivitás zavar, pszichiátriai kórképek, valamint szocializációs problémák.⁶

A koraszülöttek egyharmada szenved strukturális agyi károsodást,⁷ mint például agyvérzés, hydrocephalus vagy periventriculáris leukomalácia (PVL). Magyarországon a Nemzeti Szülészeti és Perinatális Regiszter alapján, évente körülbelül 3500-4000

korszülötnél diagnosztizálnak agyvérzést, azonban csak 60-70 gyermeknél alakul ki posthaemorrhagiás hydrocephalus, illetve 80-90 gyermeknél PVL.⁸

Számos kutatás bizonyította, hogy destruáló agyi károsodás hiányában is jelentkezhet hosszútávú központi idegrendszeri károsodás. A koraszülöttek az érettség határán, érett újszülöttekhez viszonyítva, kisebb agytérfogattal, agyfelszínnel rendelkeznek, a funkcionális kapcsolódások és a mikrostrukturális rendezettség is zavart szenved.⁹

1.1.2. Hypoxiás-ischaemiás encephalopathiás újszülöttek

Az újszülöttkori mortalitás és későbbi fejlődésneurológiai károsodás leggyakoribb oka a perinatális asphyxia. Az újszülöttkori asphyxia a neonatális halálozás 30-35%-ért, világszerte évente 1 millió gyermek haláláért felelős.¹⁰ Fejlődő országokban a születéskori asphyxia meghatározása a születést követő spontán légzés hiánya, míg fejlett országokban biokémiai kritériumok alapján definiálják: az elégtelen vérellátás következményeként kialakuló gázcseré elégtelenség, melyet hypoxaemia, hypercapnia és acidózis jellemez.¹¹ Az újszülöttek 3-5 ezrelékénél jelentkezik asphyxia, azonban a következményként kialakuló HIE csak az újszülöttek 1-2 ezrelékét érinti. Magyarországon a Nemzeti Szülészeti és Perinatális Regiszter alapján az asphyxia diagnózisa oxigénhiány miatti hypoxia, hypercapnia vagy laktátacidózis jelenlétében állapítható meg.⁸ Hazánkban az évente regisztrált 230-330 asphyxiás gyermek közül hypoxiás-ischaemiás encephalopathiát csak 150-200 újszülötnél diagnosztizálnak, mely esetekben indokolt lehet a hypothermiás kezelés.¹² (1. ábra) A kórkép fontosságát a 10%-os mortalitás, valamint az életben maradt gyermekek 50%-ánál megfigyelhető hosszútávú fejlődésneurológiai elmaradás pl. cerebrális parézis, mentális és psychomotoros károsodás jelzi.



1. ábra. Hypoxiás-isaemiás encephalopathiás újszülött neurointenzív monitorozása az I. sz. Gyermekklinikán (saját felvétel)

1.2. A neurointenzív monitorozás lehetőségei

A neurointenzív kezelés lehetőségét és fejlődését az ágymelletti, folyamatos neurointenzív monitorozás elérhetősége tette lehetővé. A XXI. század elején a PIC osztályokon a kardiovaszkuláris monitorozás mellett egyre elterjedtebbé vált az újszülöttek központi idegrendszerének non-invazív monitorozása is. Az agyi háttértevékenység, görcsaktivitás, szöveti oxigenizáció és a haemodinamikai változások követése elengedhetetlen az idegrendszert ért károsodás detektálásához, illetve megelőzéséhez.

1.2.1. Közeli infravörös spektroszkópia (NIRS)

A közeli infravörös spektroszkópia (NIRS: Near-Infrared Spectroscopy) nem-invazív, hordozható, csendes, optikai eszköz, melyet fejlődésneurológiai kutatásokban és egyre gyakrabban neonatológiai osztályokon a klinikumban is használnak.¹³ (2. ábra)



2. ábra: NIRS monitor újszülött szenzorral
(SenSmart ®Model X-100, Nonin Medical Inc., saját felvétel)

Az infravörös fényt Sir Frederick William Herschel fedezte fel 1800-ban,¹⁴ azonban orvosi használata csak 1977-ben kezdődött.¹⁵ A NIRS a 800-2500 nm közötti tartományban kibocsátott elektromágneses sugárzását a legtöbb biológiai szövet áttereszti, azonban a vérben levő hemoglobin elnyeli. A klinikai gyakorlatban használt NIRS eszközök a 700-1000 nm tartományon belül, kettő vagy négy, különböző hullámhosszúságban fényt emittálnak, és ezek szöveti elnyelődését detektálják. A regionális szöveti oxigenizáció (rSO₂) mérés leggyakoribb felhasználása az agy, de perifériás szövetek, például vese, a splanchnikus terület, illetve a végtagizmok felett is lehet alkalmazni. Cerebrális NIRS esetén a fény a koponyacsonton, illetve a felette levő bőrön is képes áthatolni, ezáltal az érzékelő alatti 2-3 cm mélységben mérhető a regionális szöveti oxigenizáció.

Az agyi szöveti oxigenizációt a perifériás méréshez hasonló elv alapján lehet meghatározni. A lokalizált agyi véráramlás (CBF: cerebral blood flow) az agykéreg aktivitásával nő, mely jelenséget neurovaszkuláris kapcsolódásnak (coupling) hívnak.¹⁶ Az agyi aktivitás változására a szöveti oxigenizált (HbO₂) és deoxigenizált (HHb) haemoglobin koncentrációjának mérésén keresztül indirekt módon lehet következtetni.¹⁷ A hemoglobin két különböző formájának koncentrációja eltérő hullámhosszúságú fényelnyelésük alapján a Lambert-Beer törvény segítségével kiszámítható.¹⁸

A regionális szöveti oxigenizációt az oxihemoglobin és a deoxihemoglobin arányából határozzuk meg:

$$rSO_2 = \frac{HbO_2}{HbO_2 + HHb}$$

Mivel a szöveti mikro cirkuláció artériás, vénás, illetve kapilláris elemeket is tartalmaz, a mért rSO_2 ezek együttes értékét tükrözi. A különböző készülékek eltérő algoritmusok alapján, általában 75-85% vénás, 15-25% artériás, 5% kapilláris eredetű oxigén szaturációval számolnak.¹⁹ Egy szenzoron belüli több detektor segítségével az rSO_2 különböző mélységű szövetekben, külön-külön is mérhető.²⁰ Feltételezve, hogy a mérési időintervallumon belül az agy metabolikus aktivitása, az artériás oxigén szaturáció, illetve a hemoglobin koncentrációja állandó, az rSO_2 érték változása az agyi keringés változását tükrözi. Számos élettani paraméter befolyásolja az rSO_2 alakulását, így a vérnyomás, szívfrekvencia, perifériás artériás oxigén szaturáció (SpO_2), artériás széndioxid nyomás (pCO_2) valamint a haemoglobin koncentráció.

A pulzoximetriával összehasonlítva, míg ott pulzatis, artériás oxigén szaturációt mérünk egy emitter és egy detektor segítségével, NIRS esetén nem-pulzatis, kevert szöveti oxigén szaturációt mérünk általában egy emitter és két detektor segítségével.

A szövetek által felhasznált oxigén mennyiségét a frakcionált szöveti oxigén extrakció (FTOE: fractional tissue oxygen extraction) jelzi, mely az SpO_2 és az rSO_2 arányából számolható:

$$FTOE = \frac{SpO_2 - rSO_2}{SpO_2}$$

A cerebrális FTOE (cFTOE) értékét elsősorban az agyi véráramlás, metabolizmus és oxigén felvétel határozza meg.

1.2.1.1. Újszülöttkori normál értékek

Számos nemzetközi tanulmány vizsgálta az újszülöttek normál rSO_2 értékeit. Általánosan elfogadott életkor szerinti percentilis görbék jelenleg még nem léteznek, mivel a különböző NIRS eszközök eltérő hullámhosszúságú fényt, különböző szenzorokat és eltérő algoritmusokat használnak. Különös jelentősége van a speciális neonatális szenzorok alkalmazásának, mivel a kisméretű felnőtt szenzorok akár 10%-kal is kisebb értékeket mutatnak újszülöttekben.²¹

Wijbenga és munkatársai újszülöttek és koraszülöttek rSO₂ értékeit mérték közvetlenül születés után 4 különböző agyi régióban (frontoparietárisan és temporoparietárisan mindkét oldalon). Arra a következtetésre jutottak, hogy mivel ezen értékek nem különböznek szignifikánsan egymástól, elégséges csupán az egyik régió vizsgálata, mely praktikus szempontból általában a frontoparietális terület.²²

Pichler munkacsoportja 380 újraélesztést nem igénylő újszülött rSO₂ adatait mérte az első 15 percben homloktájékon, eredményeiket medián (10-90 percentilis) formában jelenítették meg: 2 perces korban a medián érték 41% (23%-64%), 5 percesen 68% (45%-85%), 10 percesen 79% (65%-90%) illetve 15 percesen 77% (63%-89%) volt.²³ Ugyanezt a tendenciát tükrözi számos más vizsgálat is: megszületést követően az rSO₂ értékek növekednek, és nagyjából 6 perces korban érik el a plató értéket. A perifériás oxigén szaturáció értékei is hasonló növekedést mutatnak az első életpercekben, azonban az rSO₂ értékek hamarabb stabilizálódnak, jelezve, hogy az agy oxigénellátása az elsődleges.²⁴ Megfigyelték, hogy azon koraszülötteknél magasabb a súlyos agyvérzés aránya, akiknél a stabilizáció időszakában, 5 perces életkorban a perifériás oxigén szaturáció nem éri el a 80%-t.²⁵ A NIRS monitorozás szükségességét támasztja alá Baik és munkacsoportjának kutatása, amely szerint SpO₂ értékekben különbséget nem mutató koraszülöttek közül az agyvérzést átélt betegeknél szignifikánsan alacsonyabb agyi rSO₂ értékeket mértek.²⁶

A kezdeti stabilizációt követő hetekben a koraszülöttek rSO₂ értéke 55-85% között változik. McNeill és munkacsoportja mérései alapján az első három hétben az agyi rSO₂ 66-83%, a vese 64-87%, a hasi 32-66% értékeket mutatott.²⁷ Megfigyelésük szerint a megszületést követő első három hét alatt az rSO₂ értékek variabilitása is csökkent. Bailey mérései alapján az egészséges, érett újszülöttek átlagos agyi rSO₂ értéke a 2. életnapon 78,3±6,1%, a vesék felett 88,9±5,9%, míg a hasi rSO₂ megfelelt a felnőttekben mért értékeknek 75,3±12,4%.²⁸ Viszonyításképpen felnőtt, éber betegek átlag cerebrális rSO₂ értéke egy szisztematikus összefoglaló alapján 66,4%, a referenciatartomány 51,0%-81,8% volt.²⁹

1.2.1.2. NIRS monitorozás koraszülöttekben

A PIC osztályokon még nem általánosan elterjedt gyakorlat az agyi szöveti oxigenizáció folyamatos regisztrálása, de számos kutatás igazolja, hogy mind a kezdeti stabilizáció, mind a későbbi kezelés során segít a terápiás döntések meghozatalában, illetve használata csökkentheti az idegrendszeri szövődmények előfordulását.¹⁹ (3. ábra)



3. ábra. Koraszülött agyi regionális oxigenizáció monitorozása az SE Gyermekgyógyászati Klinika PIC osztályán. Nyíl jelöli a NIRS monitor, valamint a szenzor helyzetét (saját felvétel).

A koraszülöttek neurointenzív monitorozásának megértésében segít a központi idegrendszeri sérülések pathogenezisének rövid áttekintése. A koraszülöttekben leggyakrabban előforduló cerebrovasculáris lézió a germinális mátrix vérzés, illetve a fehérállomány ischaemiás sérülése.

A germinális mátrix az oldalkamrák ependymája alatt helyezkedik el, jelentőségét az adja, hogy az idegsejt és glia prekursorok itt proliferálódnak majd migrálnak a fejlődő agykéregbe. A terület magas metabolikus aktivitása és oxigén felhasználása relatív hypoxiát okozhat, mely növekedési faktorok emelkedését (VEGF: vascular endothelial growth factor és az angiopoetin-2) és az angiogenezis fokozódását eredményezi. A germinális mátrix sérülékenysége multifaktoriális eredetű, az érrendszer sérülékenységére illetve az agyi vérkeringés ingadozására vezethető vissza.³⁰ A germinális mátrix mikroérrendszere igen fragilis, melyet a bazális lamina éretlensége, az astrocyták GFAP (glial fibrillary acidic protein) hiánya illetve a pericyták számának elégtelensége magyarázhat.^{31,32} Az agyi keringés fluktuációját az autoreguláció éretlensége, a szisztémás vérnyomás változékonysága illetve a vénás nyomás emelkedése okozhatja. Az agyi véráramlást befolyásolja minden szisztémás vérnyomást befolyásoló beavatkozás, mint a trachea szívás, görcstevékenység, vagy hirtelen volumen expanzió,

hypercapnia, hypoxia, acidózis, szepszis, nyitott ductus arteriosus illetve alacsony haematokrit érték. Emelkedett vénás nyomás háttérében a koraszülöttekben igen gyakran előforduló respirációs distressz szindróma miatti gépi lélegeztetés vagy pneumothorax is állhat.

Napjainkban a koraszülöttek agyvérzésének csökkenésével párhuzamosan előtérbe kerülnek a fehérállomány sérülései (WMI: white matter injury), mely fokális és diffúz formában is előfordulhat. A WMI háttérében hypoxiás-ischamiás inzultus illetve gyulladás állhat. A szabad gyökök valamint a proinflammatorikus citokinek (TNF-alpha: tumor necrosis factor-alpha, IL-6: interleukin 6) a microglia aktivációján keresztül károsítják az oligodendrocyta precursorokat, mely diffúz WMI esetén a fehérállomány térfogatának csökkenésével, fokális WMI esetén koagulációs necrosis következtében üregképződéssel járnak.³³ További részleteket illetően utalok a képalkotók fejezetben leírtakhoz.

A folyamatos agyi oxigenizáció monitorozása nagymértékben segítheti a koraszülöttek stabilizációját az élet első óráiban és napjaiban. A SafeBoosC II. multicentrikus randomizált klinikai vizsgálat során extrém koraszülöttekben mérték az agyi oxigenizációt az élet első 72 órájában. Amennyiben ez az előírt tartományon kívül esett (55-85%) evidencián alapuló kezelési protokollt kezdtek.³⁴ Az rSO₂ értékek ismeretében történt ellátás során szignifikánsan, 58%-kal (95%CI: 35%-73%, p<0,001) csökkent az agyi hypoxia és hyperoxia időtartama. Hosszútávú fejlődésneurológiai kimenetelt ebben a tanulmányban még nem közöltek.

A koraszülöttek korai stabilizációja során megfigyelték, hogy minden, akár csekély beavatkozásnak tűnő kontaktus, például a pelenkacsere vagy tubus igazítás, leszívás is kihat az agyi oxigenizációra, melynek értéke szoros összefüggést mutatott a későbbiekben az agyvérzés előfordulásával.³⁵

Számos tanulmány vizsgálta az agyi rSO₂ és az agyvérzés kialakulásának az összefüggését. Noori és munkatársainak kutatása alapján azon koraszülötteknél, akiknél kamravérzés (IVH: intraventricular haemorrhage) alakult ki, az első 12 életórában alacsonyabb agyi rSO₂ értékeket mértek (67,9% vs. 78,9%, p=0,004).³⁶ Korcok vizsgálata alapján a koraszülöttek első életnapjaiban mért magas cFTOE változatlan agyi metabolizmus mellett a CBF csökkenésére utal, mely súlyos neurológiai károsodás korai előjele lehet.³⁷

Az agyi rSO₂ mérés segítségével a megfelelő agyi perfúzió biztosítható koraszülöttek lélegeztetése során is. Az pCO₂ befolyásolja az agyi vérkeringést: a hypocapnia vazokonstriktiót, ezáltal rSO₂ csökkenést, a hypercapnia vazodilatációt és rSO₂ emelkedést okoz, mely jól nyomonkövethető NIRS monitorozással. Mindezek alapján Vanderhaegen és munkacsoportja az invazív lélegeztetést igénylő újszülötteknél a központi idegrendszer károsodásának elkerülése érdekében javasolja a folyamatos NIRS monitorozást.³⁸

Pichler kutatásai szerint a koraszülöttek ismétlődő apnoéja során a perifériás oxigén szaturáció csökken, azonban az agyi rSO₂ értékek csak a bradycardiával együtt járó apnoek során csökkennek szignifikánsan.³⁹

Világszerte számos kutatócsoport vizsgálja a hypotenzio hatásait koraszülöttekben. A súlyos hypotenzio nagy valószínűséggel okoz későbbi agykárosodást, azonban a már bizonyosan káros mértékű hypotenzio definiálásában és az alkalmazott vazopresszor terápia tekintetében egyelőre nincs konszenzus. Bonestro munkacsoportja hypotenziós koraszülöttekben a kezelés hatását vizsgálták az agyi oxigenizációra. Megfigyeléseik során sem a volumen, sem a dopamin terápia nem okozott szignifikáns változást a cerebrális rSO₂ értékekben, emiatt arra következtetésre jutottak, hogy ameddig az agyi oxigenizáció a normál tartományba esik, nem szükséges a hypotenzio kezelése.⁴⁰

A NIRS használata a haemodinamikailag szignifikáns nyitott ductus arteriosus (hsPDA, haemodynamically significant patent ductus arteriosus) korai kezelésének megítélése szempontjából is hasznos lehet. Lemmers vizsgálatai alapján a hsPDA-val rendelkező koraszülöttek agyi rSO₂ értéke szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a vizsgálatban résztvevő kontroll betegeké (62%±9% vs 72%±10%).⁴¹

A koraszülöttek egyik legveszélyesebb szövődményét, a necrotizáló enterocolitis (NEC) kialakulását is előre jelezheti a splanchnikus NIRS mérés.

Cortez és munkacsoportja kutatásai alapján, a tartósan alacsony szöveti oxigenizáció, beszűkült variabilitással, táplálási intoleranciát jelez, melyet a NEC kialakulásakor szignifikánsan megemelkedett rSO₂ követ.⁴² Számos kutatás felvetette a koraszülött transzfúzió és a NEC kialakulásának összefüggését, azonban a legújabb metaanalízisek alapján a transzfúzió nem növeli a NEC előfordulását.⁴³ Az anaemia súlyosságát, a transzfúzió szükségességének megítélését, illetve eredményességét is segítheti a NIRS monitorozás.¹⁹

1.2.1.3. NIRS monitorozás HIE betegekben

A HIE újszülöttek neurointenzív monitorozásnak megértésében segít a kórkép pathogenezisének rövid áttekintése. Az inzultus alapvetően két fő mechanizmus következtében alakul ki: hypoxaemia (a vérben alacsony az oxigén tartalom), valamint ischaemia (a vérellátás csökken, mely során az oxigén és a glükóz ellátás is elégtelen) talaján fejlődhet ki. Időbeni lezajlás alapján megkülönböztetünk akut teljes vagy krónikus asphyxiát. Nem ritka ezek keveredése, melynek eredőjeként az újszülött vagy magzat agyi oxigenizált véráramlása elégtelenné válik.⁴⁴

A hypoxiás-ischaemiás inzultust követően az agyban szignifikáns haemodinamikai és metabolikus változások mennek végbe, mely érinti az agy energiaháztartását, neurokémiai, valamint neurotoxikus folyamatait.⁴⁵

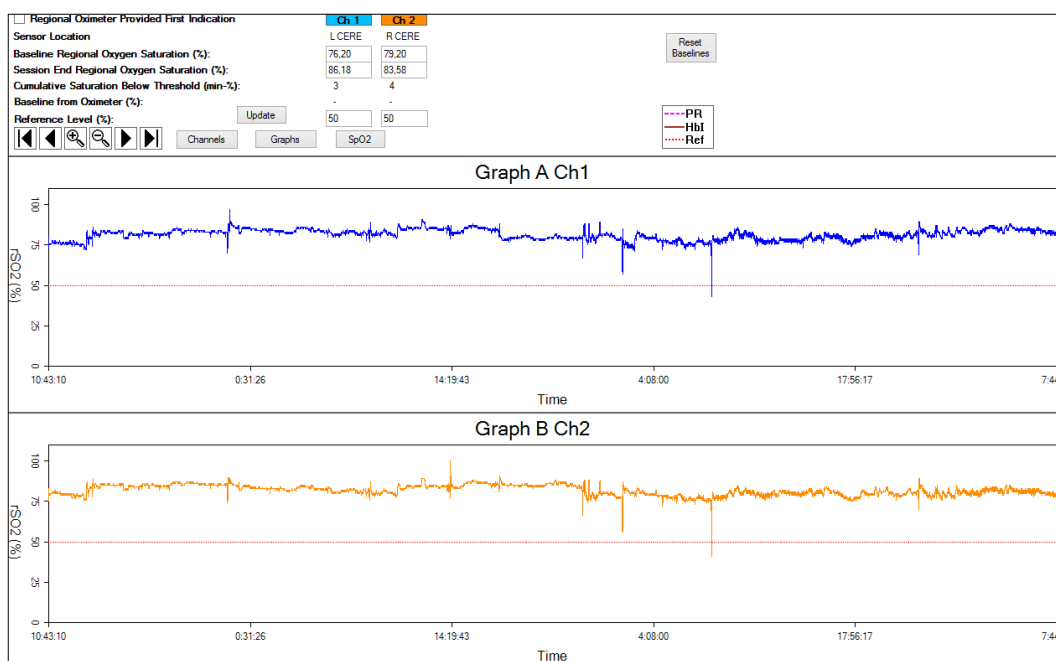
A HIE kialakulása egy folyamat, melyben három fázist lehet elkülöníteni.⁴⁶ Az első fázis, mely az asphyxiás inzultust követően az első 30-60 percben jön létre az *elsődleges neuronkárosodás*. Az idegsejtekben az aerob glikolízis leáll, ATP raktárak kiürülnek, létrejön az elsődleges energia-deficit. Az energiahány miatt a membránpotenciált fenntartó Na-K-ATPáz működése leáll, így a depolarizáció következtében Ca^{2+} valamint glutamát szabadul fel, mely további citotoxikus glutamát, reaktív szabadgyök, nitrogén-monoxid, valamint számos excitátoros aminosav felszabadulását eredményezi. Ez az idegsejtek pusztulásához vezet, a vér-agy gát sérülése és a gyulladáshoz vezető válasz aktiválódása pedig citotoxikus oedémát okoz.⁴⁷

Az agyi vérkeringés javulásával, a reperfüziót követően elkezdődik a második, *látens fázis*, mely 1-6 óráig tart.⁴⁶ Az anaerob glikolízisnek köszönhetően az ATP szint normalizálódik, azonban jelentős mennyiségű laktát termelődik. A laktát szint emelkedése az agyi keringés autoregulációját, a következményes pH csökkenés az anaerob glikolízist gátolja.⁴⁸

A harmadik fázis a *másodlagos neuronkárosodás* időszaka, mely az inzultust követő 6. órától akár 3 napig is eltarthat.⁴⁶ Az ATP szint csökkenése másodlagos energiahányhoz vezet, mely további neuron demyelinizációt és nekrozist okoz. Ezt az időszakot hyperperfüzió, görcsök, cytotoxikus oedéma fokozódása és excitotoxicitás jellemzi.⁴⁷

A HIE patofiziológiáját összefoglalva öt fontos, egymáshoz szorosan kapcsolódó folyamatot különíthetünk el: oxidatív stressz, gyulladás, mitokondriumok károsodása, sejten belüli Ca^{2+} felhalmozódás és az excitotoxicitás.⁴⁹

A folyamatos NIRS monitorozás HIE újszülöttekben egyre elterjedtebb világszerte, melynek ma már nem csupán a kutatásban van szerepe, hanem a neurointenzív kezelés egyik alapvető mérőeszközüvé vált. (4. ábra)



4. ábra. Folyamatos agyi oxigenizáció monitorozása hypothermiás kezelésben részesülő hypoxiás-
 ischaemiás újszülöttnél mindkét oldali homloklebény felett (saját mérés).
 kék: bal oldali, narancssárga: jobb oldali rSO₂ (regionális oxigén szaturáció).

A folyamatos, nem-invazív NIRS monitorozás segítségével a súlyos hypoxiás károsodást szenvedett újszülötteknél felismerhető a csökkent felhasználás miatt észlelhető agyi hyperoxigenizáció, illetve az autoreguláció hiánya.

Számos vizsgálat alátámasztja azt a megfigyelést, mely szerint a jó és rossz kimenetelű HIE-vel diagnosztizált betegek agyi oxigenizációja az első életnapokban szignifikánsan különbözik.⁴⁵

Peng és munkacsoportja megállapította, hogy a hypoxiás-ischaemiás inzultust követően az első 4-6 órában az agyi oxigenizáció csökken, majd a 18.-20. órára normalizálódik. Kutatásaik során HIE újszülöttek két csoportját is összehasonlították, a későbbiekben az MR vizsgálaton károsodást mutató HIE betegek és az MR vizsgálat

eltérést nem mutató betegek NIRS értékeit vetették össze. Az rSO₂ értékek a 10. életórában mutatták a legnagyobb különbséget a két csoport között (79,63±4,64 vs. 70,79±4,83, p=0,01).⁵⁰ Lemmers és munkatársai a legnagyobb különbséget a két csoport között a 24.-30. órában mérték.⁵¹ Jain munkacsoportja a 24.-36. óra között mért magas rSO₂ értékekkel rendelkezőknél figyelt meg rossz kimenetelt.⁵² Az emelkedett agyi oxigén szint egyik oka a mitokondrium károsodás miatt fellépő csökkent agyi oxigén felhasználás. A súlyos HIE betegeknél ezt fokozza a másodlagos neuronkárosodás időszakában a hiperperfúzió, az ún. „luxus perfúzió”, melynek során a megnövekedett agyi vérátáramlás meghaladja a metabolikus igényeket.⁴⁵

A fenti eredményeket erősítette meg egy holland munkacsoport is, akik az élet első 48 órájában mérték az rSO₂ illetve a cFTOE értékek alakulását. A kedvező kimenetelű asphyxiás újszülöttek mindkét érték stabil maradt, míg a kedvezőtlen prognózisú betegek rSO₂ értékei az 1. életnap után növekedtek, ezzel párhuzamosan a cFTOE értékek csökkentek; az rSO₂ a 12 órás korban mért 65%-ról 84%-ra növekedett, míg a cFTOE 0,32-ről 0,12-re csökkent.⁵³

Az agyi autoreguláció monitorozásában is meghatározó szerepe van a NIRS használatának. Az agyi autoregulációnak köszönhetően az egészséges agy keringése egy relatív széles tartományon belül változó perfúziós nyomás mellett is állandó marad. Újszülöttek esetén az agyi perfúziós nyomás mérése helyett a gyakorlatban az artériás középnyomás (MAP, mean arterial pressure) értékét használjuk. Súlyos ischaemiás-asphyxiás inzultust követően az agyi erekben észlelt vazoparesis az autoreguláció károsodásához vezet, mely hosszútávon kedvezőtlen kimenetelt eredményez. Amennyiben az agyi metabolizmus növekedésével a CBF szabályozása nincs összhangban, másodlagos energiahány alakul ki, mely ugyancsak rontja a kimenetelt.⁴⁵

A NIRS monitorozás HIE betegek rövid és hosszútávú prognózisának becslését is segítheti. Több kutatóműhely szerint, a kedvező és kedvezőtlen kimenetelű csoportok között szignifikáns eltérés észlelhető az rSO₂ valamint a cFTOE értékekben,^{51,53} bár Shellhaas munkacsoportja nem tudta megerősíteni az összefüggést az agyi oxigenizáció és a kimenetel között.⁵⁴

1.2.2. Folyamatos video-elektroencephalographia (EEG)

Az elektroencephalográfia egy elektrofiziológiai mérőeszköz, mely az idegsejtek elektromos aktivitását detektálja. Az egycsatornás EEG hullám a koponya felszínén elhelyezett két elektróda közötti feszültskülönbséget méri, mely az alatta levő agykéreg posztzinaptikus potenciáljainak összességéből ered.⁵⁵ A görcsaktivitás a központi idegrendszer neuronjainak szinkron elektromos kisülése. Az elektrográfias görcs hirtelen megjelenő, abnormális, repetitív, $>2 \mu\text{V}$ -nál nagyobb feszültségű, határozott kezdeti és végponttal rendelkező elváltozás az EEG-n.⁵⁶

Újszülöttkorban a convulsio a leggyakoribb neurológiai sürgősségi állapot, mely magas mortalitással és morbiditással jár. A neurointenzív monitorozás egyik legfontosabb célja ebből adódóan a görcsök detektálása és hosszútávú monitorozása.⁵⁷ A neonatális convulsiót követő mortalitás az elmúlt évek során 40%-ról 20%-ra csökkent, ugyanakkor a túlélők között a neurológiai károsodás előfordulása még így is 30%.⁵⁸ Az összes életszakaszt összevetve újszülöttkorban leggyakoribb a görcsök előfordulása: 1000 élveszülésre 1-3 convulsio fordul elő, koraszülöttekben azonban még ennél is gyakoribb, akár 6% is lehet.⁵⁹ (5. ábra)

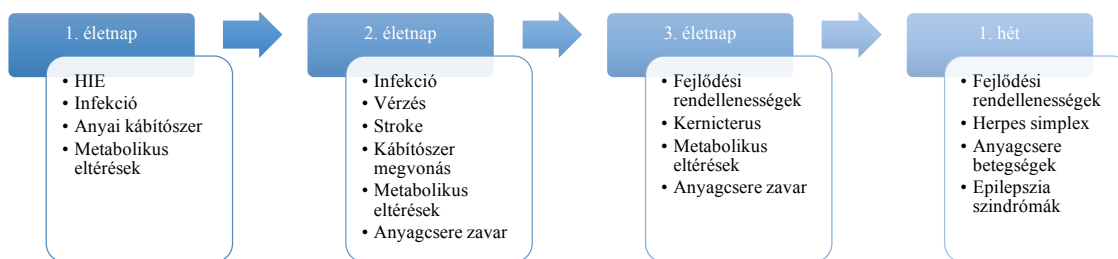


5. ábra. Sokcsatornás EEG vizsgálat egy 25. gesztációs hétre született 3 hetes koraszülöttnél (saját felvétel)

Egyre több kutatás igazolja, hogy az újszülöttkori görcsök befolyásolják a fejlődésneurológiai kimenetelt, ezért kiemelt fontosságú, hogy a PIC osztályokon korán felismerjék és kezeljék a convulsiókat.⁶⁰

Az újszülöttkori görcs diagnózisa számtalanszor ütközik nehézségbe, ugyanis gyakori az elektrofiziológiás convulsio, különösen görcsgátló kezelés vagy szedáció mellett. Amennyiben klinikai megjelenés észlelhető, az könnyen összetéveszthető egyéb újszülöttkorban észlelhető mozgásmintákkal,⁶¹ ezért az EEG vizsgálat nélkülözhetetlen a neonatális convulsiók diagnózisában.⁶²

A neonatális görcsök megjelenésének időpontja szintén segítheti a diagnózist. Az első életnapon észlelt görcsök 60-65%-ának háttérében HIE áll.⁷⁰ (6. ábra)



6. ábra Újszülöttkori görcsök leggyakoribb oka az életkor előrehaladtával

Az újszülöttkori görcs típusok többféleképpen csoportosíthatók. Az International League Against Epilepsy Neonatológiai Munkacsoportja 2021-ben új ajánlást dolgozott ki az újszülöttek görcstevékenységeinek felosztására, melyben hangsúlyosabb szerepet kap az EEG.⁶³ A neonatális convulsiókat két csoportba osztották: elektrofiziológiai görcs (klinikai megjelenés nélkül), illetve elektroklinikai görcs (mely klinikai tünetekkel jár).⁶⁴

Az újszülöttkori görcsök típusa alapján, egyes esetekben, következtetni lehet az etiológiára: mioklonusos görcsök háttérében leggyakrabban anyagcsere betegségek állnak. Klónusos convulsio háttérében fokális kérgi betegség pl. stroke vagy vérzés állhat. HIE esetében bármilyen klinikai megjelenés előfordulhat.

A neonatális görcsök monitorozásának aranystandardja a video-EEG. Folyamatos, sokcsatornás video-EEG monitorozás ajánlott minden encephalopáthiás, illetve súlyos állapotú újszülöttnél a convulsiók gyors diagnózisa és az azonnali terápia megkezdése érdekében.⁷⁰

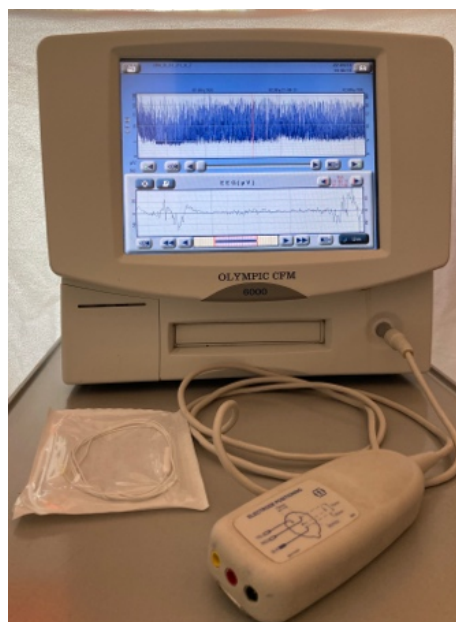
A video monitorozás segít elkülöníteni a valódi görcsaktivitást a mozgási műtermékektől. Hátránya, hogy a video-EEG felhelyezése és értelmezése magasszintű

szakértelmet igényel, mely a legtöbb centrumban nem áll rendelkezésre a hét minden napján, napi 24 órában. A folyamatos video-EEG másik kihívása, hogy a sok vezeték nehezíti az ápolási munkát és az orvosi beavatkozást. A legtöbb centrumban convulsio gyanúja esetén a folyamatos video-EEG monitorozás helyett, 30-120 perces hagyományos többsatornás EEG felvételeket készítenek, így azonban a sporadikusan megjelenő görcsaktivitás rejtve maradhat.⁶⁸

Hosszútávon megoldást jelenthet az automata convulsio felismerő rendszer, mely méri és figyeli az EEG aktivitás frekvenciáját, amplitúdóját, ritmikusságát, komplexitását és ezáltal képes felismerni a görcs jelenlétét és lehetővé teszi ezek gyors kezelését.^{65,68}

1.2.3. Amplitúdó-integrált elektroencephalographia (aEEG)

Amplitúdó-integrált EEG (aEEG) vizsgálatot először 1969-ben Maynard és munkatársai használtak felnőtt szívűtött betegek intenzív osztályos kezelése során, melyet eleinte Cerebral Function Monitornak (CFM, agyi funkció monitor) neveztek.⁶⁶ Neonatológiában az 1980-as években kezdték alkalmazni érett és koraszülött egészséges gyermekeknél valamint súlyos asphyxiás illetve görcsaktivitást mutató betegeken.^{67,68} Napjainkban a fejlett országok PIC osztályán szinte kivétel nélkül megtalálható ez az eszköz. (7. ábra)



7. ábra. aEEG monitor (Olympic CFM™ 6000 Monitor, saját felvétel)

Az aEEG készülék a beteg elektromos agyi háttéraktivitásának hosszú távú és folyamatos regisztrálását biztosítja. Az egy csatornás EEG jel csúcsamplitúdóját időben összetömöríti, szűri, egyenirányítja és kijelzi.⁶⁹ A műtermék minimalizálása érdekében a 2-15 Hz közötti tartományon kívül eső frekvenciákat kiszűri. A készülék a microvoltban mért feszültséget egy szemi-logaritmikus skálán (0-10 μ V között lineáris, 10-100 μ V logaritmikus) az y-tengelyen rögzíti, elősegítendő az alacsony feszültségű tartomány értékelését, ugyanakkor lehetővé teszi a magas feszültségű tartomány ábrázolását is. Az aEEG 15 másodpercenként rögzít egy függőleges vonalat, melynek a felső pontja az adott időtartamban mért legmagasabb, az alsó a legalacsonyabb amplitúdót jelzi. Az idő előrehaladtával egy sötét szalag válik láthatóvá az aEEG felvételen, melynek sávszélessége a minimum és maximum EEG amplitúdókat tükrözi.⁷⁰ Az x-tengelyen az időbeni tömörítés lehetővé teszi a hosszabb trendek észlelését. A rögzítés standard sebessége 6 cm/óra, de az újabb készülékek lehetővé teszik ennek a módosítását is.⁸³ Leegyszerűsítve az aEEG jel alsó szegélye az EEG folytonosságát tükrözi, míg a felső szegély az EEG hullám amplitúdóját jelzi. Az elektrografiás görcs típusosan mind az alsó, mind a felső szegélyt megemeli.⁶⁸ Az aEEG készülék a nyers EEG görbét is rögzíti és ábrázolja, így bármikor alaposabban elemezhető a monitoron észlelt elváltozás, elkülöníthető a műtermék.

Az aEEG a hagyományos EEG felvételhez képest könnyebben értelmezhető és alkalmazható, ezért az elmúlt évtizedben a neonatológiai osztályokon világszerte a neurointenzív monitorozás kiemelt eszközévé vált. Az aEEG könnyen felhelyezhető, viszonylag szerény költséggel jár és lehetővé teszi az ágymelleti, folyamatos agyműködés monitorozást neurofiziológiában nem jártas egészségügyi szakemberek számára is.⁸⁴

A standard aEEG készülék egycsatornás, azaz három elektróda felhelyezésével (két parietalis és egy referencia) működnek. A kétcsatornás készülék a biparietalis elektródák mellett centrális elektródák segítségével növeli az érzékenységet. A megfelelő hydrokolloid vagy aranybevonatú fém elektróda és a bőr közötti kontaktus kialakításához a hajas fejbőr tisztítása, ritkán borotválása szükséges. Tüelektródák segítségével jobb jelátvitel és stabilabb rögzítés lehetséges, mely az impedancia mérésével ellenőrizhető.

Az aEEG aktivitást alapvetően három paraméter segítségével lehet jellemezni: az agyi háttéraktivitás, görcsaktivitás, valamint az alvás-ébrenlét ciklus.

1.2.3.1. Háttéraktivitás

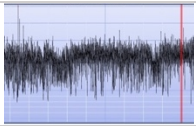
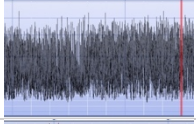
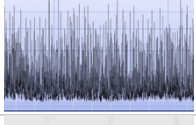
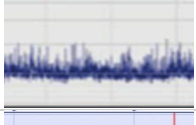
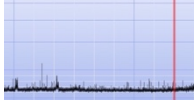
Az aEEG háttéraktivitás kvantitatív elemzése nem terjedt el a klinikai gyakorlatban.⁷¹ Az elektrokortikális aktivitás leírására, csoportosítására leggyakrabban három kvalitatív megközelítést használnak.

A Burdjalov klasszifikáció⁷² a folyamatosságot, az alvás-ébrenlét ciklusokat, az amplitúdó alsó határát és a sáv szélességet pontozza. Előnye, hogy koraszülöttekben is jól használható a gesztációs idő szerinti pontszámok alapján.

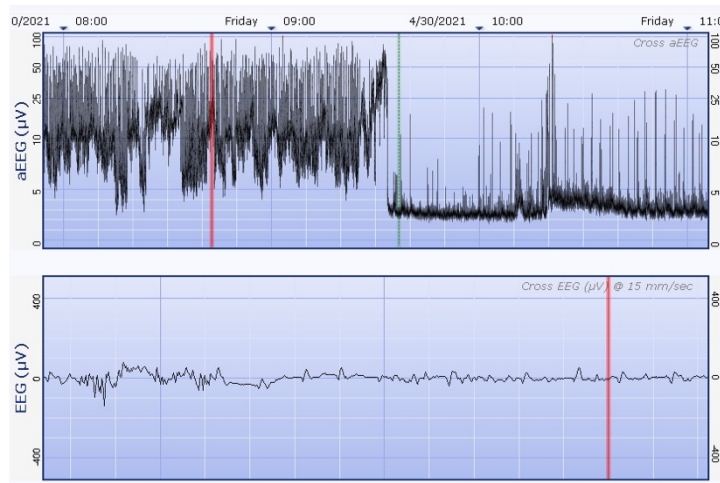
Az Olishar/Klebermass⁷³ klasszifikáció a háttéraktivitás (discontinuous low-voltage, discontinuous high-voltage és continuous aktivitás időaránya, valamint a burst aktivitások óránkénti előfordulása), az alvás-ébrenlét ciklusok és a görcsök jelenlétén alapuló a pontrendszer. Ez a score rendszer is elsősorban koraszülöttek aEEG felvételének az értékelésére szolgál.

A Hellström-Westas klasszifikációja⁷⁴ szintén a háttértevékenység, alvás-ébrenlét ciklusok és görcsök alapján rendszerez, azonban itt pontrendszer nem került kidolgozásra. Ez a leggyakrabban használt kvalitatív klasszifikáció, melynek előnye, hogy a patológiás aEEG elváltozásokat is leírja. A háttértevékenységet az alábbi öt kategóriába sorolja. (1. táblázat)

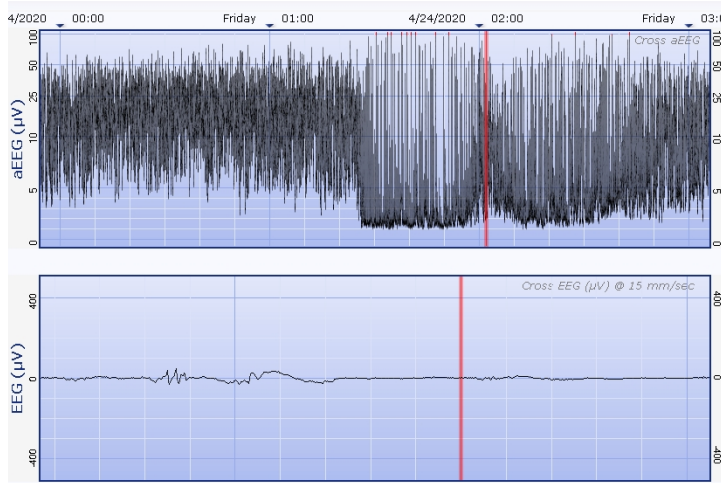
1. táblázat. Az aEEG háttéraktivitás 5 fokozata Hellström-Westas klasszifikációja alapján (saját felvétel)

Háttéraktivitás	Rövidítés	Alsó határ	Felső határ	Megjelenés
Continuous normal voltage	CNV	> 5 μ V	> 10 μ V	
Discontinuous normal voltage	DNV	< 5 μ V	> 10 μ V	
Burst suppression	BS	< 5 μ V	-	
Low voltage	LV	< 5 μ V	μ V	
Flat trace	FT	< 5 μ V	μ V	

A háttéraktivitást befolyásolja a gesztációs kor, az éberségi szint, illetve gyógyszerhatás, ugyanakkor idővel fluktuál és fejlődik. Akut változás detektálható agyi vérkeringés, szén-dioxid nyomás változás, acidózis, hypoglycaemia, meningitis hatására is.⁷⁵ Szedatívumok, fájdalomcsillapító és anticonvulsiv gyógyszerek változó mértékben deprimálják a háttéraktivitást. (8. és 9. ábra)



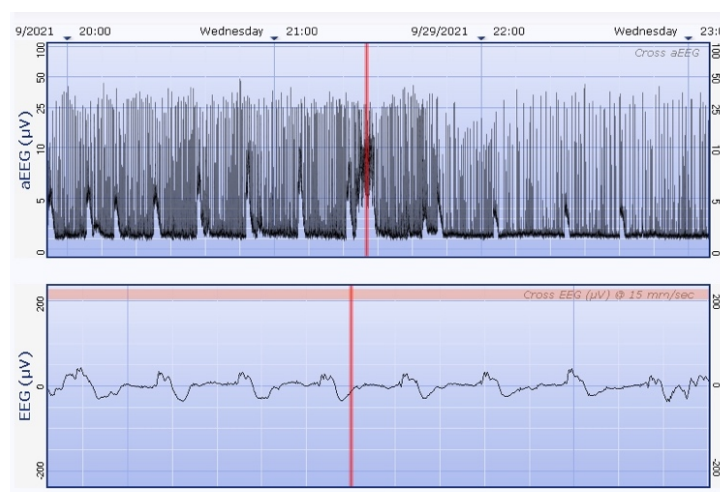
8. ábra. Phenobarbital hatása az aEEG háttértevékenységre.
Zöld vonal jelzi a gyógyszer beadásának időpontját (saját felvétel)



9. ábra. Midazolam hatása az aEEG háttéraktivitásra (saját felvétel)

1.2.3.2. Görcsaktivitás

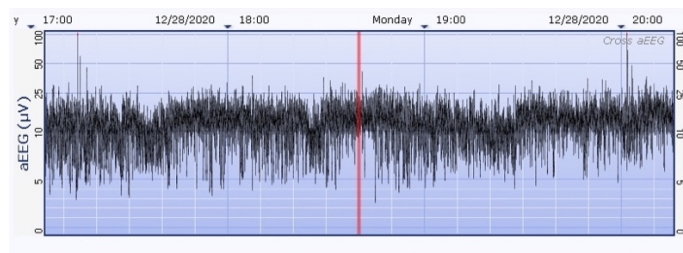
A hagyományos EEG-hez hasonlóan az aEEG-n detektálható görcsaktivitás hirtelen jelentkező, repetitív, sztereotip mintázatú elváltozás, melynek amplitúdója legalább 2 μV és legalább 10 másodpercig tart.⁷⁶ Az aEEG felvételen egy azonnali minimum és maximum amplitúdó emelkedés látható.⁸⁴ (10. ábra) A nyers EEG elemzése segítheti a diagnózist. A regisztrátumon megfigyelhető a görcs hossza, ismétlődése, illetve követhető a terápia hatékonysága is. A görcsaktivitás időbeli megjelenése alapján lehet egyszeri, ismétlődő, illetve 30 percen túli convulsio esetén status epilepticus.



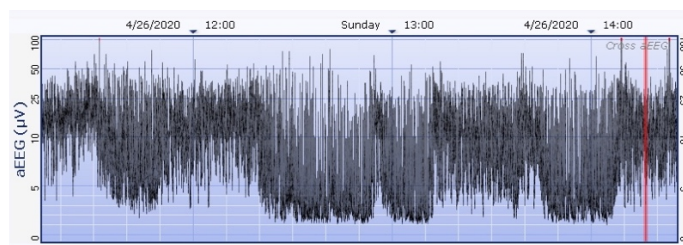
10. ábra. Görcsaktivitás az aEEG felvételen (saját felvétel)

1.2.3.3. Alvás-ébrenlét ciklusok

Az újszülött ébrenlétével, illetve a különböző alvási fázisaival párhuzamosan az aEEG felvételen megfigyelhető az amplitúdó folyamatos fluktuációja. A sávszélesség szinusz hullám szerűen változik, a kiszélesedések nyugodt alvást, a szűkületek folytonos aktivitást tükröznek ébrenlétben vagy aktív alvásban.⁸⁴ (11. ábra) Az alvás-ébrenlét ciklusok (SWC: sleep-wake cycling), amennyiben detektálhatók, lehetnek érettek vagy éretlenek (12. ábra). SWC jelenléte kimondható, ha 5 óra alatt legalább 3 egymásutáni ciklus észlelhető az aEEG-n. Érett SWC esetében a háttéraktivitás CNV, éretlen SWC esetében pedig DNV.⁷⁷



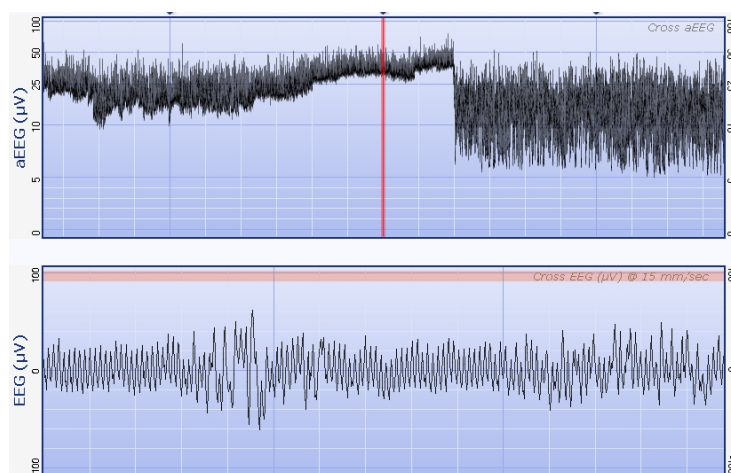
11. ábra. Érett alvás-ébredés ciklusok újszülöttnél (saját felvétel)



12. ábra. Éretlen alvás-ébredés ciklusok újszülöttnél (saját felvétel)

1.2.3.4. Műtermék

Kutatások szerint az aEEG felvétel akár 12%-a is lehet műtermék, melynek 55%-a elektromos, 45%-a pedig mozgási műtermék.⁷⁸ Leggyakrabban EKG, lélegeztetés (nagy frekvenciájú oszcillációs lélegeztetési üzemmód), mozgás, izomremegés és ápolási tevékenység zavarja az aEEG felvételt.⁷⁹ (13. ábra)



13. ábra. Nagy frekvenciájú oszcillációs lélegeztetés okozta műtermék az aEEG regisztrátumon

A háttéraktivitás amplitúdóját befolyásolhatja oedéma jelenléte, illetve az elektródák közötti távolság. Az elektródák közötti összeköttetés, pl. ultrahang gél, akár FT mintázatot is eredményezhet a felvételen.⁸⁰ Az aEEG monitorozás alapvetően az

amplitúdó változásról ad vizuális információt, a legtöbb eszköz azonban lehetővé teszi a nyers EEG görbe elemzését is, így a hullámok alakjáról és frekvenciájáról is tájékozódhatunk. A készülék lehetővé teszi, hogy bármilyen ápolási eseményt, beavatkozást, gyógyszeradást stb. jelezzünk a felvételen, a legújabb eszközök pedig már szimultán videórögzítést is végeznek. Ezen funkciók alkalmasak a legtöbb esetben a zaj kiszűrésére és a háttértevékenység vagy görcsaktivitás megfelelő értelmezésére.

1.2.3.5. HIE betegek aEEG monitorozása

Az aEEG monitorozás kiemelkedően fontos a hypoxiás-ischaemiás újszülöttek állapotának felmérésében és nélkülözhetetlen a hypothermiás kezelés indikációjának felállításához. A háttértevékenység klasszifikációja az encephalopathia súlyosságának megítélésében is segítséget nyújt.

HIE újszülöttek kezelése során készült aEEG felvétel a hosszútávú kimenetel predikciójában is alkalmazható. A közepsúlyos-súlyos HIE betegek körében a 2010-es évek után széles körben elterjedtté vált a hypothermiás kezelés, ennek hatására az aEEG prognosztikai értéke is megváltozott.

Thoresen és munkatársai szerint a korai (3-6 órás életkorban) aEEG felvételen észlelt CNV vagy DNV aktivitása jól jelzi a 18 hónapos kori jó kimenetelt (szenzitivitás: 1,0 (0,8-1,0) specificitás: 0,62 (0,41-0,80)). A kóros felvétel (BS, LV, FT) normothermiás újszülötteknél nagyobb mértékben, hypothermiás betegeknél csak kismértékben (pozitív prediktív értéke 84% vs. 59%) jelezte előre a halált vagy súlyos károsodást.⁸¹ Hypothermiás kezelésben részesülő betegek esetén a 36-48 órás aEEG jóval érzékenyebb a későbbi fejlődésneurológiai kimenetel előrejelzésében. Számos nemzetközi kutatás és metaanalízis szerint a 48. órában, illetve azon túl is kóros aEEG szorosan összefügg a későbbi kedvezőtlen kimenetellel.⁸² Csekő és munkatársai 70 újszülött aEEG felvétele alapján megállapították, hogy a kóros aEEG (BS, LV, FT) predikciós értéke az idő előrehaladtával javul. (Pozitív prediktív érték: 6 órás korban 0,5, 24 valamint 48 órás korban 0,82, illetve 60 órás korban 0,92).⁸³ Rio és munkacsoportja 17 kutatás szisztematikus elemzése alapján megállapította, hogy a hűtésben nem részesülő gyermekek esetében a kóros aEEG háttéraktivitás 36 órás korban rendelkezik a legjobb megbízhatósággal a későbbi kedvezőtlen kimenetel megbecslésére (AUC: 0,95, szenzitivitás: 0,79 (0,59-0,9), specificitás: 0,95 (0,81-0,99)). A hypothermiás kezelésben

részesülő betegek esetében ez 72 órára tolódott ki (AUC: 0,91, szenzitivitás: 0,61 (0,45-0,75), specificitás: 0,97 (0,9-0,99)).⁸⁴

A HIE betegek aEEG felvételén az SWC jelenléte, megjelenésének időpontja is jelezheti a prognózist. Osredkar és munkacsoportja 171 normothermiás újszülött alvás-ébrenlét ciklusát vizsgálta, a túlélők 95,4%-ban, ezzel szemben az elhunytak mindössze 8,1%-nál jelent meg az SWC. A megjelenés medián időpontja is szignifikáns különbséget mutatott az enyhe és súlyos encephalopathiás betegek között (7 vs. 62 óra $p < 0,01$).⁹¹ Massaro és munkatársai 2012-ben 75 hypothermiával kezelt újszülött aEEG felvételén az SWC-t vizsgálva megállapították, hogy a melegítés kezdetéig megjelenő SWC minden esetben jó kimenetelt jelentett.⁸⁵

Jelenleg kevés adat áll rendelkezésünkre arról, hogy a görcsállapotok jelenléte a korai aEEG-n hogyan befolyásolja a kimenetelt. Basti és munkacsoportja 2020-ban 30 érett, hypothermiával kezelt HIE újszülött aEEG felvételét vizsgálta. A regisztrátumokon észlelt görcsaktivitást két csoportba osztották, magas görcsaktivitás jellemezte azon gyermekeket akiknél 1 óra alatt több mint 15 percig vagy folyamatosan több, mint 30 percig láttak görcsre utaló aEEG elváltozást. Amennyiben óránként 15 percnél kevesebbet észleltek vagy egyáltalán nem volt görcs, alacsony görcsaktivitás csoportba sorolták a gyermekeket. Megállapították, hogy a kedvezőtlen fejlődésneurológiai kimenetel szignifikánsan összefügg a magas görcsaktivitással ($p = 0,0004$) és az egynél több anticonvulzív gyógyszer használatával ($p = 0,006$).⁸⁶

Shah és munkatársai az aEEG felvételen észlelt görcs gyakoriság és az MR felvételen látott agykárosodás összefüggését vizsgálták. Kutatásaik során megállapították, hogy a magas görcsaktivitás, az aEEG háttértevékenységétől függetlenül is, MR-en látható kiterjedt szöveti károsodással társult (OR: 5,00, 95%CI: 1,47- 17,05 $p = 0,01$).⁸⁷

A neonatális görcsök diagnosztizálásában továbbra is a többcsatornás EEG tekinthető az arany standard módszernek, ugyanakkor számos vizsgálat bizonyította, hogy az aEEG-n is felismerhető a görcsök 70-80%-a,⁸⁸ mely megfelelő gyakorlattal tovább növelhető. Az aEEG kevésbé alkalmas a rövid, fokális és alacsony amplitúdójú convulsiók detektálására, azonban a klinikai esetek többségében a fenti szenzitivitás az aEEG jóval szélesebb körben való alkalmazhatóságának köszönhetően elfogadható kompromisszum.

1.2.3.6. Koraszülöttek aEEG monitorozása

A koraszülöttek aEEG vizsgálata viszonylag új terület, azonban egyre több PIC osztályon alkalmazzák ebben a populációban is. Az elektrokortikális aktivitás, ahogyan az aEEG háttéraktivitás is, gesztációs korrall változik. A 32. gh. alatti koraszülöttek DNV háttéraktivitással rendelkeznek, magas és alacsony amplitúdójú epizódok váltják egymást. Az idő előrehaladtával a háttéraktivitás fokozatosan egyre folyamatosabbá válik és a folyamatos aktivitás időtartama is növekszik.⁹⁴ Zhang és munkatársai kimutatták, hogy a 30.-35.gh között, az éréssel párhuzamosan, az aEEG sávszélesség csökken, az alsó szegély pedig emelkedik.⁸⁹ Megfigyelték, hogy a folyamatosabb elektromos aktivitás és az SWC jelenléte az első élethéten az extrém kis súlyú koraszülöttek esetében is jó prognózist jelez.⁹⁰ Wilkström és munkatársai 16 koraszülött (24.-28. gh. hét) aEEG felvételét elemezték az első 72 életórán és azt figyelték meg, hogy a nagy kiterjedésű kamravérzések alacsonyabb minimum és maximum amplitúdókkal, valamint ritkább burst aktivitással jártak.⁹¹ Song és munkacsoportja szerint az első 72 órában készült abnormális aEEG felvétel az MR-en fehérállomány sérülést, hosszútávon pedig rossz prognózist jelez.⁹² Egy 2021-ben megjelent kutatás igen nagyszámú (532) koraszülött aEEG felvételét pontozta a Burdjalov score alapján.⁸⁶ A korai aEEG nagymértékben jelezte az agyvérzés rizikóját és így a jövőben segítheti a koponya ultrahang időzítésének megtervezését és a felesleges vizsgálatok elkerülését illetve lehetőség esetén megfelelő terápia alkalmazását.⁹³ Egy 2017-ben megjelent összefoglaló tanulmány alapján, az abnormális aEEG háttéraktivitás (folyamatoság és burst aktivitás alapján) az első héten szoros összefüggést mutatott a késői kedvezőtlen kimenetellel (szensitivitás: 0,83, 0,69-0,92, specificitás: 0,83, 0,77-0,87).⁹⁴

Koraszülöttekben a convulsiók előfordulása különböző felmérések alapján 4-48%, ezek felismerésében és a kezelése eredményességének megítélésében elengedhetetlen a folyamatos aEEG monitorozás.^{95,104} Azon kutatásokban, ahol prospektíven monitorozták a betegeket, magasabb előfordulási arányt észleltek, ami valószínűleg magyarázatot ad a különböző vizsgálatokban tapasztalt tág incidencia határokra.

Koraszülötteknél a görcsaktivitás általában igen rövid, klinikai tünetek ritkán fordulnak elő. Vesoulis és munkatársai közel száz, 24.-30. gh. közötti koraszülöttet monitoroztak az első három életnapjukon aEEG vizsgálattal. A görcs előfordulása 48% volt, a convulsio észlelése fokozott rizikót jelentett agyvérzés, fehérállomány sérülés és

halál előfordulására, hosszabb távon pedig gyakrabban figyelték meg a nyelvi fejlődés zavarát.⁹⁶ Lloyd és munkatársai a fokozott rizikójú koraszülöttek (alacsony gesztációs idő, alacsony Apgar érték, agyvérzés jelenléte) inkább a korai sokcsatornás EEG használatát javasolják, mivel náluk gyakrabban észleltek frontális (36%) és occipitális (38%) görcsöt, mely aEEG vizsgálattal észrevétlen maradhat.⁹⁷

A fenti kutatási eredmények összegzése alapján az aEEG mára egy modern neurointenzív osztály egyik legfontosabb eszközévé vált. Alkalmas a koraszülött populációban az agyi háttéraktivitás vizsgálatára, segítségével nyomon követhető a központi idegrendszer fejlődése, jelentős segítséget jelent a hosszútávú prognózis előrejelzésében és elengedhetetlen a görcsaktivitás detektálásához, valamint a terápia hatékonyságának követéséhez.

1.3. A neurointenzív képalkotás

1.3.1. Ultrahang vizsgálat

Az újszülöttek koponya ultrahang (KUH) vizsgálata az 1980-as évek óta segíti a központi idegrendszeri betegségek diagnózisát és terápiáját, mivel betegágy mellett alkalmazható, gyors, alacsony költségű, könnyen mozgatható és ionizáló sugárzástól mentes képalkotás.

A koponya UH vizsgálata újszülötteknél megfelelő aseptikus előkészítést követően, a nagykutatcon keresztül történik leggyakrabban, azonban más akusztikus ablakok: kiskutacs, temporális kutacs és a mastoid kutacs is használható a hátsó skála, valamint a kisagy részletesebb vizsgálatára. A jó minőségű, magas felbontású képek készítéséhez magas-frekvenciás (5-7,5 MHz) transzducerek szükségesek. A gyrusok, sulcusok, oedéma, illetve thrombosis megítélésére ennél nagyobb frekvenciájú (7-12 Hz), lineáris transzducerek alkalmasak.⁹⁸ Az ultrahang felvételek koronális és szagittális síkban készülnek. Koponya UH vizsgálat javasolt minden neurointenzív ellátást igénylő betegnél, lehetőség szerint a felvételt követő órákban.

1.3.1.1. Érett HIE újszülöttek KUH vizsgálata

A hypoxiás-ischaemiás inzultust átélt betegeknél az ultrahangon látható elváltozások az asphyxia patomechanizmusát, súlyosságát, illetve ennek következtében kialakult szöveti károsodást tükrözik.

Fokális vagy centrális sérülés: Akut, súlyos inzultust követően az újszülött agy magasabb anyagcseréjű területein (bazális ganglionok, thalamusok és agytörzs) észlelhető echodenzitás fokozódás, általában a 4. nap után. Igen súlyos esetekben a kéreg és a kéreg alatti fehérállomány is károsodhat.⁹⁹

Diffúz vagy perifériás sérülés: Részleges, hosszantartó, enyhe-közepes fokú hypoxiás-ischaemiás inzultus esetén a vérkeringés átirányul a magasabb anyagcseréjű területekre, emiatt az agyi artériák ellátási területeinek a határán („watershed area”) alakul ki károsodás. A KUH vizsgálattal az agyoedéma jelei észlelhetők: szűk kamrák, sulcusok eltűnése, frontális, parietális területeken elmosódik a szürkeállomány /fehérállomány határ, a cortex megvastagodik, illetve echogenitása fokozódik.^{100,113}

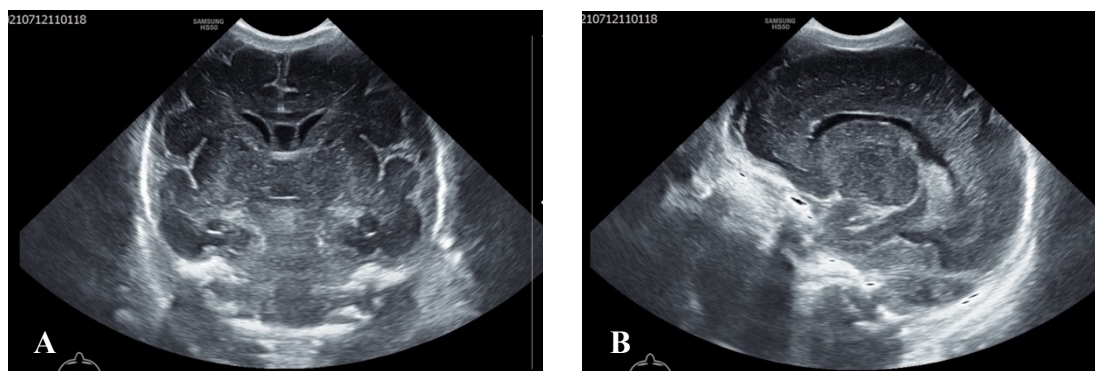
A KUH vizsgálata segítheti az encephalopáthiás újszülöttek differenciáldiagnózisát is: veleszületett fejlődési rendellenesség, vérzés, ischaemiás infarktus, nonketotikus

hyperglycinaemia (hypoplasiás corpus callosum), mitokondriális vagy peroxisomás betegségek (germinolyticus cysták), valamint molibdén kofaktor hiány (súlyos fehérállományi echodenzitás fokozódás) is diagnosztizálható.¹⁰¹

1.3.1.2. Koraszülöttek KUH vizsgálata

Koraszülöttek KUH vizsgálatát elsősorban germinális mátrix-kamrai vérzés (GMH-IVH: germinal matrix-intraventricular haemorrhage), periventrikuláris haemorrhagiás infarktus (PHI: periventricular haemorrhagic infaction), és a post-haemorrhagiás kamrai dilatáció (PHVD: post-haemorrhagic ventricular dilatation), kisagy vérzés és fehérállományi lézió diagnosztizálására és követésére használjuk.

Igen kis súlyú koraszülöttek között a GMH-IVH előfordulása napjainkban is magas, 20-25%, PHI az esetek 15%-ban észlelhető.¹⁰² A vérzések 50%-a az első életnapon keletkezik, a 3. nap végéig pedig 90%-a kialakul.¹⁰³ A koraszülöttek agyi ultrahang vizsgálatának gyakoriságát helyi protokollok határozzák meg. Az éretlenebb koraszülöttekben agy sérülékenységének a rizikója fokozott,¹⁰⁴ ezért 28. gh. alatti koraszülötteknél javasolt a koponya UH vizsgálat elvégzése az 1., 3., 7., 14., 21., 28. napon majd a továbbiakban 2 hetente és terminusban.¹⁰⁵ (14. ábra)



14. ábra. Koraszülött koponya UH vizsgálata az 1. életnapon
(A - koronális és B - szagittális sík, SE Gyermekgyógyászati Klinika)

A GM-IVH vérzéseket méretük, kiterjedésük és kamradilatáció jelenléte alapján először 1978-ban Papile és munkatársai osztották négy stádiumba (I.-IV).¹⁰⁶ Felismerve, hogy a korábban IVH-IV. stádium patomechanizmusa nem a kamrából kitörő vérzés, hanem tulajdonképpen PHI, Volpe¹⁰⁷ módosította a beosztást. Jelenleg világszerte számos különböző definíció és klasszifikáció létezik, ezért 2021-ben egy kanadai

munkacsoport (Canadian Neonatal Network) javaslatot tett a koraszülöttek ultrahang vizsgálattal észlelt károsodásainak csoportosítására.¹⁰⁸

- **IVH I:** subependymális vérzés, amely a germinális mátrix állományára korlátozódik. A caudo-thalamikus barázdában látható echodenzitás fokozódás.

- **IVH II:** kamrába törő vérzés, mely általában <50%-át tölti ki az oldalkamráknak és nem okoz tágulatot. Kisméretű vérzés esetén csak a choroid plexus megvastagodása észlelhető.

- **IVH III:** kamrába törő vérzés, mely akut kamratágulatot okoz. A kamrában levő vér kémiai ventriculitist okozhat, mely a subependymális terület megvastagodásával és echodenzitás fokozódásával jár.¹¹⁴

- **PHI:** bármely fokozatú GM-IVH-hoz társulhat. Kialakulásának mechanizmusa a periventriculáris fehérállományban kialakuló másodlagos vénás pangás, fehérállományi ischaemia és következményes haemorrhagiás infarktus. Ismételt UH vizsgálat során porencephaliás cysta vagy multiplex cysták alakulhatnak ki, melyek akár az oldalkamrákkal is összenyílhatnak.

- **Kisagyi vérzés:** nagyon fontos a kisagyi vérzés detektálása a masztoid ablakon keresztül, mert magas mortalitással és morbiditással jár. Előfordulása 32. gh. alatti koraszülöttekben akár 19% is lehet.¹⁰⁹ Megjelenése és nagysága alapján három csoportba osztható (pontoszerű: ≤ 4 mm, kicsi: >4 mm, de a cerebellum hemiszfériumának 1/3 részénél kisebb területre terjed ki, nagy: területe $\geq 1/3$ kisagyi hemiszférium).¹¹⁰

- **Fehérállomány sérülése (WMI: white matter injury):** koraszülöttek ischaemiás fehérállományi sérülése, mely általában nehezen diagnosztizálható. Bilaterálisan a periventriculáris régióban a fehérállomány inhomogén echodenzitás fokozódása látható, melyből idővel szintén kialakulhatnak cysták.

- **PHVD** előfordulása IVH III, illetve PHI-t követően 30-50%-ra tehető. A kanadai munkacsoport javaslata alapján az oldalkamra ventriculáris index (VI) és az első szarv szélessége (AHW: anterior horn width) szerint osztályozzák. Közepes a kamratágulat amennyiben a gesztációs kornak megfelelő VI>97 percentil és AHW>6 mm, súlyos amennyiben a VI>97 percentil+4 mm és AHW>10 mm.

Szignifikáns koraszülött agyi sérülésnek számít az IVH III, PHI, súlyos kamradilatáció, közepes vagy súlyos kisagyi vérzés, illetve a cystikus fehérállományi lézió.¹²² A súlyos kamravérzések a későbbiekben komoly fejlődésneurológiai

elmaradással járhatnak, az esetek 45-85%-ában súlyos kognitív deficit alakul ki és a gyermekek 75%-nak lesz iskoláskorban speciális nevelési igénye.¹¹¹ A fehérállományi lézió vagy periventrikuláris leukomalácia jelenléte növeli a cerebrális parézis előfordulásának a rizikóját, leggyakrabban (44%) quadriplégia alakul ki, melyet látási és hallási károsodás is kísérhet (27%).¹¹² Egy nemrég megjelent összefoglaló tanulmány szerint az izolált kisagyi vérzések az esetek 43-75%-ában súlyos fejlődésneurológiai elmaradással jártak. Leggyakrabban a kiterjedt vérzés és a vermis érintettsége jelezte előre a súlyos kognitív (38%), motor (39%), beszéd (41%) és viselkedési (38%) problémákat.¹¹³

A koraszülöttek egyharmadában kimutatható germinális mátrix vérzés az oligodendroglia progenitor és az astrocyta prekursor sejtek sérülésén keresztül a myelinizáció és a cortex fejlődési zavarához, ezáltal későbbi fejlődésneurológiai elmaradáshoz vezethet.¹¹⁴

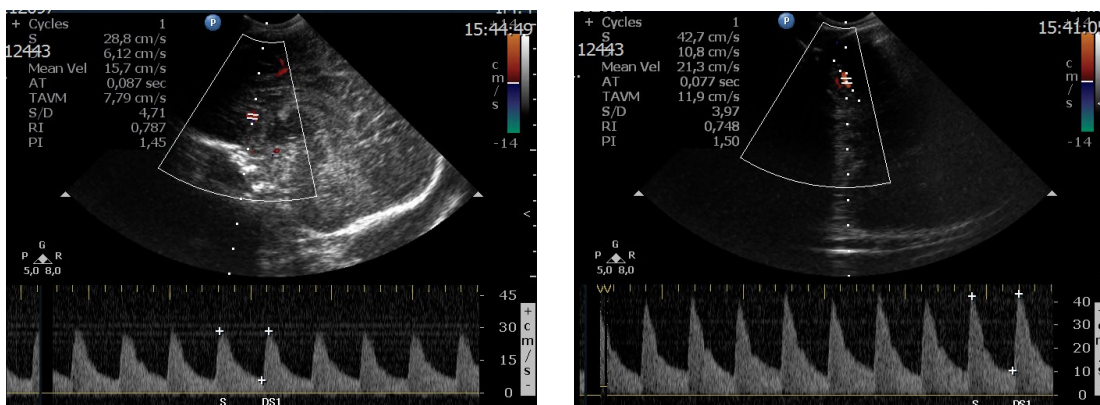
1.3.2. Transcranialis color Doppler ultrahang vizsgálat

Az agyi erek color Doppler vizsgálata az ishaemiás, vérzéses elváltozások, infekciók, daganatok részletes kivizsgálásában, valamint a vénás thrombosis diagnózisánál nyújt rendkívül hasznos többlet információt.¹¹²

A nagykutacson keresztül sagitális síkban egyes artériák (a. basilaris, a. carotis interna, a. cerebri anterior) valamint a vénák (v. vertebralis interna, v. Galeni, sinus saggitalis superior és sinus rectus) keringése értékelhető. Koronális síkban az a. carotis interna, a. cerebri media, a. cerebri anterior egyes ágai, a thalamostriatalis erek és a sinus cavernosus, temporalis ablakon keresztül pedig az a. cerebri media vizsgálható.

Doppler vizsgálatok során mérhető többek között a legmagasabb szisztolés (V_S), a végdiasztolés (V_D) illetve az átlagos áramlás (MV), azonban a mérések pontossága nagymértékben függ a vizsgáló személy gyakorlatától, valamint az ultrahang és az ér által bezárt szög nagyságától. A rezisztencia index (RI vagy Pourcelot index), illetve a pulsatility index (PI) bevezetésével kiküszöbölhető a szög eltérésekből adódó pontatlanság.¹¹⁵ (15. ábra)

$$RI = \frac{VS - VD}{VS} \qquad PI = \frac{VS - VD}{MV}$$



15. ábra. Újszülött color Doppler áramlásmérés az arteria cerebri anteriorban (A) és mediában (B) (saját mérés)

1.3.2.1. *HIE újszülöttek color Doppler vizsgálata*

A hypoxiás ishaemiás inzultuson átesett betegeknél leggyakrabban az artéria cerebri anterior (ACA), valamint az artéria cerebri media (ACM) áramlását mérjük. A RI mérése az agyi autoregulációt tükrözi. A súlyos HIE betegeknél mért kifejezetten alacsony RI hypovolaemiát vagy cerebrális vazodilatációt jelez, mely vazoparalízis vagy nagymértékű vazodilatátor kiáramlás eredményeként jöhet létre.¹¹⁶ Hypoxia esetén a cerebrovasculáris erek simaizomsejt membránpotenciál hyperpolarizációja okozhat vazodilatációt.¹¹⁷ A hypothermia előtti időszakban az abnormalis rezisztencia index szoros összefüggést mutatott a hosszútávú fejlődésneurológiai kimenetellel.

Elsőként 1986-ban, Archer vizsgálta közepes és súlyos HIE betegeknél a Pourcelot féle RI prediktív értékét. Kedvezőtlen kimenetel esetén 24-62 életóra között az alacsony RI ($\leq 0,55$) pozitív prediktív értéke 75%, a negatív prediktív értéke 100%-nak bizonyult.¹¹⁸

Skranes és munkacsoportja 45 encephalopathiás újszülött RI értékét mérte hypothermia alatt két alkalommal (medián 11 és 62 óra) illetve felmelegítést követően (medián 89 óra).¹³¹ Az alacsony RI ($\leq 0,55$) hűtés alatt sajnos nem volt prediktív, azonban felmelegedést követően az alacsony RI ugyanolyan hasznosnak bizonyult, mint a normotermiás időszakban. A RI értéke szignifikánsan különbözött a jó és a rossz kimenetelű csoportokban. Felmelegítést követően az alacsony RI 100%-ban (95%CI: 31-100) jósolt rossz kimenetelt, amennyiben a RI $> 0,55$ volt, 89%-ban (95%CI: 74-96) lehetett kedvező rövidtávú kimenetellel számolni. Elstad és munkatársai 125 hypothermiával kezelt HIE beteg RI prognosztikai értékét mérte az első 24 órát követően,

és azt találták, hogy az index negatív prediktív értéke nem változott a normotermiás korszakhoz képest (76% (95%CI: 69-82)), ugyanakkor a pozitív prediktív értéke szignifikánsan alacsonyabb (60% (95%CI: 45-74)).¹¹⁹

1.3.2.2. Koraszülöttek color Doppler vizsgálata

Koraszülötteknél a szisztémás vérnyomás változékonysága az agyi autoreguláció zavarával együtt alacsony CBF-t és következményes agyi ischaemiát okozhat. Pezzati és munkacsoportja jó állapotban levő koraszülöttek agyi keringését vizsgálta az élet első 2-8 órájában color Doppler segítségével. Megállapították, hogy a gesztáció és a születési súly növekedésével szignifikánsan nő az ACA és mindkét oldali ACM területén az áramlás sebessége. Méréseik segítségével normatív görbéket generáltak a korai ACA, ACM, valamint az RI tartományokra a gesztációs idő függvényében.¹²⁰ Argollo és munkatársai 67 fehérállományi sérüléssel diagnosztizált koraszülöttben mérték a rezisztencia indexet az első 72 órában. Kutatásaik alapján a kóros RI (<0,61 és > 0,85) szoros összefüggést mutatott a fehérállományban később kialakuló vérzéssel, illetve atrófiával.¹²¹ Egy 2020-ban megjelent összefoglaló tanulmány értékelése szerint a RI mérése koraszülöttekben nem alkalmas a későbbi fejlődésneurológiai kimenetel előrejelzésére. Ugyanakkor nyitott ductus arteriosus esetén a magasabb RI érték az ACA-ban vagy ACM-ban (0,78-1,2) haemodinamikailag jelentős PDA-t igazolhat, mely segítheti a további terápiás lépések megtervezését.¹³⁰

A color Doppler vizsgálat egyik hátránya, hogy csak időszakosan végezhetőek a mérések. Megoldást jelenthet erre a problémára egy új fejlesztés, a NeoDoppler, mely nyitott kutacson keresztül, egy kicsi, könnyű és könnyen rögzíthető transducerrel, folyamatosan képes mérni a CBF-t az agy különböző mélységeiben.¹²² Az artériás és vénás keringés folyamatos monitorozásával lehetővé válik az instabilitás korai jeleinek észlelése, szükség esetén terápiás beavatkozás, mely a remények szerint csökkentheti az agyvérzés előfordulását.

1.3.3. Mágneses Rezonancia vizsgálat

A mágneses rezonancia (MR) vizsgálat az újszülöttek központi idegrendszerének legrészletesebb képalkotó modalitása, a legtöbb esetben nélkülözhetetlen a pontos diagnózis és prognózis felállításához. Előnye, hogy ionizáló sugárzástól mentes, mágneses térben történik a képalkotás. Bár világszerte egyre inkább hozzáférhető ez a

képalkotás, a vizsgálat alatt történő kardiovaszkuláris monitorozás, infúziós terápia, illetve lélegeztetés csak speciális, a mágneses térben használható igen költséges eszközökkel valósítható meg. További hátránya, hogy az újszülött szállítása mentőt igényelhet, a vizsgálat viszonylag hosszú (általában 20-40 perc), mely idő alatt mozdulatlanságot igényel, illetve a hanghatás miatt gyakran szedáció is szükséges.

A pontos diagnózis érdekében fontos a felvételek minősége és a megfelelő MR szekvenciák kiválasztása. Az újszülöttkorban leggyakrabban használt szekvenciák a T1 és T2-súlyozott, a diffúzió- illetve a szuszceptibilitás-súlyozott MR vizsgálat.

1.3.3.1. T1 súlyozott szekvencia

Az újszülöttek központi idegrendszerének magasabb a víztartalma, valamint alacsonyabb a lipid és fehérje tartalma a felnőttekéhez viszonyítva, ezért a standard beállításokhoz képest hosszabb relaxációs idő szükséges a T1 és T2 felvételeknél. A T1 súlyozott szekvenciát elsősorban az inkomplett myelinizáció megítélésére, valamint a subacut vérzés és sinus thrombózis diagnosztikájára alkalmazzák.¹²³

1.3.3.2. T2 súlyozott szekvencia

A T2 súlyozott szekvencia a fehér és szürkeállomány elkülönítésére, illetve a fehérállomány pontosabb megítélésére alkalmas.¹³⁹

1.3.3.3. Diffúzió-súlyozott MR

A diffúzió-súlyozott MR képalkotás (DWI: diffusion-weight imaging) egy adott szövetben az extracelluláris elemi vízmolekulák random mozgásának mérésén alapul. Citotoxikus oedémában, valamint sejtűsabb szövetekben csökken a diffúzió. A látszólagos diffúziós koefficiens (apparent diffusion coefficient) ábrázolás a gátolt diffúzió kimutatására használható és intenzitás fokozódásként jelenik meg a felvételeken. A diffúzió nagyságának bizonyos szövetekben irányfüggése is van, a fehérállományban az axonok lefutására merőlegesen gátolt a diffúzió. Ezt használja fel a diffúziós tenzor képalkotás, mely a rostok lefutását háromdimenziós alakban jeleníti meg.

A DWI felvétel elsősorban akut cerebrális infarktus, agytályog, encephalitis, myelinizáció, daganatos és anyagcsere betegségek, valamint a fehérállományi sérülés diagnosztikájában indokolt.^{124,125}

1.3.4. MR spektroszkópia

Az MR spektroszkópia (MRS: magnetic resonance spectroscopy) segítségével a szövetek non-invazív, molekuláris szintű anyagcsere változásai vizsgálhatók. A hagyományos MR felvételek anatómiai képeket készítenek, az MRS vizsgálatok során azonban egy grafikon ábrázolja az adott szöveti térfogatban mért metabolitok relatív mennyiségét. A klinikumban a proton (^1H) spektroszkópia terjedt el, azonban ^{13}C , ^{23}Na és ^{31}P atommagja is alkalmas MRS vizsgálatra.¹²⁶

A központi idegrendszerben leggyakrabban a laktát, myo-inozitol, kreatin, phosphocholin, N-acetyl-aszpartát (NAA) mennyiségét vizsgálják. A phosphocholin a sejtmembrán turnover-t, a kreatin, mint energiaraktár, a sejt anyagcseréjét tükrözi, az NAA mely a neuron mitokondriumában termelődik, az élő sejtek arányát jelzi.¹⁴²

1.3.4.1. HIE újszülöttek MR képalkotása

Az MR vizsgálat a feltételezett hypoxiás-ischaemiás inzultust átélt újszülöttek legszenzitívebb és legspecifikusabb képalkotása az 1980-as évek óta.¹²⁷ A hagyományos szekvenciák a DWI és MRS vizsgálatokkal összehasonlítva kevésbé szenzitívek, az első életnapokon sokszor nem is mutatnak eltérést, ezért a vizsgálat ideális időpontja a 3.-5. életnap. Segítségükkel az encephalopathia egyéb okai pl. fejlődési rendellenesség, infarktus, vérzés elkülöníthető. A cortex és a szürkeállomány sérülése a T1 felvételen jelfokozódásként detektálható. A fehérállomány károsodásakor a T1-en jelintenzitás csökkenés, T2 vizsgálattal pedig jelfokozódás észlelhető.

Akut, súlyos HIE esetén a T1 súlyozott felvételeken a thalamus és a bazális ganglionok területén látható fokális jelfokozódás. A myelinizációt jelző, normálisan fokozott jelintenzitású, capsula interna hátsó részében hiányzik ez a jelfokozódás.¹²⁸

Részleges, hosszantartó inzultus esetén a T1-súlyozott MR felvételeken látható jelintenzitás fokozódás a diffúz károsodás jele az agyi artériák ellátási területeinek a határán, a cortexben.¹⁴⁴

A DWI vizsgálatokkal már az eseményt követő 12.-24. órától látható a citotoxikus oedéma következtében létrejövő diffúziógátlás a thalamus majd a corpus callosum és opticus radiatio területén. A felvételeken intenzitás fokozódás látható a sérült területeken. (16. ábra)

Barta és munkatársai az első 14 életnap során az NAA /kreatin és a myo-inozitol/ NAA arányát találták a legjobb prognosztikai tényezőnek (AUC= 0,963).

Az asphyxián átesett gyermekek rutin MR vizsgálata során készült angiográfiás és venográfiás felvételek kontrasztanyag felhasználása nélkül teszik lehetővé a vaszkuláris rendszer ábrázolását, használata növelte a felismert sinovenozus thrombózisok számát világszerte.¹¹⁵

Az MR vizsgálatok elterjedésével párhuzamosan, a központi idegrendszeri sérülés súlyosságának összehasonlítására, illetve a prognózis becslésére számos pontrendszert dolgoztak ki. Elsőként, 1998-ban, Barkovich és munkatársai vezettek be egy pontrendszert a bazális ganglionok és az artériák ellátási határterületeinek („watershed area”) érintettsége alapján. A T1 és T2 súlyozott felvételek alapján egy 5 fokozatú skála segítségével lehetővé vált a 3-12 hónapos korban a jó, valamint a kedvezőtlen kimenetelű betegek elkülönítése.^{131,132}

Walsh és munkatársai 2017-ben 89 hypotherimás kezelésben részesülő HIE újszülött MR felvételének eredményét vizsgálták a klinikailag enyhe, közepes és súlyos encephalopáthia függvényében.¹³³ Pontrendszerük a Barkovich rendszert vette alapul, mely hagyományos T1, T2, valamint DWI felvételeken vizsgálta az eltéréseket. A pontszámok alapján normál, enyhe vagy közepes/súlyos hypoxiás-encephalopáthiát állapítottak meg az alábbi táblázat alapján.¹³⁴ (2. táblázat)

2. táblázat. MR felvételen észlelt sérülés pontozása (Barkovich és Bonifacio alapján)^{149,150}

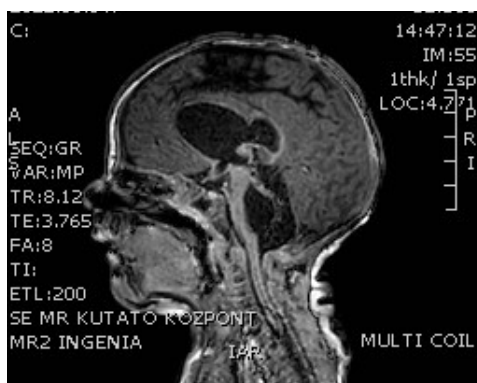
Bazális ganglion/thalamus elváltozás	Pontszám	Ellátási határterület elváltozás	Pontszám
Normál vagy izolált fokális infarktus	0	Normál	0
Abnormális jel a thalamusban	1	Egy fokális infarktus	1
Abnormális jel a thalamus és nucleus lentiformis területén	2	Abnormális jel a fehérállományban (anterior vagy posterior területeken)	2
Abnormális jel a thalamus, nucleus lentiformis és a perirolandikus kéreg területén	3	Abnormális jel a kéregben és a fehérállományban (anterior vagy posterior területeken)	3
Még kiterjedtebb elváltozás	4	Abnormális jel mind az anterior és a posterior területeken	4
		További kiterjedt kérgi sérülés	5
Nincs sérülés (fehér): 0 pont. Enyhe HIE (világoskék): 1 pont bazális ganglion / thalamusban vagy 1-2 pont az ellátási határterületeken. Közepes/súlyos HIE (sötétkék): ≥ 2 pont a bazális ganglion/thalamus területén vagy ≥ 3 pont az ellátási határterületeken.			

Az elmúlt években számos egyéb MR score rendszert fejlesztettek ki HIE betegekben. Weeke és munkatársai pontrendszere három terület (bazális ganglionok, fehérállomány és cortex valamint a kisagy) érintettségét vette figyelembe a hagyományos felvételek mellett a DWI és MRS vizsgálatok segítségével. Kutatásuk alapján a késői kimenetelt leginkább a bazális ganglionok sérülése határozta meg (AUC >0,83, specificitás >0,91, szenzitivitás 0,42-0,92).¹³⁵ Egy 2021-ben megjelent tanulmány három pontrendszert hasonlított össze (Barkovich, Weeke és a National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research). Eredményük alapján a közepes/súlyos HIE tekintetében mindhárom jó eredményt mutatott, az enyhe HIE esetén a részletesebb Weeke féle pontrendszer bizonyult a leghasznosabbnak.¹³⁶ 14 vizsgálat alapján hypoxiás-ischaemiás inzultuson átesett érett újszülöttek esetén az MR vizsgálat összességében nagyon jól jelezte a késői kedvezőtlen kimenetelt (AUC: 0,87, szenzitivitás 0,85 (95%CI: 0,79-0,89), specificitás 0,69 (95%CI: 0,64-0,74)).¹³⁷

1.3.4.2. Koraszülöttek MR vizsgálata

A koraszülöttek terminusban történő MR vizsgálatának indikációja egyelőre nem tisztázott. Az AAP (American Academy of Pediatrics) minden magas rizikójú betegnél ajánlja a szülőkkel történő megbeszélést követően.¹³⁸ Ugyanakkor számos PIC osztályon ma már rutinszerűen hozzátartozik a protokollhoz a koraszülöttek MR vizsgálata hazaadást megelőzően.

Az MR vizsgálat segítségével a központi idegrendszer sérüléseinek azonosításán túl, az agy növekedéséről és éréséről, többek között a myelinizáció és a gyrifikáció mértékéről is információt kaphatunk.¹³⁹ (18. ábra)



18. ábra. Súlyos agyvérzést elszenvedett 27. gesztációs hétre született koraszülött terminusban készült MR felvétele, melyen kifejezetten tág oldalkamrák és IV. agykamra, a corpus callosum elvékonyodása, kifejezett hátsó skalai és mérsékelt fehérállomány atrophia látható. (SE, Orvosi Képkötő Klinika)

Az MR különösen fontos a fehérállományi sérülés és a kisagyi vérzés pontos diagnózisához. Koraszülöttekben a legkontrasztosabb kép a T2 súlyozott felvételeken látható.¹⁴⁰ Napjainkban a súlyos agyi sérülések (IVH, PVL) incidenciájának csökkenésével, előtérbe kerülnek a fehérállomány károsodásainak leírása, mely az MR felvételen négy különböző formában észlelhető: ^{141,142}

Cysticus periventriculáris leukomalácia: a koponya ultrahangon is detektálható inhomogén echodenzitás, mely fokális periventriculáris nekrozist jelez, 2-4 hét alatt alakul át cystikus lézióvá. Hátterében leggyakrabban ischaemia vagy anyai chorioamnionitis áll.¹⁴³

Pontszerű fehérállományi sérülés (PWMI: punctate white matter injury): periventriculáris ischaemia vagy vérzés következményeként kialakult gliosis, mely ultrahang vizsgálattal nem detektálható.

Diffúz fehérállományi sérülés (diffuse white matter abnormality): myelinizáció zavarát jelzi a capsula interna, corona radiata területén. A fehérállomány csökkenése következtében a corpus callosum keskenyebb, az oldalkamrák tágabbak. A diffúz fehérállományi sérülés mechanizmusa, hogy az utolsó trimeszterben a fehérállományban a pre-oligodendrocyták a legérzékenyebbek a különböző inzultusokra (hypoxia, ischaemia, gyulladás). Ezen sejtek játszanak szerepet az axon növekedésében és differenciálódásában, ezáltal a későbbi myelinizációért felelősek, így ezek károsodása érési zavarhoz is vezet, mind a fehérállományban, mind a kéreg, thalamus és a bazális ganglionok területén is.¹⁴⁴

Diffúz magas jelintenzitású sérülés: feltételezések szerint hátterében diffúz fehérállományi gliosis áll. Az elváltozás objektív vizsgálatára az ADC értékek mérése javasolt.¹⁴⁵

Kisagyi vérzés: pontszerű, 4 mm-mél kisebb vérzések csak MR vizsgálattal azonosíthatóak.

Agy növekedése és érése: a biparietális átmérő, féltekék közötti távolság vagy a transcerebelláris átmérő mérésével, illetve újabban a teljes agy térfogat mérésével értékelhető. Az agy érése a gyrusok kialakulásával, valamint az agy felületének mérésével szintén jól leírható. Diffúziós tenzor képalkotással az agy mikrostruktúrája, valamint a különböző agyterületek közötti kapcsolódások is mérhetőek.^{146,147}

A koraszülöttek MR vizsgálata az ultrahanghoz képest sokkal részletesebb képet ad a központi idegrendszer sérüléseiről, a fehérállomány és az agykéreg érési zavarairól, így a prognózis becslésében is nagy segítségünkre lehet. Egy 2021-ben megjelent összefoglaló tanulmány 46 kutatás alapján vizsgálta a KUH és az MR predikációs képességét a fejlődésneurológiai kimenetel becslésére.¹⁴⁸ Az MR szerepe a cerebrális parézis, illetve egyéb motoros zavarok kialakulásának előrejelzésében hatékonyabbnak bizonyult (AUC: 0,64-0,74) mint az ultrahang (AUC: 0,57-0,64). A kognitív teljesítmény predikciója képalkotó vizsgálatok alapján már nagyobb kihívást jelent. Az MR felvételen látható közepes illetve súlyos károsodás magas NPV (negative predictive value: 90%, IQ < 70) és alacsony PPV (positiv predictive value: 21%, IQ < 70) értékkel jelzi a kedvezőtlen kognitív kimenetelt. Woodward és munkacsoportja a korszülöttek terminusban történő MR vizsgálatára dolgozott ki egy pontrendszert, mely a fehérállomány illetve a szürkeállomány elváltozásait elemezte 8 szempont alapján.¹⁴² A közepes vagy súlyos fehérállományi sérülés jól jelezte a 2 éves kori kognitív (OR: 3,6 95%CI: 1,5-8,7), motoros (OR: 10,3 95%CI: 3,5-30,8) illetve érzékszervi károsodást (OR: 4,2 95%CI: 1,6-11,3). A szürkeállomány károsodás kisebb mértékben volt összefüggésbe hozható a későbbi fejlődésneurológiai kimenetellel.

Cebeci és munkacsoportja összefoglaló tanulmánya alapján, a koraszülöttek terminusban történő proton MRS vizsgálata során a fehérállományban mért NAA/cholin aránya összefüggést mutatott a 2 éves kori motoros, kognitív, illetve nyelvi teljesítménnyel. A bazális ganglionokban mért NAA/cholin aránya a nyelvi elmaradást jelezte.¹⁴⁹

Jelenleg Magyarországon a koraszülöttek MR vizsgálata hazaadás előtt nem rutinszerű, mely elsősorban a kapacitás, az MR kompatibilis eszközök és a neuroradiológus szakemberek hiánya miatt nem valósul meg.

1.3.5. Egyéb képalkotó eljárások

1.3.5.1. Computer tomographia

A fejlett országokban a hypoxiás-ischaemiás inzultuson átesett újszülöttek CT (computer tomographia) vizsgálata napjainkban már nem javasolt. Előnye ugyan, hogy kevésbé költséges és gyorsabb, emiatt a betegek többsége nem igényel szedációt, azonban

mind a specificitása, mind a szenzitivitása elmarad az MR felvételtől és nagy sugárterheléssel jár.¹⁵⁰

Az enyhe és korai HIE elváltozások általában nem detektálhatóak a CT felvételen. Súlyos, akut károsodás esetén a cerebrális oedéma nem specifikus eltérései, mint a sulcusok eltűnése és az oldalkamrák elvékonyodása figyelhető meg. A kérgi szürkeállomány víztartalom növekedése miatt a jeldenzitása csökken, így a fehér és szürkeállomány differenciálhatósága csökken. A bazális ganglionok, illetve az artériák ellátási határterületeinek érintettsége esetén ezek jeldenzitása is csökken.¹⁵¹ Szubakut fázisban fehérállományi denzitás csökkenés, a cortexben és bazális ganglionokban denzitás fokozódás látható. Krónikus esetben agyi atrophia észlelhető a CT felvételeken.^{144,166}

1.3.5.2. Nukleáris képalkotó technikák

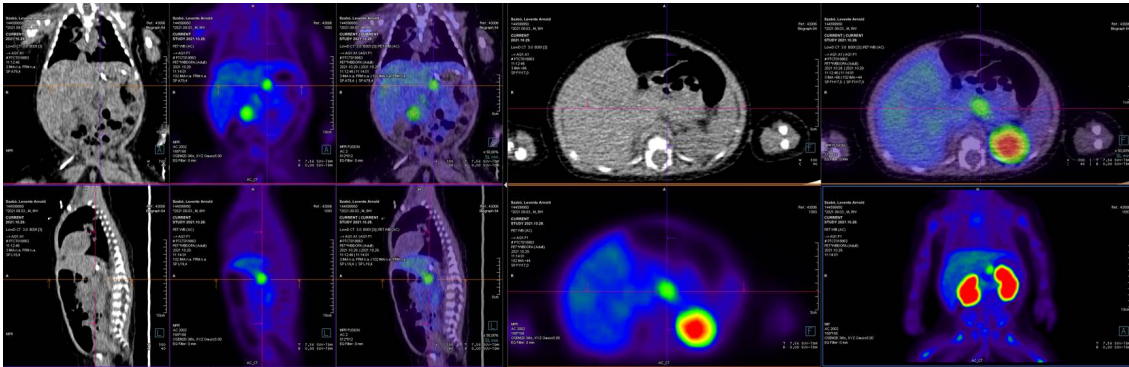
Az 1980-as években elterjedt nukleáris medicina körébe tartozó képalkotások már többnyire csak történelmi jelentőségűek.

Lou és munkatársai koraszülöttekben végeztek regionális véráramlás méréseket ¹³³Xe kiürülés (clearance) technikával. Megállapították, hogy az alacsony cerebrális perfúzió, autoreguláció hiányában, az agyvérzések előfordulását növeli.¹⁵²

A SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) funkcionális képalkotó ⁹⁹Tc izomer segítségével az agyi regionális vérátáramlást képes vizsgálni. Shah és munkatársai HIE újszülöttek agyi vérkeringését ezzel a módszerrel vizsgálva leggyakrabban a parasagittális területen észleltek hypoperfúziót. A kóros elváltozás a későbbi fejlődésneurológiai kimenetellel szoros összefüggést mutatott (PPV: 75%, NPV: 100%).¹⁵³

A PET-CT (Positron Emission Tomography-CT) vizsgálatok segítségével az anatómiai elváltozások mellett a szövetek metabolizmusáról is tájékozódhatunk. A koraszülöttek és időre született egészséges újszülöttek regionális agyi glukóz metabolizmusa a felnőttekhez képest magasabb a thalamusban, bazális ganglionokban, a kisagyban és a sensomotoros kéregben.¹⁵⁴ Blennow és munkacsoportja közepes vagy súlyos HIE újszülöttek agyi regionális glukóz metabolizmusát vizsgálták az első életnapokban és megállapították, hogy a fokozott anyagcsere a bazális ganglionokban és a thalamusban jól jelezte a későbbi fejlődésneurológiai elmaradást.¹⁵⁵

Összefoglalva, a nukleáris medicina segítségével sikerült megérteni és pontosítani a HIE újszülöttekben lezajló pathológiai változásokat, azonban klinikai alkalmazása mára kevésbé jelentős. A neurointenzív monitorozás során ugyanakkor ritkán, például újszülöttkori convulsio háttérében diagnosztizált veleszületett hyperinzulinaemiás hypoglycaemia esetén továbbra is indokolt elvégezni a ^{18}F -3,4-dihydroxyphenylalanine (DOPA) PET-CT vizsgálatot. (19. ábra) Segítségével a hasnyálmirigy fokális és diffúz elváltozása elkülöníthető, így a műtétre alkalmas betegek azonosíthatóvá válnak.¹⁵⁶



19. ábra. DOPA-PET-CT vizsgálattal észlelt fokális halmozás a hasnyálmirigy test-farok átmenet régióban egy 2 hónapos hyperinzulinaemiás hypoglycaemiás újszülöttben (Somogy Vármegyei Kaposi Mór Oktató Kórház, Medicopus Nonprofit Kft.)

1.4. Neuroprotektív eljárások

1.4.1. Neuroprotektív eljárások HIE újszülötteknél

Az elmúlt évtizedben számos in vitro és állatkísérlet, valamint klinikai kutatás vizsgálta a perinatális hypoxiás-ischaemia inzultust követő neuroprotektív stratégiákat, melyek mérsékelhetik a központi idegrendszer károsodását és növelhetik az egészséges túlélés arányát.

1.4.1.1. Hypothermiás kezelés

Jelenlegi ismereteink szerint a hypothermiás kezelés az egyetlen olyan gyógymód, mely szignifikánsan csökkenti a központi idegrendszer károsodását HIE újszülöttekben.

Már az ókorban megfigyelték, hogy a hypothermiának kitett újszülöttek hosszabb ideig életben maradnak.¹⁵⁷ Az 1950-es években számos esetismertetést publikáltak perinatalális asphyxiát átélt újszülöttekről, akik hűtés hatására túléltek. Cordey és munkacsoportja 14 súlyos asphyxiás, fizikális ingerre nem reagáló újszülöttet 5 perces életkorban hideg vízbe helyeztek (8-12 °C) és a légzés spontán beindulásáig hűtötték őket. A szívfrekvencia rendeződését követően, általában 2-14 perces hűtést követően az újszülöttek lélegezni kezdtek, majd szobahőmérsékleten lassan felmelegedtek. Megfigyelték, hogy a kontroll csoporthoz képest hűtés hatására csökkent a mortalitás.¹⁵⁸

Az elmúlt években három fontos nemzetközi vizsgálat bizonyította a hypothermia hatékonyságát hypoxiás-ischaemiás inzultuson átesett újszülöttekben.

A CoolCap Study (1999-2002) multicentrikus, randomizált vizsgálat során enyhe teljes test hypothermia mellett (34-35°C), szelektív fejhűtést végeztek.¹⁵⁹ Megállapították, hogy a 72 órás hypothermiás kezelés középsúlyos HIE esetekben szignifikánsan javította a fejlődésneurológiai károsodás nélküli túlélést.

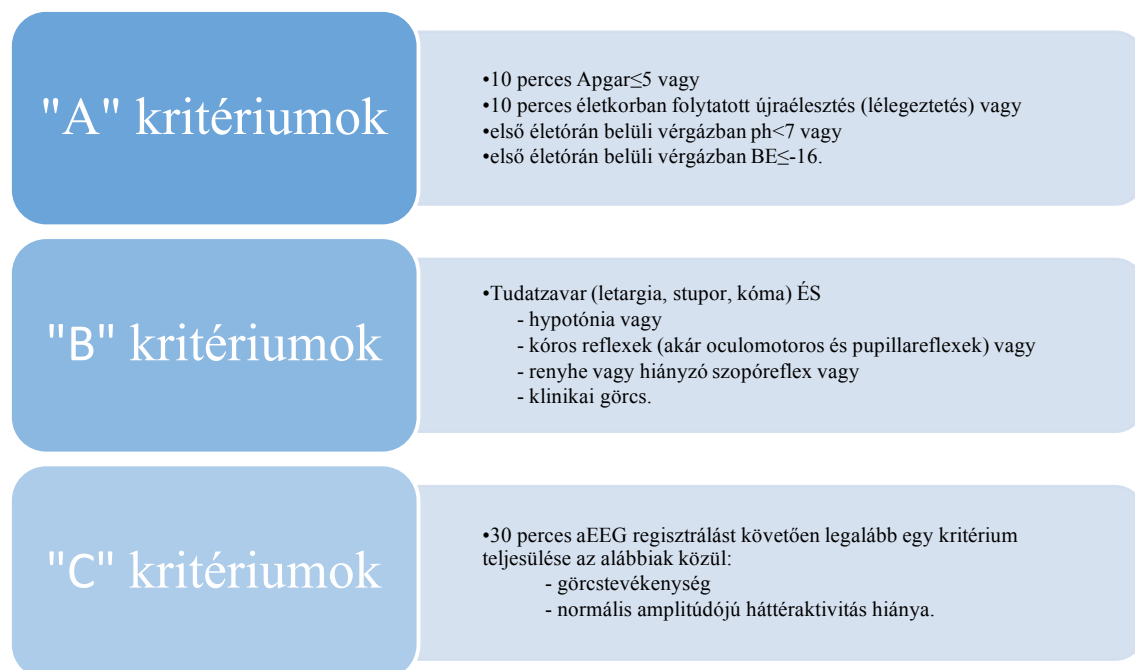
A NICHD-NRN (National Institute of Child Health and Development Neonatal Research Network, 2000-2003) multicentrikus, randomizált vizsgálata segítségével igazolta, hogy a 72 órás teljes test hypothermia (33,5 °C) kezelés közepes és súlyos HIE esetén javította mind a mortalitást mind a 2 éves kori szövődménymentes túlélést.¹⁶⁰

A TOBY (Total Body Hypothermia, 2002-2008) multicentrikus, randomizált, prospektív vizsgálatban a Semmelweis Egyetem Gyermekgyógyászati Klinika is részt vett.^{161,162} Megszületést követően 6 órán belül közepes mértékű teljes test hypothermiát alkalmaztak 72 órán keresztül, majd fokozatosan, óránként 0,5°C-kal felmelegítették

37±0.2°C hőmérsékletre. A 18 hónapos korban észlelt halálozás és súlyos neurológiai károsodás előfordulása ugyan nem csökkent, azonban szignifikánsan nőtt a szövődménymentes túlélők aránya.

Cochrane összefoglaló alapján a 36. gesztációs hetet betöltött, közepes vagy súlyos HIE újszülöttek esetén 6 órás életkor betöltése előtt javasolt a hypothermiás kezelés alkalmazása.¹⁶³ Fejlett országokban jelenleg a HIE standard terápiája a mérsékelt, teljestest hűtés. Számos klinikai tanulmány igazolta, hogy a hűtés 60%-ról 45%-ra csökkentette a kedvezőtlen kimenetelt.

Jelenleg a hűtési indikáció felállítása az osztályunkon a 36. gesztációs hetet betöltött újszülöttek esetén a TOBY A, B és C kritériumrendszeren alapul. Az aEEG vizsgálat hiányában az A és B kritériumrendszer együttes teljesülése esetén elkezdhető a hypothermiás kezelés. (20. ábra)



20. ábra A hypothermiás terápia alkalmazásának TOBY kritériumrendszere.¹⁷⁹

Egy 2021-ben megjelent tanulmány az újszülöttkori encephalopathia diagnosztizálására és a hypothermiás kezelés indikációjának felállítására használt két vizsgálati módszert hasonlította össze.¹⁶⁴ Megállapította, hogy a TOBY protokoll kevesebb gyermeket tartott hűtésre alkalmasnak, mint a részletesebb fizikális vizsgálatot alkalmazó NICHD-NRN. A TOBY „B” kritériumrendszere alapján hűtésre nem javasolt újszülöttek 75%-ában a későbbiekben klinikai tünetek és/vagy MR alapján hypoxiás-

ischaemiás encephalopathia igazolódott. Nemzetközi kutatások alapján egyre több centrumban alkalmaznak hypothermiás kezelést az enyhe tüneteket mutató HIE betegek esetén is.¹⁶⁵

A hűtés kedvező hatásának pontos hatásmechanizmusa nem ismert, azonban a HIE kialakulásában résztvevő összes károsító mechanizmus hőmérsékletfüggő. Kutatások igazolták, hogy a hypothermia mind az apoptózist, a gyulladást, a szabadgyök-képződést, az excitotoxicitást befolyásolja, valamint hatással van az agy metabolizmusára, a vér-agy gát integritására illetve a véráramlásra is.¹⁶⁶ A hypothermia csökkenti az enzimikus reakciók aktivitását is, így a sejthalál kialakulásában szerepet játszó caspase-3 aktivitását is.¹⁶⁷ Csökken továbbá a pro-inflammációs citokinek (TNF-alpha, IL-1beta, IL-18) expressziója, ugyanakkor fokozódik a gyulladáscsökkentő IL-10 termelődése.¹⁸⁴ A hűtés az NMDA (N-metil-D-aszpartát) receptorok aktivitását is gátolja, így segíti az intracelluláris Ca^{2+} szint megőrzését.¹⁶⁸ A hypothermia gátolja az excitátoros aminosavak képződését, leadását és felvételét is.¹⁸³ Az eddig kutatások alapján valószínűleg a fent említett mechanizmusok összessége eredményezi a hűtés terápia eredményességét.

1.4.1.2. Erythropoetin (EPO)

Az erythropoetin, illetve a darbapoetin (rekombináns humán EPO) az erythropoezisben betöltött szerepén túl csökkenti az apoptózist, a gyulladást, valamint kedvezően befolyásolja a neurogenézist, oligodendrogenézist és az angiogenezist. Egy Fázis 2 placebo kontroll vizsgálat során, hypothermiás kezelés mellett, napi 1000 E/kg EPO, 5 napig adagolva csökkentette az MR-en észlelt károsodás nagyságát és javította a rövid-távú kimenetelt.¹⁶⁹ A vizsgálat 3. fázisa jelenleg folyamatban van.

1.4.1.3. Össejt terápia/növekedési faktorok

Több klinikai tanulmány vizsgálta a sertés agyából kivont növekedési faktorokat tartalmazó Cerebrolysin készítmény feltételezett előnyös hatását hypothermia mellett. Az elmélet szerint a neurális progenitor sejtek migrációja, illetve az idegsejtek csökkent apoptózisán keresztül javulhat a HIE újszülöttek hosszútávú fejlődésneurológiai kimenetele.¹⁷⁰ Egy másik, jelenleg biztonságossági fázisban levő kutatás a humán köldökzsinórvérből kivont mesenchymalis össejtek iv. adását vizsgálja az első 48 életórán, illetve 2 hónapos korban.¹⁸³

1.4.1.4. Melatonin

A napi ritmus szabályozásában résztvevő melatonin egy indolamin hormon, neuroprotektív hatását számos állatkísérlet bizonyította: csökkenti a gyulladást, gátolja az apoptózist, valamint csökkenti a lipid és fehérje peroxidációt és a szabadgyök termelődést. Egy nemrég megjelent összefoglaló tanulmány alapján a melatonin kedvező hatásait egyelőre nem sikerült bizonyítani a hypothermiával kezelt HIE újszülöttekben.¹⁷¹

1.4.1.5. Allopurinol

Az allopurinol a xantin-oxidáz enzim gátlásával a reperfüzió során felszabadult szabadgyök képződést gátolja. Kaandorp és munkatársai kutatása alapján a nem hűtött, mérséklet HIE újszülöttek esetén az allopurinolal kezelt gyermeknél hosszútávon szignifikánsan kevesebb súlyos szövődményt észleltek, mint a kontroll csoportban (25% vs. 65%, RR: 0,40, 95%CI: 0,17-0,94). A jelenleg is folyamatban levő multicentrikus, placebo kontrollált ALBINO vizsgálat reményeink szerint hamarosan választ ad arra a kérdésre, hogy az allopurinol hypothermiával kezelt újszülötteknél is javítja-e hosszútávú fejlődésneurológiai kimenetelt.¹⁷²

1.4.1.6. Nitrogén-monoxid szintáz (NOS) gátlása

A nitrogén-monoxid szintáz enzim hatására az L-arginin lebomlása során NO képződik, mely a szuperoxid szabadgyökökkel együtt toxikus peroxinitritté (NO₃-) alakul, így az idegsejt pusztulását okozhatja. Számos kísérlet igazolta az enzim gátlásának neuroprotektív hatását állatmodellekben. A jelenleg folyamatban levő humán vizsgálatok a biotin analóg (2-Iminobiotin) NOS gátló molekula terápiás alkalmazására irányulnak.¹⁷³

1.4.1.7. Xenon

Állatkísérletekben az NMDA receptor antagonistá xenon gáz neuroprotektív hatással rendelkezett a hypothermiával kezelt encephalopathia esetén. Sajnos humán klinikai vizsgálatban az 50%-os xenon gáz belélegeztetése 18 órán keresztül biztonságosnak bizonyult, azonban nem csökkentette a központi idegrendszer károsodását.¹⁷⁴

1.4.1.8. Antikonvulzív szerek

Számos kutatás vizsgálta a profilaktikus phenobarbital adását perinatális asphyxiát követően, azonban ennek rutin használata ma már nem javasolt. Filippi és munkatársai

egy multicentrikus vizsgálat során a topiramát (1x10 mg/kg az első 3 nap) hatását kutatták hypothermiával kezelt újszülöttekben. A gyógyszeres kezelés nem csökkentette a mortalitást, sem a súlyos neurológiai károsodás arányát, azonban a kezelt újszülöttek esetén az epilepszia előfordulása szignifikánsan csökkent.¹⁷⁵

1.4.1.9. D-vitamin

Egy nemrég megjelent svéd tanulmány alapján az anyai D-vitamin hiány a terhesség utolsó trimeszterében duplájára emelte a perinatális asphyxia rizikóját (OR: 2,22, p=0,04).¹⁷⁶ Állatkísérletek alapján a D-vitamin jelenléte szükséges a központi idegrendszer megfelelő fejlődéséhez, illetve neuroprotektív hatással is rendelkezik: szabályozza az apoptózist, csökkenti a gyulladást és a szabadgyökök okozta károsodást és emeli a neurotróp faktorok szintjét.¹⁷⁷ További vizsgálatok szükségesek a D-vitamin terápiás hatásáról a hypoxiás-iscaemiás inzultuson átesett újszülöttekben.

1.4.2. Neuroprotektív eljárások koraszülötteknél

Az elmúlt évtizedekben a koraszülöttek mortalitása nagymértékben csökkent, azonban az életben maradt koraszülöttek számos élethosszig tartó fogyatékossgal küzdenek. A központi idegrendszer károsodása multifaktoriális: genetikai, környezeti és patológiai tényezők egyaránt befolyásolják a kialakulását és a későbbi fejlődést. A fejlődésneurológiai kimenetelt számos antenatális és születés utáni intervenció együttes alkalmazása javíthatja.¹⁷⁸

1.4.2.1. Intrauterin szállítás

Amennyiben lehetőség van rá, fenyegető koraszülés esetén nagyon fontos az édesanya megfelelő centrumba történő irányítása. Az EPICure study alapján a magas szintű PIC centrummal rendelkező kórházakban született koraszülöttek mortalitása alacsonyabb volt, mint a PIC II. osztályokon kezelt koraszülötteké (OR: 0,73, 95%CI: 0,59-0,9).¹⁷⁹ Az első 72 órában extrauterin szállított 28. gesztációs hétnél fiatalabb betegek nagyobb arányban (OR: 1,83, 95%CI: 1,03-3,21) kaptak súlyos agyvérzést.¹⁸⁰

1.4.2.2. Antenatális magnézium szulfát

Állatkísérletek alapján a magnézium szulfát az NMDA glutamát-receptorokhoz kötődve csökkenti az excitotoxikus károsodást, illetve csökkenti a gyulladást, gátolja a szabadgyököket és stabilizálja a sejtmembránt.¹⁸¹ Koraszülés során az édesanyának adott

magnézium szulfát nagy, randomizált kontrollált vizsgálatok metaanalízise alapján csökkentette a cerebrális parézis előfordulását és a nagymotoros mozgás elmaradást kisdedkorban,¹⁸² ugyanakkor iskoláskorban már nem volt szignifikáns különbség a kezelt és kezeletlen csoport között.¹⁸³

1.4.2.3. Chorioamnionitis és a korai szepszis csökkentése

Az intra- és extrauterin fertőzéseket gyulladáshoz vezető reakció, citokin, szabadgyök, glutamát felszabadulása, valamint hypoperfúzió, kapilláris thrombózis, fehérvérsejt felszaporodás kísérheti, mely összefüggést mutat a koraszülöttekben kialakuló fehérállományi sérüléssel. Fenyegető koraszülésben korai burokrepedéskor adott profilaktikus antibiotikum szignifikánsan csökkentette az IVH (RR: 0,67, 95%CI: 0,49-0,91) és a hazaadáskor készült koponya UH (RR: 0,81, 95%CI: 0,68-0,98) kóros leleteinek arányát.¹⁸⁴

1.4.2.4. Antenatális glükokortikoid terápia

Számos randomizált vizsgálat igazolta, hogy fenyegető koraszülés esetén az édesanyának adott glükokortikoid terápia szignifikánsan csökkentette a mortalitást, a respirációs distressz szindróma (RDS), NEC, az IVH, (RR: 0,55, 95%CI: 0,40-0,76), illetve a fehérállomány sérülés (OR: 0,60, 95%CI: 0,46-0,79) előfordulását.^{185,186} Ugyanakkor az antenatális szteroid hatása 5 éves korban már nem volt kimutatható a fejlődésneurológiai kimenetelben.²⁰² 45 tanulmány alapján készült összefoglaló vizsgálat nem talált különbséget a dexamethasone illetve betamethasone terápiás hatása között.^{187,195} Magyarországon a szakmai irányelv szerint, fenyegető koraszülés esetén, amennyiben a koraszülés bekövetkezése a következő 7 napban nem zárható ki, szteroid profilaxis javasolt a terhesség 23+0 hetétől a 34+6 terhességi hétig.

1.4.2.5. Postnatális glükokortikoid terápia

Bronchopulmonális dysplasiában (BPD) alkalmazott magas dózisú dexamethasone terápia egyértelműen emelte a cerebrális parézis (OR: 4,45), illetve a kognitív fejlődéselmaradás (OR: 2,87) előfordulását.^{188,195} Yeh és munkatársai megfigyelték, hogy a nagy dózisú szteroid kezelés hatására iskoláskorban a gyermekek szignifikánsan alacsonyabb termetűek voltak, gyengébb motoros teljesítményt, koordinációt mutattak és alacsonyabb teljes IQ pontot értek el ($78,2 \pm 15,0$ vs. $84,4 \pm$

12,6, $p=0,0008$).¹⁸⁹ Vizsgálatok szerint a fenti terápia csökkentette a teljes agy illetve a szürkeállomány térfogatát is.¹⁹⁰

A postnatális glükokortikoid terápia alkalmazási köre jelenleg igen ellentmondásos, intenzív kutatások folynak a megfelelő rizikócsoporthoz, optimális készítmény, dózis és a kezelés megkezdésének időpontjáról. Cochrane összefoglaló alapján a BPD kialakulására magas rizikójú koraszülötteknél, alacsony dózisú kortikoszteroid terápia (magas dózis 10%-a), egy hetes kor után segíti a lélegeztetőgépről való leszoktatást, csökkenti a mortalitást és nem növeli a hosszútávú fejlődésneurológiai károsodás esélyét.¹⁹¹

1.4.2.6. Késői köldökzsínór ellátás, őssejt terápia

A késői köldökzsínór ellátás a keringő vérmennyiség növelése által csökkenti az agyi hypoperfúzió esélyét, növeli a koagulációs faktorok, valamint az ősz és progenitor sejtek koncentrációját. Érett újszülöttek esetében a vas raktár növekedésével csökkent a késői anaemia kockázata, ugyanakkor magasabb volt az icterus előfordulása és a phototerápia igénye. Metaanalízis alapján koraszülöttekben a késői köldökzsínór ellátás hatására szignifikánsan csökkent a mortalitás (RR: 0,70, 95%CI 0,51-0,95).¹⁹² Cochrane összefoglaló tanulmány alapján a késleltetett (30-120 sec) köldökzsínór ellátás mellett csökkent a transzfúzió igénye (RR: 2,01, 95%CI: 1,24-3,27), az alacsony vérnyomás (RR 2,58, 95%CI: 1,17-5,67) és az agyvérzések (RR: 1,74, 1,08-2,81) előfordulása koraszülöttekben.¹⁹³ A köldökzsínór késői ellátásának optimális időtartamáról nem áll rendelkezésre kellő mennyiségű adat.

Állatkísérletekben számos ígéretes kutatás vizsgálja az őssejt terápia (humán amnion epithélsajt és köldökzsínór vérsajt) hatását a koraszülöttek központi idegrendszerének fejlődésére, különösen asphyxia vagy fertőzés/gyulladás esetén. Az őssejtek által termelt kemokinek és különböző növekedési faktorok a proliferáció, növekedés és a differenciáció elősegítése révén neuroprotektív hatással bírnak.¹⁹⁵ Heuvelink és munkatársai asphyxiás koraszülött bárányoknak adtak intranazális infúzióban humán amnion epithél sejteket, és megfigyelték, hogy a kezelt csoportban szignifikánsan nagyobb volt az agy növekedése, az oligodendrocyták érése, valamint a myelinizáció mértéke és csökkent az astroglia.¹⁹⁴ További kutatások szükségesek az őssejt terápia biztonságosságának és hatékonyságának megítélésére koraszülötteknél.

Keller és munkatársai az anyatejben levő neurotrofinok és őssejtek terápiás lehetőségét vizsgálták. Igen kis súlyú, súlyos agyvérzésen átesett (IVH III. és PHI)

koraszülötteknek egy csoportját intranazális friss anyatejjel kezelték és azt tapasztalták, hogy a kontroll csoporthoz képest kevesebb porencepháliás cysta és posthaemorrhagiás hydrocephalus alakult ki, valamint a shunt beültetés aránya is csökkent.¹⁹⁵ Az anyatej ígéretes neuroprotektív hatását kutató vizsgálatok jelenleg is folyamatban vannak.

1.4.2.7. Táplálás

A korán elkezdett és megfelelő mennyiségű per os, illetve parenterális fehérje- és energiabevitel kulcsfontosságú az idegrendszer optimális fejlődése szempontjából. Többek között a hosszú szénláncú többszörösen telítetlen zsírsavak, egyes vitaminok, vas és a jód szerepét vizsgálják.¹⁹⁵

1.4.2.8. Keringés, légzés optimalizálás

A lélegeztetés, illetve a pCO₂ optimális szinten tartása nagy mértékben befolyásolja az agyi vérkeringést. Mind a hypercapnia (pCO₂>60Hgmm) mind a hypocapnia (pCO₂<35Hgmm) összefüggést mutatott az agyi károsodás kialakulásával. Cochrane review alapján a volumen garantált lélegeztetés, a nyomás vezéreltével összehasonlítva, csökkentette a BPD, pneumothorax kialakulásának rizikóját, valamint a mortalitást (RR:0,73, 95%CI:0,59-0,89) és a súlyos agyvérzések (RR:0,53, 95%CI:0,37-0,77) előfordulását is.¹⁹⁶

A koraszülöttek GMH-IVH kialakulása multifaktoriális, azonban az agyi autoreguláció károsodása által a vérnyomásfüggő agyi perfúciónak döntő szerepe lehet. A hypotensio definíciója és kezelése élénk vita tárgya. Koraszülöttekben a hypotensio széles körben elfogadott meghatározása a hetekben számított gesztációs kor értéke alatti átlagos vérnyomás Hgmm-ben. Az ajánlott kezelés, folyadékbólus adása után, pozitív inotróp hatású szer, leggyakrabban dopamin infúzió.¹⁹⁷ Érdeemes megemlíteni azonban, hogy Aziz és munkacsoportja kutatásai alapján a vazopresszor szerek használata növeli a mortalitást (OR: 4,5, 95%CI: 2,4-8,5) illetve a súlyos agykárosodás kialakulását (OR: 4,2, 95%CI: 1,9-8,9).¹⁹⁸ A koraszülött hypotensio optimális kezelése továbbra is kihívást jelent, azonban egyre gyakoribb az ún. permisszív hypotensio alkalmazása, amikor a számszerű célérték mellett az alacsony perfúzió egyéb jeleit (bőrkeringés, vizeletkiválasztás, szívfrekvencia, agyi rSO₂) is figyelembe veszik.¹⁹⁹

Érett újszülöttekben a ductus arteriosus az élet első 24.-48. órájában funkcionálisan záródik, koraszülöttekben azonban nyitva maradhat, többek között a magas keringő

prostaglandin E2 koncentrációja miatt. Benitz és munkatársai megállapították, hogy a 25.-28. gesztációs hét közötti koraszülöttekben a 4. életnapon az esetek 80%-ban a ductus még nyitva van.²⁰⁰ A PDA (patent ductus arteriosus) az agyi keringés fluktuációja miatt, szoros összefüggést mutatott az agyvérzés előfordulásával.²⁰¹ Számos kutatás vizsgálta a PDA zárására használt, nem specifikus ciklooxygenáz receptoron ható, a prostaglandin képződését gátló gyógyszerek hatását az agyvérzésre. Egy Cochrane összefoglaló szerint profilaktikusan, az első 24 órában adott indomethacin számos mechanizmuson keresztül csökkentette mind a GMH-IVH előfordulását (RR: 0,66, 95%CI: 0,53-0,82), mind súlyosságát, ugyanakkor hosszútávon sem a mortalitást, sem a fejlődésneurológiai kimenetelt nem befolyásolta.²⁰² Az indomethacin és ibuprofen terápia számos mellékhatása (vesekárosodás, hyperbilirubinaemia, necrotizáló enterocolitis) miatt egyre nagyobb figyelem fordul a prostaglandin képződést a peroxidáz receptoron keresztül gátló paracetamol (acetaminophen) felé. 2011-ben megjelent esettanulmány óta (mely 15 mg/kg paracetamol 6 óránkénti adagolását alkalmazta)²⁰³ több multicentrikus kutatás is alátámasztotta, hogy a paracetamol alkalmazása ugyanolyan effektív a PDA zárására, mint a fent említett gyógyszerek, azonban a kedvezőbb mellékhatás profil miatt elsőként választandó terápiaként javasolható.²⁰⁴

1.4.2.9. Fektetés, hőmérséklet

A koraszülött fekvése, illetve a fej pozíciója egyes vizsgálatok szerint befolyásolja az agyi vérkeringést és az intracraniális nyomást, ezért különösen az első 72 órában javasolt a fej középvonalban tartása, és a fekvőfelület 30°-os emelése.²⁰⁵ Az eddig publikált kevés esetszámú tanulmány azonban sajnos nem alkalmas az optimális fektetési pozíció pontos meghatározására.

A koraszülöttek a relatív nagy testfelület, vékony és éretlen bőr, valamint a barnasírszövet hiánya miatt nagyon gyorsan kihűlnek, a hypothermia pedig az oxigén fogyasztás növelése által agykárosodáshoz vezethet. Miller és munkacsoportja a felvételkor mért hőmérséklet hatását vizsgálva megállapította, hogy a közepes hypothermia (32-35,9 °C) növeli a mortalitást (OR: 1,5 95%CI: 1,3-1,9) és az agyvérzés előfordulását (OR:1,3 95%CI: 1,1-1,6).²⁰⁶ A megszületést követő stabilizálásban kiemelkedően fontos a szülőszoba hőmérséklete (25°-26 °C), a hőmérő szenzorral ellátott újraélesztő asztal, fűthető matrac használata, a koraszülött testének műanyag zacskóba helyezése, illetve sapka felhelyezése.^{207, 222}

1.4.2.10. Koffein

A koffein-citrát egy methylxanthin származék, adenzin receptor antagonist, mely a koraszülött apnoe során a leggyakrabban alkalmazott szer. A koffein több módon segíti a koraszülöttek légzését: fokozza az agytörzsben a beléző neuronok aktivitását, a kemoreceptorok érzékenységét, fokozza a rekeszizom kontraktilitását, csökkenti a tüdőben kialakult gyulladós folyamatokat, fokozza a surfactant-B fehérje termelést, diuretikus hatású és a szívben pozitív inotróp hatást vált ki. A gyulladáscsökkentő, anti-apoptotikus, illetve a myelinizáció és arborizáció fokozásán keresztül egy direkt neuroprotektív hatás is megfigyelhető.²⁰⁸ A koffein fejlődésneurológiai kimenetelre kifejtett kedvező hatása mind rövid, mind hosszútávon igazolt: 2 éves korban vizsgálva csökkentette a mortalitást (OR: 0,77, 95%CI: 0,64-0,93) valamint a kognitív elmaradás (OR: 0,81, 95%CI: 0,66-0,99) és a cerebrális parézis (OR: 0,58 95%CI: 0,39-0,87) előfordulását.²⁰⁹ A koffeinnel kezelt koraszülötteknél még 11 éves korban is kimutatható volt a motoros elmaradás (OR: 0,66 95%CI: 0,48-0,90) alacsonyabb rizikója.²¹⁰

1.4.2.11. Anticonvulsive gyógyszerek

Koraszülötteknél a klinikai görcsök előfordulása sokkal gyakoribb, mint az időre született újszülötteknél (11,1 vs. 2,0, 1000 élveszületés esetén)²¹¹ és az újszülöttkori görcsök előfordulása összefügg a későbbi fejlődésneurológiai károsodással. Világszerte a leggyakrabban alkalmazott anticonvulsiv gyógyszer újszülöttekben a phenobarbital (PHB), mely a GABA (gamma-aminobutyric acid, gamma-aminovajsav) receptorhoz kötődve a klorid (Cl⁻) ioncsatorna nyitvatartási idejét növeli, ezáltal a posztzinaptikus neuronban hyperpolarizációt, azaz gátló hatást vált ki. A koraszülöttekben azonban a magas intracelluláris Cl⁻ koncentráció miatt ellenkező hatást, Cl⁻ kiáramlást, depolarizációt és neuronaktivációt okozhat. A phenobarbital az újszülöttkori görcsök kevesebb, mint 50%-ban hatásos szer, ugyanakkor állatkísérletekből ismert, hogy a neuronális apoptózist elősegíti.¹⁹⁵ Emiatt számos klinikai vizsgálat kutatja az egyéb anticonvulsiv terápiák hatékonyságát és hosszútávú szövődményeit. Maitre és munkatársai a levetiracetam és phenobarbital hosszútávú hatását hasonlította össze, és megállapították, hogy a PHB kezelést követően 2 éves korban kedvezőtlenebb kognitív és motoros kimenetel várható.²¹²

1.4.2.12. Erythropoetin

Az erythropoetin neuroprotektív hatása koraszülöttekben nem bizonyított. Négy randomizált klinikai vizsgálat metaanalízise a különböző dózisu (400-3000 E/kg) erythropoetin alkalmazását követő kimenetelt 2 éves korban vizsgálva megállapították, hogy szignifikánsan csökkent a súlyos kognitív károsodás előfordulása (OR: 0,51 95% CI: 0,31-0,81).²¹³ Ugyanakkor egy nemrég megjelent multicentrikus, randomizált kutatás eredménye szerint a nagy dózisu humán rekombináns EPO adagolása (1000 E/kg, első 24 órában megkezdve, majd 48 óránként ismételve) biztonságos, de 2 éves korban vizsgálva nem csökkenti sem a mortalitást, sem a súlyos neurológiai károsodás előfordulását.²¹⁴

1.4.2.13. Melatonin

A melatonin feltételezett neuroprotektív hatását in vitro és állatkísérletek is igazolták. Jelenleg folyamatban van egy multicentrikus kontrollált vizsgálat, mely az orális kezelés (3 mg/kg/nap 15 napig) rövid- és hosszútávú hatását kutatja koraszülöttekben.²¹⁵

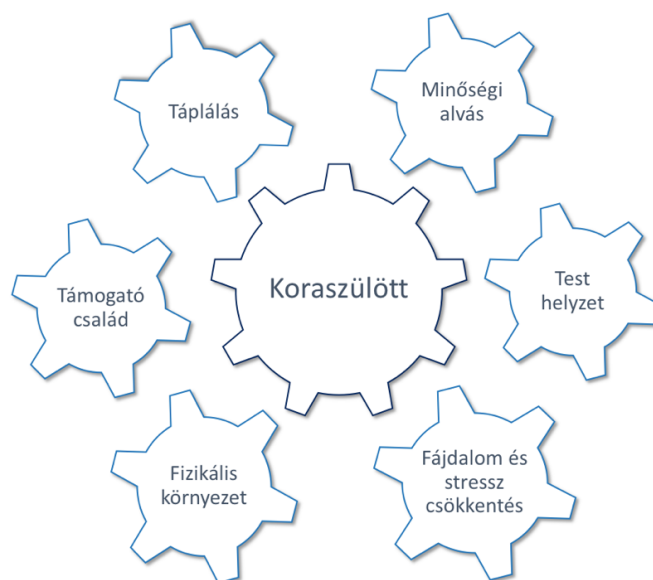
1.4.2.14. D-vitamin

Számos kutatás bizonyította, hogy az anyai D-vitamin hiány összefügg a preeclampsia (OR: 2,4 95%CI: 1,0-5,6), a koraszülés (OR: 1,8 95%CI: 1,0-3,2) és a gesztációs diabetes előfordulásával.²¹⁶ A megszületést követően alkalmazott D-vitamin adását Salas és munkatársai kis esetszámú kutatás során vizsgálta, ahol placebo és két különböző dózisu D-vitamin (200 vs. 800 E/nap 28 napig) adása esetén nem volt kimutatható különbség a 2 éves kori fejlődésneurológiai kimenetelben.²¹⁷ További vizsgálatok szükségesek a postnatális D-vitamin neuroprotektív szerepének az alátámasztására.

1.5. Idegrendszeri fejlődés támogatása

A beteg újszülöttellátás minőségi megítélésekor a túlélés helyett egyre inkább a megfelelő hosszútávú fejlődésneurológiai kimenetel kerül a figyelem középpontjába. A koraszülöttség és születési súly mértékével arányosan, összesen a gyermekek 25%-nál észleltek súlyos hosszútávú következményeket: mentális retardációt, hallás-, látássérülést, cerebrális parézist vagy epilepsziát. Célzott vizsgálatokkal a fenti súlyos tünetek mellett az esetek 50-70%-ban kognitív, szociális-érzelmi, mentálishigiénés, viselkedési és szabályozási zavarok is kimutathatóak.²¹⁸ Ezeknél a betegeknél felnőttkorban gyakoribb a pszichiátriai kórképek előfordulása is, mint például az autizmus spektrumbetegség, a hiperaktivitás-figyelmzavar tünetegyüttes vagy hangulatzavar.²¹⁹ Koraszülés esetén a természetes védelmet nyújtó anyaméh a PIC osztály zajos, hangos, erőteljes fényhatású, stresszel és fájdalommal teli világa váltja fel. Az anyaméh környezetében optimálisan fejlődő érzékelő- és idegrendszer a mesterséges környezetben eltérő fejlődést mutat.

Ebben a fejezetben azokat a stratégiákat szeretném bemutatni, amelyek az idegrendszer fejlődését támogatják a PIC osztályon heteket, hónapokat töltő koraszülöttek vagy egyéb megbetegedésben szenvedő újszülöttek esetén. A különböző neuroprotektív módszerek célja a fejlődő érzékszervek és idegrendszer védelme és támogatása, illetve az elszenvedett károsodás csökkentése. Ennek megvalósítása a család és a multidiszciplináris csapat együttműködésével lehetséges. (21. ábra)



21. ábra. Az idegrendszer optimális fejlődését támogató lehetőségek a PIC osztályon

Az érzékszervek fejlődése a magzatban egy előre meghatározott sorrendben történik, először a tapintás, majd a proprioceptív, a vestibuláris, a szag és ízérzékelés, végül pedig a látás fejlődik ki.²²⁰ Az adott rendszer gyors érési időszakában, a többi érzékelés fejlődése lelassul. Ha külső ingerek nem megfelelő időpontban érik az adott érzékszervet, akkor a többi szerv fejlődése is zavart szenved. Ez történhet koraszülöttség esetén például, amikor a hallórendszer fejlődésével egy időben, a korai vizuális ingerek hatására a látószervek is fejlődésnek indulnak.²³⁷

1.5.1. Fizikai környezet optimalizálása

1.5.1.1. Vizuális ingerek

A látórendszer komplex fejlődése a magzati 30.-32. gesztációs héten kezdődik és a 3. életévben fejeződik be. A látási neuronhálózatok kialakulása, illetve a feldolgozás érése a 28.-34. hét között zajlik, azonban a terminusra született újszülöttek látása is kifejezetten éretlen állapotban van még. A PIC osztály fényviszonyai, mind a fiziológiai stabilitást, mind a központi idegrendszer fejlődését befolyásolják. Kimutatták, hogy ezen mesterséges fénykörnyezet hatására megváltozik a látásélesség, színlátás, a látás feldolgozása, illetve a figyelem, alakfelismerés, vizuális memória, valamint a vizuális-motoros koordináció is zavart szenvedhet.²²¹ Igen fontos a fényártalom csökkentése a PIC osztályokon: direkt fényt csak beavatkozások során lehet használni. Az inkubátorok takarásával, melegfényű, alacsony teljesítményű fényforrások alkalmazásával csökkenthető a terhelés, az éjszakai órákban alkalmazott fénycsökkentés pedig segítheti a cirkadián ritmus kialakulását.²³⁵ Nemzetközi ajánlások alapján a háttérvilágításnak állíthatónak kell lennie 10 és 600 lux között, a természetes fény bejutását pedig megfelelően kell szabályozni.²²²

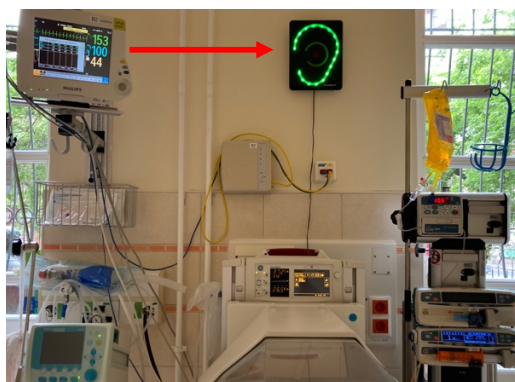
1.5.1.2. Akusztikus ingerek

A hallórendszer fejlődése nagyon különleges és eltér a többi emlősétől, hiszen segítségével képessé válunk a komplex nyelv megértésére, a beszédre, illetve a zene feldolgozására. A hallócsontok az oticus placodból fejlődnek ki a 20. naptól kezdve, először mint hallógödör, majd hallóhólyag. A hallórendszer struktúráisan már a 20. gh-re kialakul, ezzel egy időben kezdődik a neuroszensoros fejlődés.²²³ A cochlea anatómiai kifejlődését követően a szőrsejtek, a hallóideg axonjai, illetve a temporális lebeny idegsejtjeinek érése következik, így különböző frekvenciájú és intenzitású hangok

feldolgozására válik alkalmassá a magzat. A hallórendszer fejlődéséhez az utolsó trimeszterben, akár méhen belül, akár megszületést követően a PIC osztályon, szükséges a külső értelmes hanginger: beszéd és zene formájában. Mint ismeretes az anyaméhben folyamatos hanginger stimulálja a hallórendszer megfelelő fejlődését, így a magzat a placenta vérátáramlását, bél- és szívhangokat, valamint az édesanya hangját is érzékeli. Shahidullah és munkacsoportja kimutatta, hogy a magzat a méhen belül már a 16. gesztációs héten reagál hangokra.²²⁴ A 25. gh.-tól a hangos zaj hatására szívfrekvencia, oxigén szaturáció, vérnyomás, légzési mintázat, gasztrointesztinális motilitás változásával reagálnak mind in utero mind ex utero.²²⁵ A 30. gh. körül pedig már a komplex hangok feldolgozására is képesek.

A koraszülöttek nagyon érzékenyek a zajártalomra, a hangos ingerek stresszreakciót váltanak ki, megzavarják az alvást, hosszútávon pedig halláskárosodást okozhatnak.^{226,235} Fontos szerepe van a családnak és a személyzetnek abban, hogy az újszülöttet folyamatosan érje értelmes hanginger. Ez szükséges a hallórendszer és a figyelem fejlődéséhez, a beszéd kialakulásához, mindemellett a háttérzaj kiszűrésének a képessége és bizonyos hangingerek kizárása is hozzátartozik a fejlődési folyamathoz. A hangok feldolgozásának a zavara a későbbiekben koncentrációs problémát, hiperaktivitást okozhat.²²⁷

Nemzetközi ajánlások alapján javasolt a háttérzaj minimálisra csökkentése, az állandó zajszint 50 dB alatt tartása, az átmeneti zajok pedig legfeljebb a 70 dB értéket érhetik el. A PIC osztályokon használt eszközök esetében maximálisan a 40 dB hangterhelés engedélyezett.²³⁹ Ma már elérhető és javasolt minden PIC osztályon a háttérzaj folyamatos monitorozása. (22. ábra)



22. ábra. Zaj monitorozásra használt kijelző a PIC osztályon (piros nyíl, SoundEar3-300). A beállított értékeknek megfelelően, közepes hangerősség esetén sárgán, magas zajszennyezés esetén pirosan világít (saját felvétel).

1.5.1.3. Kültakaró

A bőr, legnagyobb érzékszervünk, ectodermális és endodermális eredetű, fejlődése a 10.-12. életnapon kezdődik és a 18. gesztációs hétre már kialakul mind a négy rétege (stratum basale, spinosum, granulare és corneum). A bőr feladata a mechanikai védelem mellett a thermoreguláció, zsírtárolás, elektrolit egyensúly fenntartása, fertőzésektől való védelem, tapintás, nyomás és fájdalom érzékelés biztosítása.²²⁸ A koraszülöttek bőre éretlen, így fokozott a kockázat a folyadék- és ionháztartási zavar, hőmérsékletingadozás, sérülés vagy fertőzés kialakulására. A PIC osztályokon használt eszközök érzékelői, ragtapaszok, rögzítések, légzéstámogatás esetén a CPAP orrészkeze kiemelt figyelmet igényel. Nagyon fontos az inkubátor hőmérsékletének és páratartalmának szabályozása a gesztációs kornak, születési súlynak és életnapnak megfelelően. Figyelni kell a bőrvédő és tisztító szerek, testápolók használatára és a bőr optimális mikrobiomjának kialakítására.

1.5.1.4. Alvás – ébrenlét ritmus

A koraszülöttek alvása is érési folyamaton megy keresztül, a 28. gh-re kialakul a REM (rapid eye movement) és az NREM (non-rapid eye movement) alvási fázis. A csendes alvásnak (NREM) az energiaháztartás és a homeosztázis helyreállításában, az aktív alvásnak (REM) pedig az érzékelések feldolgozásában, a memória kialakulásában van kulcsszerepe, melyek szükségesek az érzékelő és az idegrendszer fejlődéséhez, a tanuláshoz és a memória megfelelő kialakulásához.²²⁹ Az alvás megőrzése, az ápolási és egyéb tevékenységek összehangolása az ébredéssel, javítja a rövid és hosszútávú kimenetelt. Az alvás minősége befolyásolja a gyógyulási folyamatokat, segíti a súlynövekedést.²⁴⁵ PIC osztályokon javasolt az alváshoz megfelelő pozicionálás, a fény és hangexpozíció cirkadián ritmus szerinti szabályozása, az ápolási, gyógyítási folyamatok, beavatkozások összehangolása a gyermek ébrenléti állapotával, valamint a szülő bevonása az elalvás és alvás megőrzés folyamataiba.²³⁰

1.5.1.5. Fájdalom és stressz csökkentés

Az intenzív kezelés során elkerülhetetlen beavatkozások, illetve a posztoperatív fájdalom számos rövid és hosszútávú negatív következménnyel jár. Kimutatták, hogy a fájdalmas beavatkozások száma és hossza befolyásolja a növekedést, csökkenti a fehérállomány méretét, illetve gátolja a szubkortikális bazális ganglionok érését,

hosszútávon pedig kedvezőtlenül hat mind a kognitív, mind a motoros kimenetelre.²³¹ Klinikai és állatkísérletek segítségével bizonyították, hogy a megszületést követően átélt fájdalom akár a felnőttkorra is kihathat.²³² A koraszülöttek a PIC osztályon számtalan stresszforrásnak vannak kitéve: a fény és zajártalom mellett az általános gondozási feladatok, mint a pelenkázás vagy mérés illetve az anyától történő szeparáció is stresszreakciót válthat ki. A toxikus stressz hosszútávon szintén kedvezőtlenül hat a központi idegrendszer fejlődésére, főként az idegi hálózatok kialakulására.²⁴⁵ A nemzetközi ajánlások a fájdalom és a stressz csökkentésére, a gyógyszeres fájdalomcsillapítás mellett a nem-gyógyszeres eljárások alkalmazását is javasolják. Az anya jelenléte, a szoptatás, az anyatej adása, cumizás, ölelés, pozicionálás és kenguruzás effektíven csökkenthetik a fájdalmat.^{233,234}

1.5.1.6. Komfortos testhelyzet

A NIDCM (Neonatal Integrative Developmental Care Model) program alapján a PIC osztályokon fekvő újszülötteket, amikor csak lehetséges, a méhben elfoglalt testhelyzethez hasonló pozícióban érdemes fektetni.²⁴⁵ A fejlődést támogató fektetés célja az izom és csontrendszer optimális fejlődésén túl, a fiziológiai stabilitás, nyugalom, kényelem, jobb alvás, súlynövekedés, thermoreguláció, bőrvédelem és a központi idegrendszer fejlődésének biztosítása.^{235,236} Különböző technikákkal, „fészek” használatával, illetve takarók segítségével testüket az anyaméhhez hasonlóan körbehatároljuk, így nő az újszülött biztonságérzete, csökken a stressz mértéke, ezáltal az energiafelhasználás. A határok biztosítása jótékony hatással van az alvásra, ugyanakkor nem akadályozza a szabad mozgást, így az extenziót követően a végtagok a középvonalba, flexióba kerülnek.

Számos kutatás vizsgálta a testhelyzet hatását az alvás minőségére és megfigyelték, hogy hason kevesebb ébredést észleltek óránként ($11,6 \pm 4,7$, vs $13,6 \pm 0,7$, $p < 0,001$), mint háton vagy oldalon fekvő. Ennek ellenére az idő nagy részét a koraszülöttek háton töltötték (58,4%) míg hason fekvő pozícióban igen ritkán voltak (1,2%).²³⁷

1.5.1.7. Táplálás

Az anyatejes táplálás az egyik leghatásosabb terápia, amely a koraszülöttek mortalitását és a morbiditását is kedvezően befolyásolja, csökkenti a NEC, sepsis, ROP (retinopathy of prematurity) előfordulását, valamint javítja a hosszútávú

fejlődésneurológiai kimenetelt. Belfort és munkacsoportja a 30. gh. alatti koraszülötteknél kimutatta, hogy a döntően anyatejjel táplált napok száma összefüggést mutatott a szürkemagvak térfogatával, 7 éves korban mért magasabb IQ-val, jobb memóriával és összességében a jobb iskolai teljesítménnyel.²³⁸ A PIC osztály dolgozóinak, a családnak, illetve a területen dolgozó szakembereknek kiemelt szerepe van az édesanya támogatásában, melynek segítségével sikerülhet leküzdeni az anyatejes táplálás esetleges akadályait.

Az újszülöttek hazaadásának egyik legfontosabb feltétele a teljes szájon keresztüli táplálás elérése, azonban ennek megkezdése, illetve felépítése nagy körültekintést igényel. Egyelőre nem létezik egységes protokoll, így helyenként a gesztációs korhoz, máshol egyénre szabott érettség alapján kezdik el a szájon keresztüli táplálást. Egy metaanalízis alapján a koraszülöttek 42%-nál (95%CI: 33-51%) észleltek evéssel kapcsolatos problémát az első 4 évben.²³⁹ Johnson felmérése alapján még a 32.-36. gesztációs hét között született gyermekeknél is igen gyakori a válogatás (RR: 1,53, 95%CI: 1,03-2,25) és az orális motoros probléma (RR: 1,62, 95%CI: 1,07-2,47), az evési nehézségek pedig összefüggést mutattak a viselkedési zavarokkal.²⁴⁰ Kiemelten fontos a PIC osztályokon a pozitív orális és szagló stimuláció bevezetése nazogasztrikus táplálás során is. Lényeges, hogy a gyermekek egyénre szabottan kezdhessék meg a szájon keresztüli táplálást megfelelően kényelmes testhelyzetben, kellemes élményt biztosítva, lehetőleg szoptatás során. A negatív orális élmények kis odafigyeléssel csökkenthetők, például garatszívás helyett törlés, a szonda gyakori cseréje pedig szilikon etetőszondával kiküszöbölhető.

1.5.2. Család

1.5.2.1. Bőr-bőr kontaktus

A kolumbiai Bogotában az infrastruktúrális és személyzeti hiányosságok, valamint a koraszülöttek magas mortalitása miatt Rey és Martinez alkalmazta először a kenguruzást (KMC: Kangaroo Mother Care) 1978-ban.²⁴¹ Azóta a kenguruzás jótékony hatását számos kutatás igazolta, mind fejlett, mind fejlődő országokban. A WHO definíciója szerint a KMC négy pilléren alapul: korai, hosszantartó bőr-bőr kontaktus a szülő és a gyermek között, kizárólagos anyatejes táplálás, korai hazaadás és az ezt követő folyamatos, szoros otthoni felügyelet és támogatás.²⁴² Amennyiben a folyamatos

kenguruzás nem megoldható, intenzív osztályokon javasolt a bőr-bőr kontaktus (SSC: skin-to-skin care) megvalósítása intermittálisan, legalább naponta 2 órán keresztül. Az SSC során az újszülött pelenkában, hason, betakarva fekszik az édesanya vagy az édesapa fedetlen mellkasán. (23. ábra) Az elmúlt évtizedek során számos kutatás vizsgálta az SSC rövid, közép és hosszútávú hatását mind az újszülöttek, mind a szülők vonatkozásában. A legtöbb esetben a szívfrekvencia, légzésszám, oxigén szaturáció, illetve apnoe előfordulását mérték.²⁴³ Lee munkacsoportja lélegeztetett koraszülötteknél kimutatta, hogy az SSC a diaphragma aktivitás csökkentésén keresztül javította a légzés fiziológiai paramétereit és csökkentette a légzési munkát.²⁴⁴

Mindössze néhány tanulmány vizsgálta a kenguruzás hatását az agyi oxigenizáció szempontjából. Elsőként egy japán munkacsoport a szívfrekvencia és az SpO₂ mérésével párhuzamosan vizsgálta az rSO₂ változását bilaterálisan, a frontoparietális régióban.²⁴⁵ Az SSC, illetve standard inkubátorban történő fekvő csoport között nem találtak szignifikáns különbséget egyik mért értékben sem, ugyanakkor a spektrum analízis a központi idegrendszer fokozott aktivitását igazolta SSC alatt. Lorenz és munkatársai hasonló vizsgálata megállapította, hogy a nem lélegeztetett koraszülöttekben kenguruzás során a jobb temporoparietális régióban mért rSO₂ minimális mértékben csökkent (74,8% vs 73,6%),²⁴⁶ míg a légzéstámogatásban részesülő betegeknél az rSO₂ gyakorlatilag változatlan maradt (74,7% vs 74,9%)²⁴⁷. Egy újabb, 2022-ben megjelent vizsgálat az élet első 5 napjában figyelte a 32. gh. alatti koraszülöttekben az rSO₂ változását bőr-bőr kontaktus során és megállapították, hogy a korai SSC biztonságos ebben a populációban is.²⁴⁸

Egy 2016-ban megjelent Cochrane összefoglaló vizsgálat szerint az SSC a hagyományos neonatológiai ellátáshoz képest középtávon szignifikánsan csökkentette a mortalitást (RR:0,60, 95%CI: 0,39-0,92), a nozokomiális szepszis (RR: 0,35, 95%CI: 0,22-0,54), valamint a hypothermia előfordulását (RR: 0,28, 95%CI: 0,16-0,49).²⁴⁹ Kimutatták, hogy SSC során akár 1°C-al is nőhet a koraszülött testhőmérséklete, csökken az energiafelhasználás, illetve hosszútávon szignifikánsan emelkedett a koraszülöttek súlygyarapodása (4,1 g/nap, 95%CI: 2,3-5,9), hossznövekedése (0,21 cm/hét, 95%CI: 0,03-0,38) és fejkörfogat növekedése (0,14 cm/hét, 95%CI: 0,06-0,22).²⁶⁶ Az SSC szignifikánsan fokozta az anyatej termelést, hosszútávon pedig a kizárólagos szoptatással hazaadott koraszülöttek arányát (RR: 1,16, 95%CI: 1,07-1,25). Az anya és gyermeke

közötti közvetlen kontaktus segítette az elalvást és a nyugodt alvást is. Feldman kutatásai alapján hazaadáskor sokkal érettebb alvás-ébrenlét ciklusossággal rendelkeztek azon koraszülöttek akik naponta részesültek bőr-bőr-kontaktusban.²⁵⁰ A koraszülöttek ápolásuk során átlagosan naponta 10 fájdalmas beavatkozást szenvednek el.²⁵¹ Egy 2017-ben megjelent Cochrane összefoglaló különböző fiziológiai és viselkedési változások mérése alapján megállapította, hogy az SSC effektíven csökkentette a fájdalomérzetet. Mörelius és munkacsoportja kutatásai alapján az ismételt, gyakori SSC egy hónapos korban csökkentette a koraszülöttek stresszre adott kortizol reaktivitását a kontroll csoportéhoz képest.²⁵²

A bőr-bőr kontaktus során a szülő bőrfloájája direkt úton kolonizálja a koraszülött bőrét, ezáltal segíti a normál flóra kialakulását. Ezzel egy időben az édesanya is érintkezik az újszülött bőrfloájával, így az anyában kiváltott immunválasz megjelenhet az anyatejben, ami csökkenti az infekciók előfordulását.²⁵³ Hosszútávon a mikrobiom változatossága és gazdagsága révén számos krónikus betegség előfordulása csökkenhet.

Bera és munkatársai a kenguruzás késői hatását vizsgálták 12 hónaposan korban. A kenguruzásban részt vevő újszülöttek szignifikánsan jobb teljesítményt értek el mind a motoros, mind a mentális teszteken.²⁵⁴

Összefoglalva, az SSC számos mechanizmuson keresztül javíthatja a hosszútávú fejlődésneurológiai kimenetelt: a növekedés, a stressz- és fájdalomcsökkentés, az alvás, az anyatejes táplálás, valamint a mikrobiom összetételének megváltoztatása mind hozzájárulhat az agy megfelelő fejlődéséhez.



23. ábra. Bőr-bőr kontaktus az SE Gyermekgyógyászati Klinika PIC osztályán
(Saját felvétel, édesanya engedélyével)

1.5.3. Zeneterápia

A méhen belül fejlődő magzat kognitív fejlődésében rendkívül fontos szerepe van a megfelelő hangkörnyezetnek. Az anyaméhben megszokott, összefüggő, ritmusos, közvetített hangokat a koraszülést követően a PIC osztályok közvetlen, hangos, összefüggéstelen és kiszámíthatatlan zaja váltja fel, mely hosszútávon szerepet játszik a koraszülöttek kommunikációs zavarainak és a figyelemhiányos állapotainak kialakulásában.²⁵⁵ Kiemelt szerepe van a szülőknek és a beteget ellátó személyzetnek a tudatos zajcsökkentésben, valamint a megfelelő minőségű és mennyiségű értelmes hangkörnyezet kialakításában.

A zenehallgatás egy komplex folyamat, mely a hallókérgen kívül az agy számos, kortikális és szubkortikális területét érinti, különös tekintettel a kognitív és szenzomotoros régiókra.²⁵⁶ Funkcionális képalkotó eljárások igazolták, hogy felnőttekben a zene aktiválja az érzelmek feldolgozásában szerepet játszó agyi területeket is, mint az amygdala, hypothalamus, hippocampus, insula illetve az orbitofrontális kéreg.²⁵⁷ A zene az agy számos területét aktivizálja, így alkalmazható a hallás, nyelvi feldolgozás, memória, érzelmi és motoros képességek javításában, mind felnőttek, mind

gyermekek fejlesztése során. A magzatok méhen belüli válaszképpen a különböző hanghatásokra a 24. és 35. gestációs hét között óriási érési folyamaton megy keresztül. Kisilevsky és munkatársai a különböző hangerősséggel lejátszott 5 perces zongorajátékra adott magzati reakciókat figyelték, miközben mérték a szívfrekvencia változását és ultrahanggal követték a magzatmozgásokat.²⁵⁸ Megfigyeléseik alapján 33. gh. felett a komplex hangok feldolgozása megváltozik és kimutatható a zenére való figyelem. Számos viselkedés kutatás támasztja alá, hogy a koraszülöttek reagálnak a zene ritmusára, szinkronizálják a légzésüket illetve a szopó és nyelvmozgásaikat.²⁵⁹ fMRI vizsgálatok is igazolták, hogy a felnőttekhez hasonlóan már az érett újszülöttekben is megfigyelhető a féltekei specializálódás: zene hatására aktiválódik a jobb oldali hallókéreg valamint a limbikus rendszer.²⁶⁰ Az eredeti tonális zene megváltoztatása ugyanakkor a bal frontolaterális kéreg, a motoros beszédközpont (Broca mező) aktiválódását eredményezte.

Annak ellenére, hogy az édesanya gyermek kapcsolatban a zene minden kultúrában fontos szerepe tölt be,²⁶¹ a neonatológiában csak az elmúlt két évtizedben ismerték fel jelentőségét. Tudományos kutatások alapján megállapítható, hogy a zene különbözik az egyéb hanghatásoktól. A zenei hullámok struktúrált hangmagassága, hangszíne és harmóniája, a hangszerek komplex rezgése, illetve az énekhang kellemes akusztikus stimulust biztosít a fejlődő hallórendszernek.²⁶² A zeneterápia egy gazdaságos, non-invazív és biztonságos módszer, mely bizonyítottan segíti a kötődés kialakulását, a szenzoros szabályozást és a központi idegrendszer fejlődését.²⁶³

A zeneterápia hatását koraszülöttekre számos munkacsoport vizsgálta. Elsősorban a zene közvetlen fiziológiai hatásait mérték a szívfrekvencia és légzésszám változására, illetve tanulmányozták a fájdalomcsillapításban, valamint a stresszcsökkentésben betöltött szerepét. Középtávon a táplálásra, növekedésre, és kórházi tartózkodás időtartamára való hatást vizsgálták. A kutatások többsége igazolta, hogy az anya éneklése stabilizálja a koraszülöttek fiziológiai és viselkedési paramétereit, és csökkenti a kedvezőtlen kardiorespiratórikus események számát.^{264,265,266,267} Egy nemrég megjelent összefoglaló tanulmány alapján a zeneterápia csökkentette a koraszülöttek stressz szintjét (Continuous Response Digital Interface módszer alapján: -17,91, 95%CI: -13,08- -22,03), a szívfrekvenciát (-3,21/perc, 95%CI: -1,19- -5,22), és javította a táplálási magatartást (elfogyasztott táplálék térfogat: 27,17 ml/kg/nap, 95%CI: 16,4-37,9) ugyanakkor az

oxigén szaturációt nem befolyásolta szignifikánsan.²⁶⁸ Bielinik és munkatársai egy metaanalízis során kimutatták, hogy a zeneterápia hatására csökken a légzésszám (3,91/min, 95%CI: 1,22-2,42).²⁶⁹ Stokes és munkatársai aEEG segítségével vizsgálták Brahms Bölcsődalának hatását az alvás-ébrenlét ciklusokra. Megfigyelték, hogy az altatódalt hallgató gyermekek érettebb alvási mintázatot mutattak, kevesebb alvás megszakítással, azaz nyugodtabb volt az alvásuk.²⁷⁰ A zene hatását képzővizsgálatok is igazolták. Azon extrém koraszülöttek, akik napi 3 órányi anyai eredetű hangot (éneklés, beszéd, szívhang) hallhattak egy hónapon keresztül, mindkét oldalon nagyobb hallókéreggel rendelkeztek.²⁷¹ Lordier és kutatócsoportja fMRI vizsgálatok segítségével bizonyította, hogy a zene feldolgozásával kapcsolatos agyterületek között javulhat a funkcionális összeköttetés.²⁷² A vizsgált koraszülöttek a 33. gesztációs héttől, napi 8 percen keresztül, heti 5 napon át kifejezetten számukra komponált zenét hallgattak. Terminusban az ismerős zene hatására fMRI vizsgálattal fokozott összeköttetést mutattak ki a primer hallókéreg és a thalamus, valamint a striatum és a cinguláris kéreg között. Ez a vizsgálat azért is jelentős, mert a fenti agyterületek felelősek a zene észlelése során a tempó, a felismerés és a kellemes érzés feldolgozásáért.

Tudomásunk szerint koraszülöttekben a zeneterápia hatását az agyi oxigenizációra eddig nem vizsgálták. Munkacsoportunk publikációját követően megjelent egy pilot-kutatás, melyben Dokkum és munkatársai 20, medián 27. hétre született koraszülöttben mérték a zene hatását a terápia alatt és az ezt követő időszakban frontoparietárisan, illetve bal vagy jobb oldalon.²⁷³ A koraszülöttek heti 3 alkalommal 15 percig részesültek zeneterápiában, mely során képzett zeneterapeuta improvizált, az óceán hangját utánozó eszköz, gitár vagy énekhang segítségével. Két különböző eredményt figyeltek meg: feltételezett szedatív hatás esetén az rSO₂ értéke nőtt és a számított FTOE csökkent, míg túlstimulálás esetén rSO₂ csökkent és a cFTOE értéke nőtt.

Amint a fenti vizsgálatok is mutatják a zeneterápia módszerei igen heterogének, a zeneterápia kezdete, hossza, ismétlése számos különbséget tartalmaz. A zene használata is igen különböző: lehet élő vagy felvételtől lejátszott, használhatunk hangszereket, emberi énekhangot, szívhangokat, fehér zajt, illetve klasszikus zenét vagy gyermekdalokat, melyet közvetíthet zeneterapeuta vagy maga a szülő is.

Zeneterápia során leggyakrabban altatódalokat alkalmaztak, melyek minden kultúrában előfordulnak és számos közös vonást tartalmaznak: megnyugtató,

harmónikus, lassú tempójú énekek, melyek zenéje egynemű, gyakori ismétlődést tartalmaznak, illetve magasabb hangmagasságú hangok alkotják. A koraszülötteknél lejátszott zeneként gyakran használt Brahms, illetve Mozart bölcsődalai is hasonló felépítésűek.

Az érett újszülöttek már születéskor felismerik édesanyjuk hangját és az anyanyelvüket.^{274,275} Az anyanyelven énekelt gyermekdalok ötvözik a nyelvi stimulus, illetve a zene ritmikus, nyugtató hatását. Az élő, úgynevezett gyermekközpontú éneklés lehetőséget biztosít az anya-újszülött folyamatos interakciójára, célja a gyermek aktuális állapotához, viselkedéséhez való adaptálódás.^{276,277} Számos kutatás támasztja alá, hogy a szülők éneklése javítja a szülő-gyermek kapcsolatot, bátorítja a szülőt, csökkenti a stresszt. A szülők ennek köszönhetően a PIC osztály elhagyását követően is használható, hosszútávú eszközt kapnak a kezükbe, mely segítheti a koraszülöttek otthoni fejlődését is.²⁷³ Általánosan elfogadott nemzetközi protokoll a zeneterápia használatára nem létezik, azonban a képzett zeneterapeuta alkalmazása a legtöbb ajánlásban megtalálható.²⁷⁸ A szakember segítheti a szülőket a dalválasztásban, a gyermek visszajelzéseinek értelmezésében, illetve bátoríthatja a szülőket, hogy az intenzív osztályos környezetben is merjenek énekelni. A szülő távolléte esetén, a szülők hangjának felvételét az inkubátorban fekvő koraszülött fülhallgatón keresztül is hallgathatja.

Magyarországon először az SE Gyermekgyógyászati Klinika PIC osztályán alkalmaztunk zeneterápiát 2014 januárjában. Hazay Tímea, a Ringató program munkatársa, segítségével a nemzetközi és saját kutatási eredményeink alapján dolgoztuk ki a zeneterápia használatának helyi protokollját. Ezt követően módszertani központként ugyanezen a helyszínen kezdtük meg további zeneterápiás szakemberek képzését. „A Te hangodat ismerem” perinatális zenei program énekekkel, zenével az inkubátorok mellett, 2016 óta segíti a programban részt vevő pedagógusok képzését és továbbképzését. (24. ábra)



24. ábra. „A te hangodat ismerem” perinatális zenei program logója (Hazay Tímea engedélyével).

A szakemberek énekhanggal és egyszerű gitárkísérettel segítik a szülőket, hogy énekeljenek gyermekeiknek. A gyermekközpontú, egyéni zeneterápia során az újszülött gesztációs korát, aktuális állapotát és a családi szokásokat figyelembe véve, megfelelő hangmagasságú, tempójú és hangerőségű dalokat választanak. Mára a legtöbb hazai PIC osztályon, jelenleg 15 centrumban, elérhető a képzett terapeuta foglalkoztatásával tartott zeneterápia hetente legalább egy alkalommal.

Összefoglalva megállapítható, hogy a zene multiszenzoros hatásának köszönhetően az agy számos kérgi (temporalis, frontális, parietális) és subcortikális területét aktiválja és megfelelően alkalmazva segítheti a koraszülöttek rövid és hosszútávú fejlődését.²⁷³

2. Célkitűzések

Doktori munkám célja a Perinatális Intenzív Osztályon kezelt két kiemelt betegcsoport, a koraszülöttek és a hypoxiás-ischaemiás encephalopathiás újszülöttek, neurointenzív monitorozása során végzett saját kutatási eredményeim bemutatása, melyek elősegítik a terápia optimalizálását és a hosszútávú kimenetel eddiginél pontosabb prognózisát. Kutatásaim során két specifikus célkitűzésem volt:

2.1.1. Az agyi oxigenizáció vizsgálata koraszülöttekben bőr-bőr kontaktus és anyai éneklés hatására

Kutatásunk célja koraszülöttekben a kenguruzás, illetve a zeneterápia hatásának vizsgálata a fiziológiai paraméterekre, az agyi oxigenizációra, valamint ezen paraméterek variabilitására. Hipotézisünk alapján a hagyományos, kizárólag inkubátorban végzett ápoláshoz képest az édesanyával történő bőr-bőr kontaktus, illetve anyai éneklés növeli a koraszülöttek fiziológiai stabilitását és javítja az agyi regionális oxigén szaturációt.

2.1.2. Folyamatos aEEG vizsgálat predikciós értéke hypoxiás ischaemiás encephalopathiában

Vizsgálatunk célja a longitudinális aEEG monitorozás predikciós értékének meghatározása a hosszútávú fejlődésneurológiai kimenetelre, hypothermiás kezelésben részesülő HIE betegek esetén. Jelenleg a legjobb prognosztikai tényezőnek a 48. életórán történő aEEG analízist tartják, ez azonban véleményünk szerint az egyes betegeknél megfigyelhető aktuális értékek fluktuációja révén fontos információvesztéshez vezethet. Kutatásunkban az élet első 84 órájában, 6 órás periódusokban elemeztük az agyi háttéraktivitást, az alvás-ébrenlét ciklus kialakulását, valamint a görcstevékenység jelenlétét és meghatároztuk ezen paraméterek prognosztikai értékét. Hipotézisünk szerint a hűtés, valamint a visszamelegedés ideje alatt történő folyamatos aEEG longitudinális elemzése pontosabban tükrözi a központi idegrendszer károsodásának mértékét, mint bármely egy adott időpontban történő értékelés.

3. Módszerek

Vizsgálataink során a Semmelweis Egyetem Gyermekgyógyászati Klinika PIC osztályán fekvő újszülöttek kezelése során mért adatokat használtuk fel. A részletes szóbeli tájékoztatást követően a szülők írásban járultak hozzá a vizsgálatban történő részvételhez.

3.1.1. Az agyi oxigenizáció vizsgálata koraszülöttekben bőr-bőr kontaktus és anyai éneklés hatására

Prospektív, egycentrumos kutatásunkba 2017 március és 2019 január között az osztályunkon kezelt koraszülötteket vontunk be. A kutatást az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága ETT-TUKEB 13030-1/2017/EKU ügyiratszámú engedélye alapján végeztük.

3.1.2. Folyamatos aEEG vizsgálat predikciós értéke hypoxiás ischaemiás encephalopathiában

Retrospektív, egycentrumos obszervációs vizsgálatunkba 2013. január és 2020. június között az osztályunkon HIE diagnózis alapján hypothermiás kezelésben részesülő újszülötteket vontunk be. A kutatást az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága ETT-TUKEB 11790-2/2016/EKU és 7469-12/2021/EUIG ügyiratszámú engedélyei alapján végeztük.

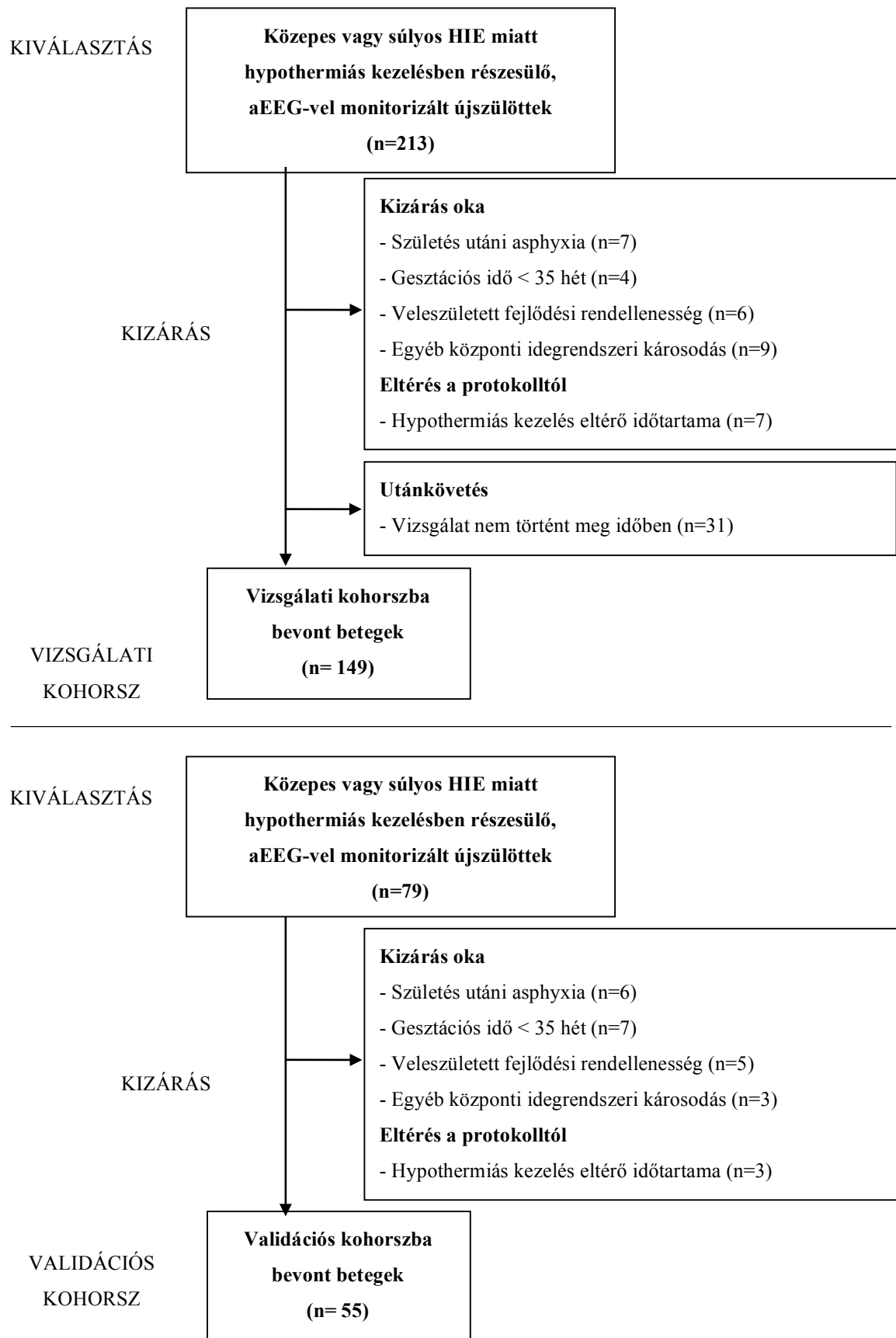
3.2. Betegek

3.2.1. Az agyi oxigenizáció vizsgálata koraszülöttekben bőr-bőr kontaktus és anyai éneklés hatására

Vizsgálatainkba klinikailag stabil, legalább 5 napos, 23.-36. gesztációs hét között született koraszülöttek kerültek bevonásra. A vizsgálatban való részvétel további feltétele az édesanya jelenléte volt, aki vállalta, hogy kenguruzik gyermekével. Kizáró tényezőként az invazív lélegeztetés, a kardio-respiratórikus instabilitás, illetve a hallórendszert érintő agyi fejlődési rendellenesség szerepelt. A hallás épségét minden koraszülöttnél BERA hallásvizsgálattal igazoltuk. Az esetszám számítását korábbi pilot vizsgálatunk eredményeire alapoztuk. Ahhoz, hogy 80%-os statisztikai erősséggel kimutatható legyen a zeneterápia hatása az agyi oxigenizáció emelkedésére (intervenció hatásának mértéke, effect size 0,45), legalább 32 beteg bevonására volt szükség ($p=0,05$ szignifikancia mellett; egyoldali párosított t-próba). Kutatásunkba összesen 34 beteget vontunk be, azonban egy szülő később visszavonta beleegyezését, egy betegnél a vizsgálat megkezdése előtt hirtelen állapotrosszabbodás lépett fel. Összesen a tervezetnek megfelelő 32 mérés megtörtént, azonban az egyik beteg esetében technikai okok miatt nem tudtuk a vizsgálat adatait elemezni, így végül 31 beteg adatai kerültek feldolgozásra. Rendkívüli esemény a kutatás során nem volt.

3.2.2. Folyamatos aEEG vizsgálat predikciós értéke hypoxiás ischaemiás encephalopathiában

Vizsgálatunkba összesen 292 közepes vagy súlyos HIE-vel diagnosztizált újszülöttet vontunk be. Betegeink kezelése a TOBY protokoll alapján történt, a teljes test hypothermiát az első 6 életórán kezdjük el, 72 óráig tartottuk fent, melyet fokozatos felmelegítés követett.¹⁷⁹ Kizárásra kerültek a <35. gesztációs hetes koraszülöttek, a postpartum asphyxiával, veleszületett fejlődési rendellenességgel vagy egyéb központi idegrendszeri károsodással diagnosztizált betegek, illetve akiknél a hypothermiás kezelés, vagy a fejlődésneurológiai utánkövetés nem a protokoll szerint történt. Az alábbi CONSORT folyamatábra mutatja be a vizsgálatba 2013. január és 2018. július között bevont 213, illetve a validációs csoportba 2018. január és 2020. június között bevont 79 beteget. (25. ábra)



25. ábra. CONSORT folyamatábra a kutatásba bevont (vizsgálati és validációs kohorsz) betegekről

3.3. Adatgyűjtés és feldolgozás

3.3.1. Az agyi oxigenizáció vizsgálata koraszülöttekben bőr-bőr kontaktus és anyai éneklés hatására

3.3.1.1. Méréshez használt eszközök

Közeli infravörös spektroszkópia (SenSmart ®Model X-100, Nonin Medical Inc, Plymouth, MN, USA) segítségével monitoroztuk koraszülött betegeinknél a szívfrekvenciát (HR), a perifériás oxigén szaturációt (SpO_2) és az agyi regionális oxigén szaturációt (rSO_2). A cerebrális frakcionált szöveti oxigén extrakciót (cFTOE) pedig a fenti eredményekből számítottuk: $cFTOE = (SpO_2 - rSO_2) / SpO_2$.

Az rSO_2 szenzort minkét oldalon a temporális régióban, 1 cm-rel a fül felett rögzítettük. A monitor kijelzőjét letakartuk, így a vizsgálat során sem a résztvevők, sem a kutatók nem láthatták az eredményt. A NIRS monitor által mért mindkét oldali adatokat, a szívritmust és SpO_2 értékeket 4 másodpercenként rögzítettük, melyből később a vizsgálat különböző fázisaira átlagot számítottunk. A bal és jobb oldali átlagos rSO_2 értékekből számítottuk a teljes rSO_2 átlag értékét. (26. ábra)

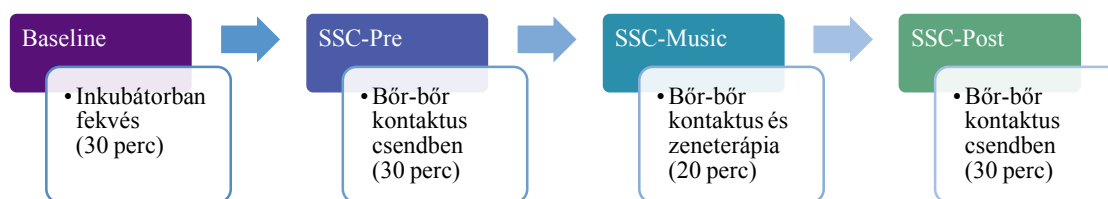


26. ábra. Bőr-bőr kontaktus és zeneterápia képzett terapeuta segítségével zeneterápia során
(Saját felvétel, édesanya engedélyével)

3.3.1.2. Vizsgálat leírása

A kutatás minden gyermek esetén négy egymást követő fázisból állt (27. ábra). Az alapvizsgálatok során a koraszülött az inkubátorban feküdt 30 percig (Baseline). Ezt követte egy csendes, 30 perces, bőr-bőr kontaktus az édesanyával, ezalatt az újszülött egy pelenkában, a szülő fedetlen mellkasán feküdt, hason, betakarva (SSC-Pre). A harmadik fázis egy 20 perces zeneterápia volt ugyanabban a helyzetben, mely során a terapeuta gitárkíséréte mellett énekelt az édesanya gyermekének (SSC-Music). Ezt egy 30 perces csendes, bőr-bőr kontaktus követte (SSC-Post).

A vizsgálat kialakításának köszönhetően minden gyermek önmaga kontrolljaként szolgált. Az egyes fázisok közötti időt a lehetőség szerinti minimálisra csökkentettük. A gyermek feje szabadon választott oldalon érintkezett az anya mellkasával, melyet a mérési jegyzőkönyvben rögzítettük. A mérések alatt a külső zajszennyezést minimálisra csökkentettük (<45 dB). Azon betegeknél, akik non-invazív légzéstámogatásban részesültek, a vizsgálat során az eszközök beállítását nem változtattuk. A csendes bőr-bőr kontaktus alatt (2. és 4. fázis) a szülők nem beszéltek gyermekükkel. A vizsgálatokat minden alkalommal ugyanabban az időben, a 12 órás etetést követően 20 perccel végeztük. A zeneterápia során a szülők közismert, pentaton ritmusú, ismétlődő elemeket tartalmazó, nyugtató énekeket választottak. Az éneklést képzett zeneterapeuta (Hazay Tímea vagy Hazay Annamária) gitárkíséréssel segítette és figyelt arra, hogy a hangerősség mindvégig 65 dB alatt maradjon. A terapeuta jelenléte biztosította, hogy a zeneterápiák közel azonos struktúrájúak legyenek minden gyermek esetén.



27. ábra. A vizsgálat egymást követő négy fázisa

3.3.1.3. Kimeneteli mutatók

Kutatásunk elsődleges célja a különböző fázisok között mért átlagos rSO₂ különbség meghatározása volt, míg másodlagos kimenetelként a szívfrekvencia, az SpO₂ és a cFTOE változást határoztuk meg. A variációs koefficiens (CV) kiszámításával minden fázisban mérhetővé vált a különböző paraméterek változékonysága, illetve a fiziológiai stabilitás. Emellett megvizsgáltuk a különböző kovariánsok hatását a kimenetelre: folyamatos változóként a születési súly és a korrigált gesztációs kor, bináris változóként pedig a nem, az agyvérzés jelenléte, illetve a légzéstámogatás szerepelt.

3.3.1.4. Statisztikai elemzés

A leíró statisztikai eredményeket medián és interkvartilis tartomány (interquartile range: IQR) vagy számszerű adat és százalék formájában adtuk meg. Az elsődleges és másodlagos kimenetel számításainál, a mérési eredmények eloszlásának függvényében Friedman tesztet vagy többszemponos egytényezős variancia-analízist használtunk Geisser Greenhouse korrekcióval (repeated measures one-way analysis of variance (ANOVA)). A fiziológiai paraméterek változásának összehasonlításához szintén többszemponos egytényezős variancia-analízist használtunk Dunnett teszttel, illetve Friedman tesztet Dunn féle post hoc teszttel. A zenére adott válasz és a kovariánsok közötti összefüggés megállapítására Spearman's rank korrelációs koefficienset alkalmaztunk. A zeneterápia oldaliságának hatását az rSO₂ mérésekre többszemponos regressziószámítással végeztük (repeated measures linear mixed-effect model with first order autoregression within-group correlation structure).

Az összes mért paraméter variációs koefficiensét (CV) kiszámítottuk és az eredményt százalékban fejeztük ki ($CV = \text{standard deviáció} / \text{átlag}$). A variabilitást Poincaré ábra segítségével illusztráltuk.²⁷⁹ Az egymást követő mérések értékeit az X, illetve Y tengelyre vetítve egy kétdimenziós pontrendszer képeztünk. Az így kapott pontok köré rajzolt ellipszis rövid tengelye (SD1) a rövidtávú, míg a hosszú tengelye (SD2) a hosszútávú variabilitást szemlélteti. A statisztikai elemzéshez az R Statisztikai programot (R Foundation for Statistical Computing, Bécs, Ausztria, 3.5.3 verzió) és a GraphPad Prism szoftvert (GraphPad Software, San Diego, CA, USA, 8.2.1 verzió) használtuk. Az eltérést $p < 0,05$ esetén tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

3.3.2. Folyamatos aEEG vizsgálat predikciós értéke hypoxiás ischaemiás encephalopathiában

3.3.2.1. Méréshez használt eszköz

A központi idegrendszer aktivitás méréséhez folyamatos, egycsatornás (biparietalis, P3-P4) aEEG monitort (Olympic CFMTM 6000 Monitor, Olympic Medical, Natus Medical Incorporated, EEG-1200K Nihon Kohden Corporation, Shinjuku City, Tokió, Japán) használtunk. A készülék kiszűri a 2 Hz alatti és 20 Hz feletti frekvenciájú jeleket, majd a beérkezett jelet egyenáramosítja és egy szemi-logaritmusos skálán 6 cm/óra sebességgel mikrovoltban kijelzi. Az aEEG monitorozást az újszülött osztályos felvételét követően a lehető legkorábban, de minden esetben a 6 órás életkor előtt megkezdjük és a hypothermia, illetve a felmelegítés teljes ideje alatt, összesen 84 órán keresztül folyamatosan végeztük.

3.3.2.2. Pontrendszer

Az aEEG vizsgálat során a háttéraktivitást a klinikai paraméterek ismerete nélkül, 6 órás intervallumokra felosztva elemeztük és pontoztuk. A Hellström-Westas kritériumrendszer alapján dolgoztuk ki pontrendszerünket: continuous normal voltage (CNV, 1 pont), discontinuous normal voltage (DNV, 2 pont), burst suppression (BS, 3 pont), continuous low voltage (LV, 4 pont) valamint flat trace (FT, 5 pont).⁸⁸ aEEG recovery-nek azt az időpontot határoztuk meg amikor a CNV vagy DNV megjelent és legalább 3 órán keresztül fennállt. Az aEEG normalizálódásaként a CNV tartós fennállásának kezdetét határoztuk meg.

A görcsaktivitást szintén minden 6 órás periódusban pontoztuk: 0 pont - nincs elektrográfiás görcsaktivitás, 1 pont - alacsony görcsaktivitás (egy görcs vagy ismétlődő görcsaktivitás mely egy 60 perces intervallumban kevesebb, mint 15 percig tart), 2 pont - magas görcsaktivitás (ismétlődő görcsaktivitás mely egy 60 perces intervallum során több, mint 15 percig tart, illetve a status epilepticus).¹⁰¹ A klinikai convulsió jelenlétét csak az aEEG monitorozást megelőző időszakban vettük figyelembe.⁷⁷

Kutatásunk során vizsgáltuk az alvás-ébrenlét ciklus (SWC: Sleep Wake Cycling) megjelenését is. Az SWC általunk alkalmazott definíciója 3 egymást követő, az aEEG sáv szélességének periódikus változásával járó ciklus megjelenése egy 5 órás perióduson

belül.⁹¹ Az SWC megjelenésének idejét rögzítettük és minőségét pontoztuk: nem jelent meg (0 pont), éretlen (1 pont), érett (2 pont).

3.3.2.3. HIE betegek kezelése

Osztályunk kezelési protokolljának megfelelően a hypothermiás kezelés alatt az összes beteg gépi légzéstartogatásban részesült. Szedáláshoz elsővonalbeli szerként morfint alkalmaztunk (bólus: 100 µg/kg, majd 10 µg/kg/ó tartós infúzió) melynek dózisát szükség szerint emeltük. Másodvonalbeli szerként midazolamot adtunk (bólus: 100 µg/kg, majd 100 µg/kg/ó tartós infúzió). Antikonvulzív kezelés céljából az elsőként választandó szer a phenobarbital volt (telítő dózis: 20 mg/kg, fenntartó: 5 mg/kg/nap). Ismétlődő görcsaktivitás vagy status epilepticus esetén a szakorvos döntésének megfelelően telítő dózisu phenobarbitalt ismételtünk vagy phenytoint adtunk (telítő dózis: 20 mg/kg, fenntartó: 4 mg/kg/nap) vagy levetiracetam (telítő dózis: 30 mg/kg, fenntartó: 20 mg/kg 12 óránként) kezelést alkalmaztunk.

Az MR képalkotó vizsgálatokat a Semmelweis Egyetem, Neuroradiológiai Tanszék, MR Diagnosztikai Részlegén végeztük 3 Teslás Philips Achieva MR készülék segítségével (Philips Medical System, Best, Hollandia). Minden vizsgálat során T1, T2 valamint diffúzió-súlyozott felvétel is készült. Az MR képek alapján a károsodás mértékét a Barkovich score segítségével három kategóriába osztottuk: nincs károsodás, enyhe (bazális ganglionokban 1 pont vagy a vérellátási területek határán 1-2 pont), illetve közepes-súlyos (bazális ganglionokban >1 pont vagy a vérellátási területek határán ≥ 3 pont).^{148,149}

3.3.2.4. Fejlődésneurológiai kimenetel

A hosszútávú fejlődésneurológiai kimenetel mérésére a Bayley fejlődési szűrővizsgálat 2. kiadását használtuk (BSID-II).²⁸⁰ A vizsgálatot a betegek klinikai hátterét nem ismerő, képzett gyermekgyógyász vagy pszichológus végezte. Kedvező kimenetelt állapítottunk meg, amennyiben mind a mentális (MDI: mental development index) mind a psychomotoros fejlődési index (PDI: psychomotor development index) ≥ 70 pont volt, kedvezőtlen kimenetelnek minősült ha a beteg elhunyt, vagy akár az MDI akár a PDI <70 pont volt.

3.3.2.5. *Statisztikai elemzés*

A leíró statisztikai eredményeket folyamatos változó esetén átlag \pm standard deviáció (SD), illetve medián és interkvartilis tartomány (IQR) formában, kategorikus változó esetén pedig százalékban adtuk meg. Folyamatos változó esetén az eloszlás függvényében Student félé t-próbát vagy Mann-Whitney tesztet, kategorikus változó esetén pedig Fisher-egzakt tesztet használtunk. Az aEEG regisztrátumokat elemző szakorvosok közötti megbízhatóság jellemzésére 100 random kiválasztott 6 órás periódust hasonlítottuk össze osztályon-belüli korrelációs együttható (ICC: intraclass correlation coefficient) segítségével.

Az aEEG vizsgálat predikciós alapértékének megállapításához először minden egyes 6 órás intervallum önálló predikciós értékét határoztuk meg AUC-ROC (area under receiver operator characteristic curve) segítségével. Ezt követően 7 különböző regressziós modellt alkalmaztunk az ismételten mért predikciós tényezők (6 óránként pontozott aEEG háttértevékenység) kezelésére (ld. a Függelék).²⁸¹ A 7 közül a legjobb modell az átlag aEEG score és a lineáris regresszió meredekségi koefficiens felhasználásán alapult. A modell validálását először egy belső, 1000-szer ismételt, ötszörös keresztvalidációval végeztük (a betegeket 5 részre osztottuk, majd az elemzést az első részhalmazon lefuttatva, a maradék részhalmazokon validáltuk végül az átlagos validációs értéket közöltük). Ezt követően egy független validációs kohorsz csoporton is ellenőriztük a modell helyességét. Az eltérést $p < 0,05$ esetén tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

A statisztikai elemzéshez az R Statisztikai programot (R Foundation for Statistical Computing, Bécs, Ausztria, 4.0.3. verzió) és a GraphPad Prism szoftvert (GraphPad Software, San Diego, CA, USA, 9.0.2. verzió) alkalmaztuk. Az eltérést $p < 0,05$ esetén tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

4. Eredmények

4.1.1. Az agyi oxigenizáció vizsgálata koraszülöttekben bőr-bőr kontaktus és anyai éneklés hatására

Összesen 31 beteg adatai kerültek feldolgozásra. A résztvevők demográfiai és klinikai jellemzőit az alábbi táblázat szemlélteti (3. táblázat).

3. táblázat. A vizsgálatban résztvevő koraszülöttek demográfiai és klinikai adatai.

Klinikai jellemzők	n=31
Gesztációs kor (hét)	30 (26-32)
Születési súly (gramm)	1210 (840-1850)
Női nem, n (%)	16 (51,6)
Apgar-érték 1 perc	6 (4-8)
Apgar-érték 5 perc	8 (7-9)
Korrigált gestációs kor méréskor (hét)	34 (33-36)
Testsúly méréskor (gramm)	1630 (1420-2070)
Légzéstámogatás, n (%)	9 (29,0)
Súlyos agyvérzés (III vagy IV), n (%)	7 (22,6)
Előzetes sebészeti műtét, n (%)	17 (54,8)
Az adatokat medián (IQR) vagy esetszám, n (%) alakban tüntettük fel.	

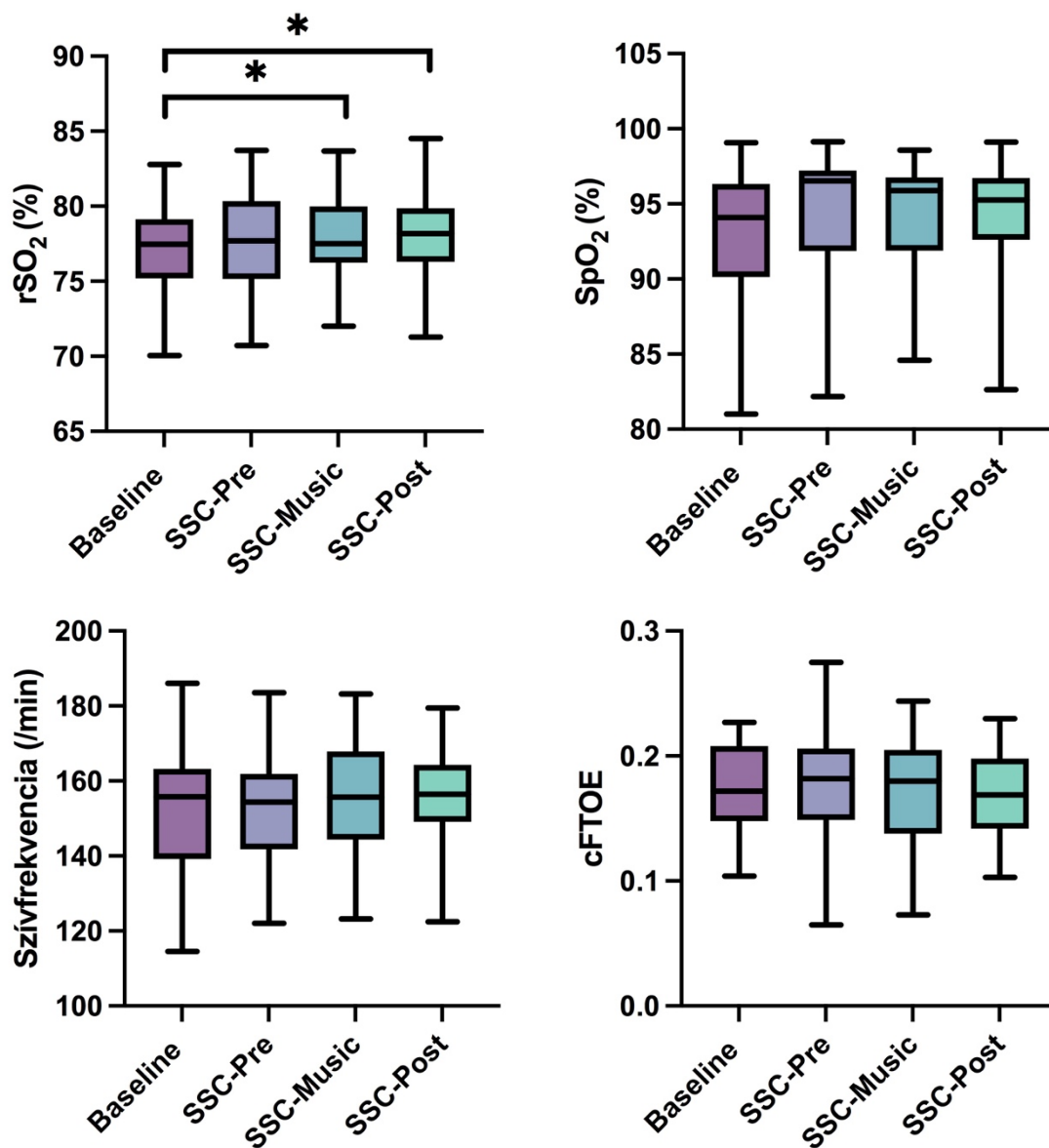
4.1.1.1. A mérési fázisok összehasonlítása

A négy egymást követő mérési fázis végeredményét a 4. táblázat foglalja össze.

4. táblázat. A fiziológiai paraméterek változása a mérési fázisokban.

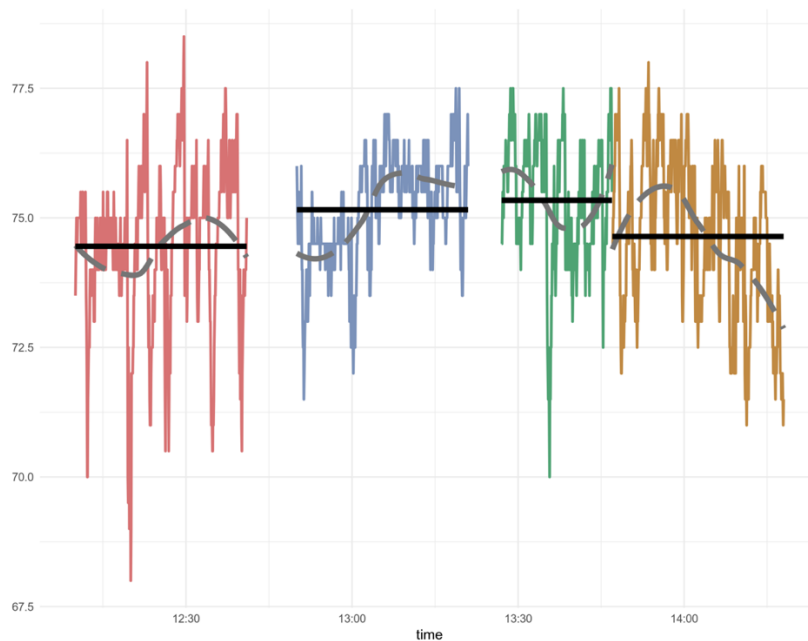
	Baseline	SSC-Pre	SSC-Music	SSC-Post	p érték
rSO ₂ (%)	76,87 (2,97)	77,72 (3,50)	77,74 (3,08)	78,00 (3,04)	p=0,02 ¹
SpO ₂ (%)	93,07 (4,11)	94,34 (4,19)	94,34 (3,31)	94,10 (3,77)	p=0,17 ²
HR (/perc)	154,3 (16,7)	153,9 (14,3)	154,4 (14,8)	155,6 (13,7)	p=0,59 ¹
cFTOE	0,17 (0,04)	0,17 (0,05)	0,17 (0,04)	0,17 (0,03)	p=0,72 ¹
Az adatokat <i>átlag (SD)</i> alakban tüntettük fel. ¹ ANOVA teszt Geisser-Greenhouse korrekcióval, ² Friedman teszt, rSO ₂ : regionális agyi oxigén szaturáció, SpO ₂ : perifériás oxigén szaturáció, HR: szívfrekvencia, cFTOE: agyi frakcionált szöveti oxigén szaturáció, SSC: bőr-bőr kontaktus					

A méréseink alapján az agyi oxigenizáció az alapértékhez képest szignifikánsan emelkedett az intervenciók hatására ($p=0,02$). ANOVA post hoc vizsgálatok igazolták, hogy az átlag rSO_2 szignifikánsan növekedett a zeneterápia hatására (76,87% vs 77,74%, $p=0,04$) valamint az ezt követő kenguruzás során is (76,87% vs 78,0%, $p=0,03$). Az egymást követő mérési fázisokban az átlag SpO_2 ($p=0,17$), HR ($p=0,59$) illetve a cFTOE ($p=0,72$) értékekben nem volt szignifikáns különbség. (28. ábra)



28. ábra. Az egymást követő négy mérési fázisban mért regionális agyi oxigén szaturáció (rSO_2), perifériás oxigén szaturáció (SpO_2), szívfrekvencia és az agyi frakcionált szöveti oxigén szaturáció (cFTOE). * jelöli a szignifikáns különbségeket.²⁸²

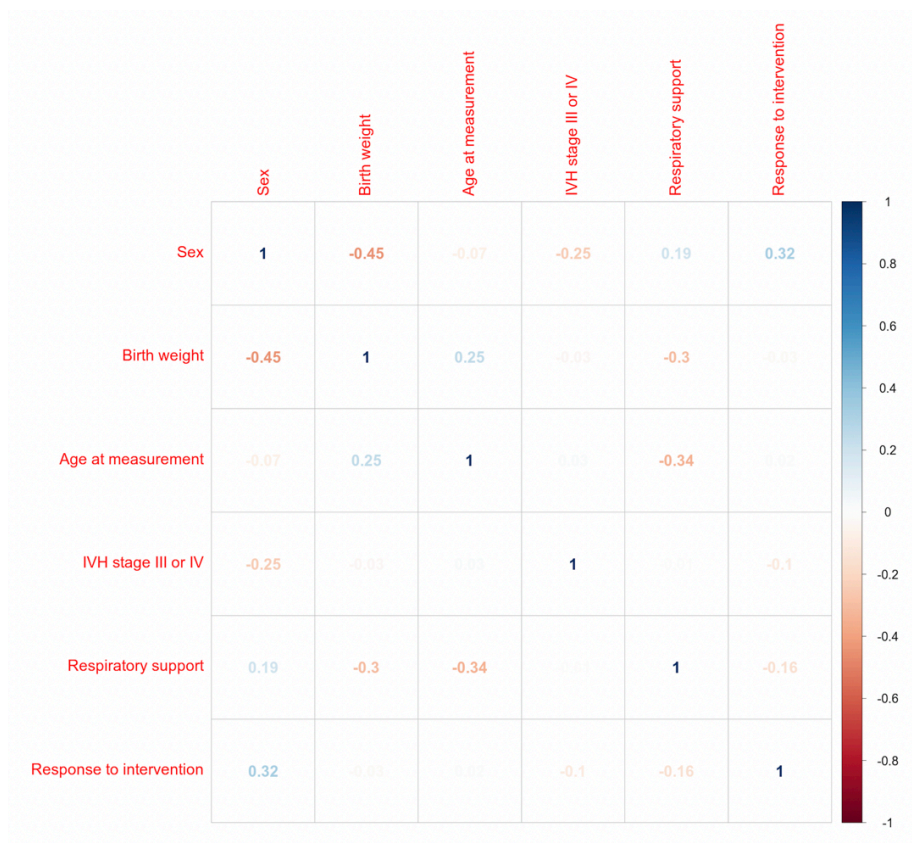
Az agyi regionális oxigén szaturáció változását egy reprezentatív betegünkben a négy egymást követő mérési fázisban a 29. ábra szemlélteti.



29. ábra. Az rSO_2 (regionális agyi oxigén szaturáció) változása egy betegünkben a négy mérési fázisban. Baseline (piros), SSC-Pre (kék), SSC-Music (zöld), SSC-Post (barna).²⁸²

4.1.1.2. A kovariánsok hatása az oxigenizációra

Megvizsgáltuk a lehetséges kovariánsok hatását az intervencióra adott válaszreakció mértékére, melyet az átlag rSO_2 és az SSC-Pre illetve SSC-Music különbségével definiáltunk. Vizsgáltuk a születési súly, a nem, a korrigált kor, a súlyos agyvérzés (IVH III.-IV.) és a légzéstámogatás (CPAP: continuous positive airway pressure vagy HFNC: high-flow nasal cannula) jelenlétének a hatását. Számításaink alapján nem volt kimutatható összefüggés a fenti változók és az intervencióra adott válaszreakció között. (30. ábra)



30. ábra. Kovariánsok korrelációs mátrixa

(Spearman korrelációs koeficiensek az értékük szerint vannak szinkódolva)²⁸²

4.1.1.3. A fiziológiai paraméterek variabilitása az intervenciók alatt

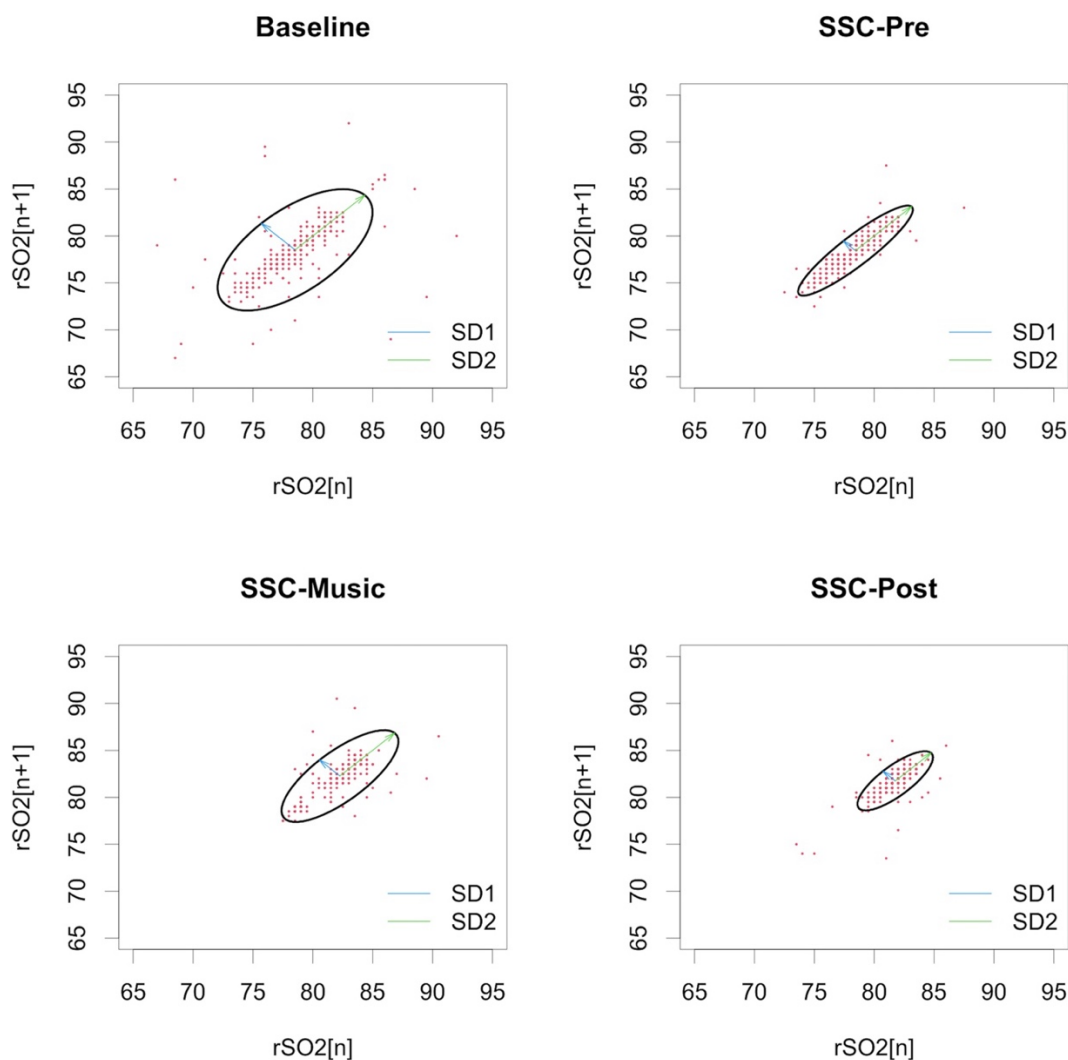
A fiziológiai stabilitás vizsgálatához kiszámítottuk a mért paraméterek variációs koeficiensét mind a négy vizsgálati fázisban. (5. táblázat)

5. táblázat. A vizsgált paraméterek variációs koeficiens (%) a négy mérési fázisban.

Variációs koeficiens	Baseline	SSC-Pre	SSC-Music	SSC-Post
rSO ₂ CV (%)	3,41	2,27 (p=0,03)	2,11 (p<0,001)	2,68 (p=0,052)
SpO ₂ CV (%)	3,91	2,85 (p<0,001)	2,67 (p<0,001)	2,83 (p<0,001)
HR CV (%)	5,64	4,08 (p=0,04)	4,7 (p=0,11)	5,13 (p=0,49)

A p értékek az egyes mérési fázisok hatását jelzik a variációs koeficiensre lineáris kevert-effektus regressziós modellszámítás alapján rSO₂: regionális agyi oxigén szaturáció, SpO₂: perifériás oxigén szaturáció, HR: szívfrekvencia, SSC: bőr-bőr kontaktus, CV: variációs koeficiens

Lineáris kevert-effektus regressziós modellszámítás alapján, az rSO_2 variációs koefficiense szignifikánsan csökkent az inkubátorban mért alapértékhez képest, mind a bőr-bőr-kontaktus, mind a zeneterápia során (átlag variációs koefficiens: 3,41 vs 2,27 és 2,11, $p=0,03$ és $p<0,001$). Az rSO_2 variabilitás csökkenés szemléltetésére Poincaré ábrát alkalmaztunk. Az alábbi ábrán egy reprezentatív eset látható. (31. ábra)



31. ábra. Az rSO_2 változás Poincaré ábrázolása a négy mérési fázis során egy betegünkben. Az rSO_2 variabilitás csökkenését a rövidebb SD1 és SD2 tengelyek jelzik az intervenciók alatt. Az inkubátorban mért alapértékhez képest az átlag rSO_2 növekedése látható SSC-Music és SSC-Post fázisokban. SD: standard deviáció.²⁸²

Megfigyelhető, hogy az intervenciók során a tengelyek hossza (SD1, SD2) szignifikáns mértékben csökkent, mely az értékek rövid és hosszútávú változékonyságának a mérséklődését, azaz a stabilitást tükrözik. (6. táblázat)

6. táblázat. A regionális szöveti oxigén szaturáció standard deviációi a négy mérési fázisban

Standard deviáció	Baseline	SSC-Pre	SSC-Music	SSC-Post
rSO ₂ SD1,%	0,61 (0,45- 1,05)	0,43 (0,34- 0,59)	0,45 (0,33-0,73)	0,53 (0,37- 0,98)
rSO ₂ SD2,%	2,37 (1,82-4.67)	2,09 (1,54- 2,55)	2,18 (1,36- 2,49)	2,16 (1,62- 3,14)
rSO ₂ : regionális szöveti oxigén szaturáció, SD: standard deviáció				

Az SpO₂ variációs koefficiense mind a három intervenció során csökkent az inkubátorban mért alapértékhez képest. A szívfrekvencia CV-je azonban csak az SSC-Pre fázisban csökkent szignifikánsan. Az eredmények részletes elemzése során igen érdekes jelenségként megfigyeltük, hogy mindhárom intervenció fázisban az átlag rSO₂ a bal temporális lebeny felett magasabb volt, mint a jobb oldalon (78.6±3.2% vs 77,0±3,7%, p=0,02). Regressziós elemzéssel megállapítottuk, hogy az rSO₂ különbség akkor volt a legkifejezettebb a két oldal között, amikor a zeneterápia során a bal fül volt szabadon (átlagos különbség 2,85%, p<0,001).

4.1.2. Folyamatos aEEG vizsgálat predikciós értéke hypoxiás ischaemiás encephalopathiában

A kutatásunk derivációs kohorsz mintájába 149 beteg került bevonásra. A vizsgált populáció demográfiai és klinikai jellemzőit az alábbi táblázat tartalmazza. (7. táblázat)

7. táblázat. A vizsgálatban résztvevő 149 beteg (vizsgálati kohorsz) klinikai jellemzői.

	Összes beteg (n=149)	Kedvező kimenetel (n=93)	Kedvezőtlen kimenetel (n=56)	p érték
Gesztációs kor, hét	39 (38-40)	40 (38-40)	38,5 (37-39,8)	0,001
Születési súly, gramm	3300 (2890-3650)	3500 (3075-3710)	3100 (2490-3480)	<0,001
Női nem	63 (42,2)	41 (44,1)	22 (39,3)	0,61
Születési mód: császármetszés	88 (59,5)	50 (53,8)	38 (67,8)	0,12
Apgar 1 perc	2 (1-4)	3 (1-5)	1 (0-2)	<0,001
Apgar 5 perc	5 (3-7)	5 (4-7)	3 (1-5)	<0,001
Anya életkora, év	33,6 (28,6-37,6)	34,2 (30,0-38,4)	31,0 (26,8-36,7)	0,032
Hűtés kezdete, életóra	2,1 (1,4-3,0)	2,08 (1,4-2,9)	2,0 (1,3-3)	0,93
MRI időpontja, életnap	4,7 (3,3-6,2)	4,8 (3,8-6,3)	4,3 (2,2-5,9)	0,11
MRI lelet				
Nincs eltérés	86 (63)	72 (81)	14 (30)	<0,001
Enyhe károsodás	17 (13)	10 (11)	7 (15)	
Közepes/súlyos károsodás	33 (24)	7 (8)	26 (55)	
Kezdeti vérgáz paraméterek				
pH	6,98 (6,8-7,13)	7,01 (6,9-7,14)	6,85 (6,7-7,07)	<0,001
Bázis hiány, mmol/L	17,8 (13 - 22)	16 (12,6 - 20)	19,7 (15-24,6)	<0,001
Laktát, mmol/L	14,4 (11,3-17,5)	13,4 (10,2-16)	16,7 (13,7-19,7)	<0,001
Vérgáz értékek 6 óráskorban				
pH	7,22 (7,08-7,29)	7,24 (7,16-7,31)	7,18 (7,0-7,26)	0,001
Bázis hiány, mmol/L	6,8 (3,2-13,3)	4,8 (2,3-9,7)	11,0 (6,7-15,9)	<0,001
Laktát, mmol/L	5,3 (2,2-10,3)	2,9 (1,7-6,7)	8,3 (4,8-14,2)	<0,001
Kimenetel				
Életkor a Bayley teszt időpontjában, hónap	24 (19-35)	24 (20-34,5)	23 (18,8-36)	0,82
MDI	95 (84-104)	96 (85-106)	50 (50-63)	<0,001
PDI	95 (89-103)	95,5 (89-103)	77 (50-86)	<0,001
Halál	19 (13)	0 (0)	19 (34)	<0,001
Az értékek medián (IQR) vagy esetszám (%) formában vannak feltüntetve. MRI: mágnesesrezonancia képalkotás, Bayley teszt: Bayley Fejlődési Szűrőteszt (II. kiadás), MDI: mentális fejlődési index, PDI: psychomotoros fejlődési index.				

MR képalkotó vizsgálatot 136 (91%) betegnél végeztünk, medián 4,7 napos korban. Fejlődésneurológiai vizsgálat medián 24 (IQR: 19-35) hónapos korban történt, 93 (62%) gyermek mutatott kedvező kimenetelt, míg 56 (38%) beteg esetében kedvezőtlen volt a kimenetel. Megfigyelhető volt, hogy a rosszabb kimenetelt mutató újszülöttek alacsonyabb gesztációs időre, alacsonyabb testsúllyal születtek, valamint Apgar értékeik és a kezdeti vérgáz paraméterek is nagyobb mértékben voltak kórosak. Összesen 19 (13%) beteget veszítettünk el, akik közül 10 újszülött nem érte meg a 84 órás életkort.

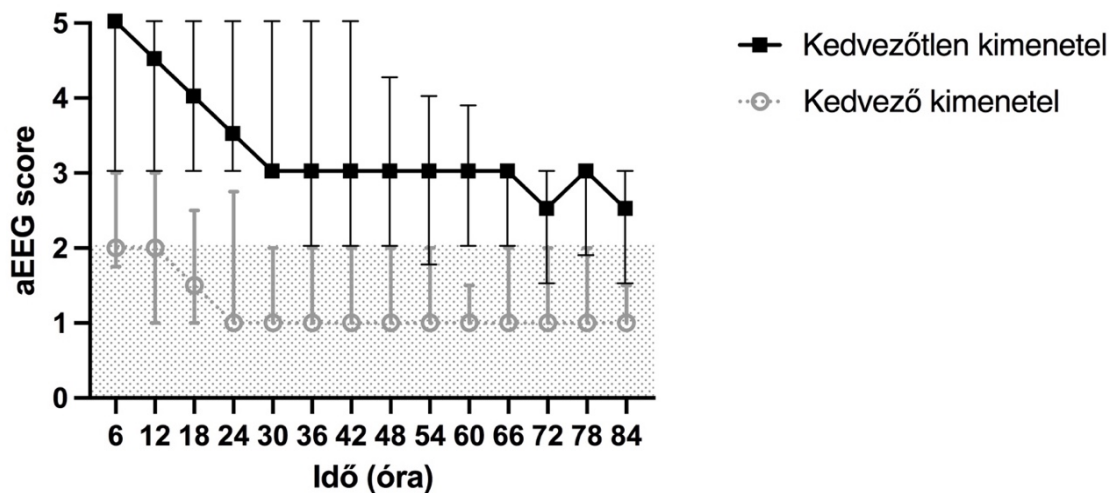
A validációs csoportba összesen 55 beteg került, akik hasonló demográfiai és klinikai jellemzőkkel rendelkeztek. A két csoport összehasonlítása az alábbi táblázatban látható. (8. táblázat)

8. táblázat. A derivációs és validációs kohort klinikai jellemzőinek összehasonlítása

	Derivációs kohort (n=149)	Validációs kohort (n=55)	p érték
Gesztációs kor, hét	39 (38 - 40)	39 (38-40)	0,690
Születési súly, gramm	3300 (2890 - 3650)	3260 (3000-3740)	0,823
Női nem	63 (42,2)	25 (45,4)	0,751
Születési mód: császármetszés	88 (59,5)	35 (63,6)	0,630
Apgar 1 perc	2 (1 - 4)	2 (1-4)	0,932
Apgar 5 perc	5 (3 - 7)	5 (3-7)	0,762
Anya életkora, év	33,6 (28,6 – 37,6)	30,1 (26,9-35,9)	0,032
Hűtés kezdete, óra	2,1 (1,4 – 3,0)	2,8 (1,7-4,6)	0,007
Kezdeti vérgáz értékek			
pH	6,98 (6,8 – 7,13)	6,91 (6,77-7,02)	0,058
Bázis hiány, mmol/L	17,8 (13 - 22)	18,9 (13,1-22,0)	0,280
Laktát, mmol/L	14,4 (11,3 – 17,5)	13,8 (10,7-19,0)	0,914
Vérgáz értékek 6 órás korban			
pH	7,22 (7,08 – 7,29)	7,22 (7,09-7,30)	0,844
Bázis hiány, mmol/L	6,8 (3,2 -13,3)	6,4 (3,3-14,7)	0,758
Laktát, mmol/L	5,3 (2,2 – 10,3)	5,2 (2,8-9,6)	0,561
Kimenetel			
Életkor a Bayley teszt időpontjában, hónap	24 (19 - 35)	20 (19-22)	0,001
MDI	95 (84 - 104)	96 (88-104)	0,453
PDI	95 (89 - 103)	101 (91,5-107,8)	0,040
Kedvező kimenetel	93 (62,4)	42 (76,4)	0,070
Halál	19 (13)	10 (18,2)	0,367
Az értékek medián (IQR) vagy esetszám (%) formában vannak feltüntetve. MRI: mágnesesrezonancia képalkotás, Bayley teszt: Bayley Fejlődési Szűrőteszt (II. kiadás), MDI: mentális fejlődési index, PDI: psychomotoros fejlődési index.			

4.1.3. aEEG háttértevékenység

Az aEEG pontszámok 6 óránkénti medián értékeinek elemzésekor mindkét csoportban az idő múlásával egy javuló tendencia volt megfigyelhető. (32. ábra)



32. ábra. A medián (IQR) aEEG score változása a kedvező és kedvezőtlen csoportban 84 óra alatt. Az aEEG pontszámokat a Hellström-Westas kritériumok alapján határoztuk meg. Árnyékolt területtel jelöltük a kedvezőnek minősített aEEG pontszámok tartományát (continuous normal voltage és discontinuous normal voltage).²⁸³

A teljes vizsgálati idő (84 óra) során mért medián aEEG pontszám a kedvező és kedvezőtlen csoport esetében szignifikáns különbséget mutatott (3,4 vs. 1,4, $p < 0,0001$, 9. táblázat).

9. táblázat. A vizsgálatban résztvevő betegek aEEG jellemzői, háttertevékenységre ható gyógyszerek dózisa

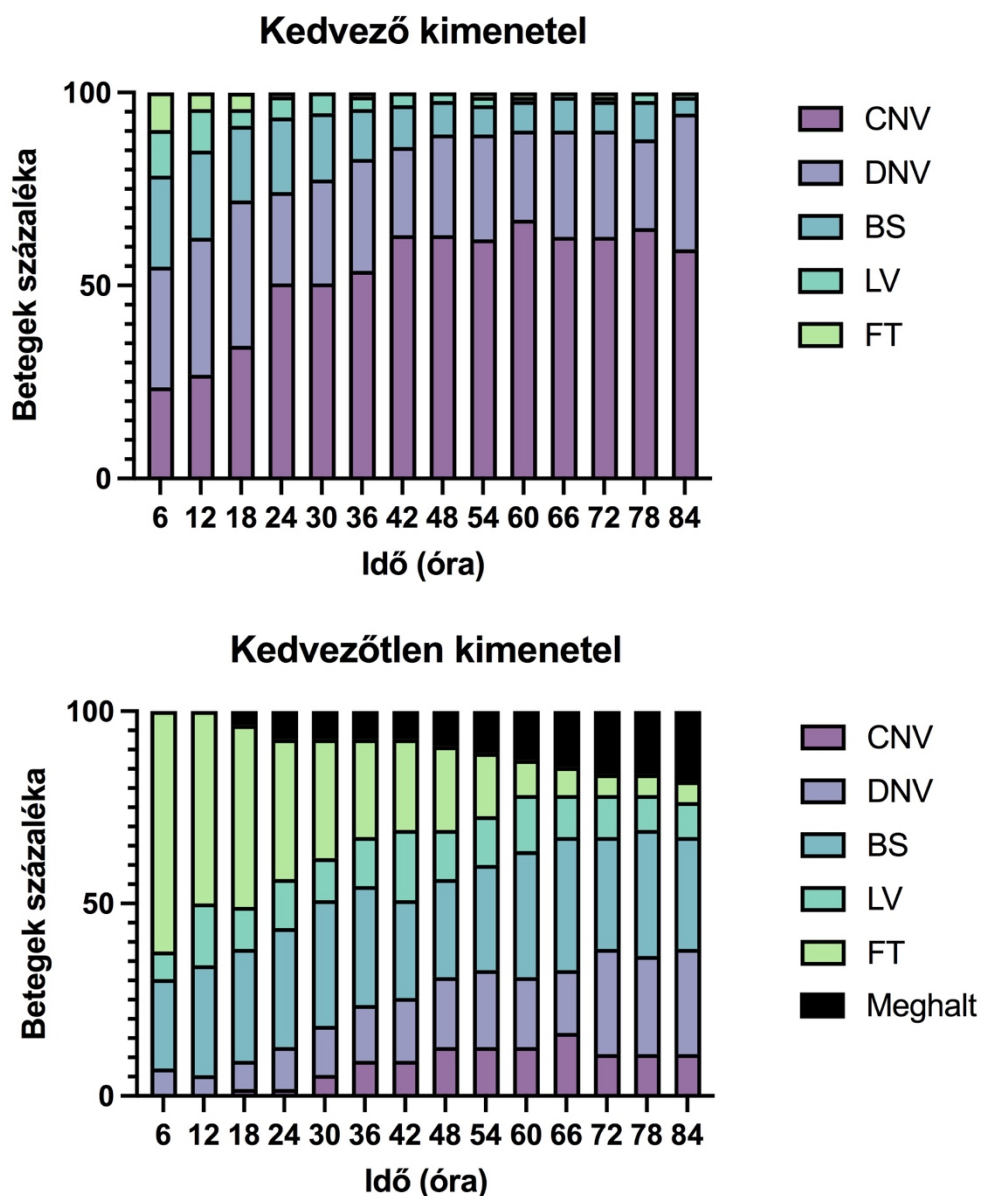
	Összes beteg (n=149)	Kedvező kimenetel (n=93)	Kedvezőtlen kimenetel (n=56)	p érték
Medián aEEG pontszám 84 óra alatt	2,0 (1,2-3,2)	1,4 (1,1-2,1)	3,4 (2,4-4,5)	p<0,001
aEEG normalizáció (óra) n=98	15 (7-37)	14 (5-32)	42 (24,5-55)	p<0,001
aEEG recovery 48 órás korban	99 (66,4)	82 (88,2)	17 (30,4)	p<0,001
Morphin összdózis 84 óra alatt (mikrogramm)	810 (690-920)	850 (760-990)	740 (380-740)	p<0,001
Görcsgátló kezelésben részesült	78 (52,3)	34 (36,6)	44 (78,6)	p<0,001
Ismételt telítő dózist kapott vagy második vonalbeli görcsgátló kezelésben részesült	45 (30)	16 (18)	29 (50)	p<0,001
Nem volt görcsaktivitás	66 (44,2)	52 (55,9)	14 (25,0)	p<0,001
Görcstevékenység felvétel előtt (klinikai görcs felvétel előtt, aEEG megerősítés nélkül)	15 (10,1)	9 (9,7)	6 (10,7)	p=0,99
Görcstevékenység felvétel után (elektrográfias görcs)	68 (45,6)	32 (34,4)	36 (64,3)	p<0,001
SWC score	146			p<0,001
0: nincs	34 (23,3)	3 (3,3)	31 (56,4)	
1: éretlen	13 (8,9)	5 (5,5)	8 (14,5)	
2: érett	99 (67,8)	83 (91,2)	16 (29,1)	
SWC megjelenésének ideje (óra)	14 (8-25,7)	13 (7-20)	36,5 (18,7-53,5)	p<0,001
Az értékek medián (IQR) vagy esetszám (%) formában vannak feltüntetve. aEEG: ampitúdó-integrált elektroencefalogram, SWC: alvás-ébrenlét ciklus				

A derivációs és validációs csoport aEEG jellemzőinek összehasonlítása az alábbi táblázatban látható. (10. táblázat)

10. táblázat. A derivációs és validációs csoport aEEG jellemzőinek, gyógyszerek dózisainak összehasonlítása.

	Derivációs csoport (n=149)	Validációs csoport (n=55)	p érték
Medián aEEG pontszám 84 óra alatt	2,0 (1,2 – 3,2)	1,5 (1,2-2,5)	0,100
aEEG normalizáció (óra)	15 (7-37)	10 (6-25)	0,083
aEEG recovery 48 órás korban	99 (66,4)	40 (72,7)	0,405
Görcsgátló kezelésben részesült	78 (52,3)	32 (58,2)	0,527
Ismételt telítő dózist kapott vagy második vonalbeli görcsgátló kezelésben részesült	45 (30)	14 (25,4)	0,603
Nem volt görcsaktivitás	66 (44,2)	17 (30,9)	0,108
Görcstevékenység felvétel előtt (klinikai görcs aEEG megerősítés nélkül)	15 (10,1)	5 (9,1)	0,838
Görcstevékenység felvétel után (elektrográfias görcs)	68 (45,6)	33 (60)	0,083
SWC score			0,446
0: nincs	34 (23,3)	12 (21,8)	
1: éretlen	13 (8,9)	2 (3,6)	
2: érett	99 (67,8)	41 (74,5)	
SWC megjelenésének ideje (óra)	14 (8-25,7)	14 (8-25)	0,757
Az értékek medián (IQR) vagy esetszám (%) formában vannak feltüntetve. aEEG: ampitúdó-integrált electroencephalogram, SWC: alvás-ébrenlét ciklus			

Az alábbi ábrán (33. ábra) megfigyelhető az aEEG háttértevékenységek megoszlása a kedvező és kedvezőtlen kimenetelű csoportokban.



33. ábra. Az aEEG különböző háttértevékenység megoszlása 84 óra során a kedvező és kedvezőtlen kimenetelű csoportokban.²⁸³

CNV háttéraktivitást a kedvező kimenetelű csoportban az első 6 órában 22 (24%), a 48. órában 58 (63%) és a 84. órában 54 (59%) újszülöttnél észleltünk, míg a kedvezőtlen kimenetelű csoportban az első 6 órában senkinél, 48. órában mindössze 7 (13%), a 84. órában pedig 6 (11%) gyermeknél láttunk. aEEG recovery a kedvező kimenetelű csoportban a 48. órában 82 (88%), a 84. órában pedig 86 (95%) betegnél, míg a kedvezőtlen kimenetelű csoportban a 48. órában mindössze 17 (30%), a 84. órában pedig 21 (38%) gyermeknél volt megfigyelhető.

Az aEEG regisztrátumokat elemző szakorvosok közötti megbízhatóság jellemzésére kiválasztott 100 random 6 órás periódust összehasonlítva az osztályon-belüli korrelációs együttható (ICC: intraclass correlation coefficient) magas volt (ICC=0,915 (95%CI: 0,865-0,946, Cohen's κ =0.92).

4.1.4. Görcsaktivitás

Az osztályos felvétel, illetve aEEG monitorozás előtt 15 (10%) újszülöttnél láttunk klinikai görcsöt. Elektrográfias convulsiót 68 (46%) gyermeknél diagnosztizáltunk, a kedvezőtlen kimenetelű csoportban gyakrabban (64% vs. 34%, $p<0,001$). Az első elektrográfias görcsaktivitás többsége (70,5%) az első 24 órában jelent meg. 66 gyermeknél sem klinikai sem elektrográfias convulsiót nem észleltünk.

4.1.5. SWC

Az alvás-ébrenlét ciklus megjelenését 112 (76,7%) újszülöttnél észleltük, mely medián a 14. órában (IQR: 8-26) jelent meg. A kedvezőtlen kimenetelű csoportban az SWC szignifikánsan később alakult ki (36,5 óra vs. 13 óra, $p<0,001$), illetve szignifikánsan magasabb arányban egyáltalán nem jelent meg (56,4% vs. 3,3%, $p<0,001$).

4.1.6. Predikció számítás

A longitudinális aEEG elemzés prediktív erejét a hosszútávú fejlődésneurológiai kimenetelre öt lépésben vizsgáltuk. Először a 6 órás periódusok aEEG pontszámainak predikciós képességét határoztuk meg AUC-ROC analízis segítségével. A predikciós pontosság specificitása az idő elteltével nőtt, az első 6 órás intervallumban számolt 0,55-ről az utolsó 78-84 órás intervallumban 0,94-re, azonban a szenzitivitás 0,93-ról 0,53-ra csökkent ugyanebben az időszakban. (11. táblázat)

11. táblázat. A CNV vagy DNV háttértevékenység megjelenésén alapuló aEEG fejlődésneurológiai predikciós értékének változása a 6 óránkénti periódusokban.

Idő intervallum	AUC	95% CI	Specificitás	Szenzitivitás	NPV	PPV
0-6 óra	0,84	0,78-0,90	0,55	0,93	0,93	0,55
6-12 óra	0,88	0,82-0,93	0,62	0,95	0,95	0,60
12-18 óra	0,89	0,83-0,94	0,72	0,90	0,93	0,65
18-24 óra	0,88	0,82-0,93	0,74	0,86	0,91	0,65
24-30 óra	0,86	0,80-0,92	0,77	0,80	0,88	0,66
30-36 óra	0,85	0,78-0,92	0,83	0,74	0,85	0,70
36-42 óra	0,86	0,80-0,92	0,86	0,72	0,85	0,74
42-48 óra	0,84	0,77-0,91	0,89	0,66	0,83	0,77
48-54 óra	0,82	0,75-0,90	0,89	0,63	0,82	0,76
54-60 óra	0,83	0,76-0,90	0,90	0,65	0,83	0,77
60-66 óra	0,80	0,72-0,88	0,90	0,62	0,82	0,76
66-72 óra	0,80	0,73-0,88	0,90	0,54	0,80	0,73
72-78 óra	0,82	0,74-0,89	0,88	0,56	0,80	0,70
78-84 óra	0,83	0,75-0,90	0,94	0,53	0,80	0,83

CNV: continuous normal voltage; DNV: discontinuous normal voltage;
AUC: görbe alatti terület (area under the receiver operator characteristic curve);
CI: konfidencia intervallum; NPV: negatív prediktív érték, PPV: pozitív prediktív érték.

Másodszor, megkerestük azt a modellt, mely az ismételten mért prediktor (jelen esetben az aEEG score) felhasználásával a legjobb predikciós értéket adja. A Welten és munkatársai által javasolt 7 különböző matematikai modellt alkalmaztuk (bővebben lásd a Függelék).²⁹⁸ A modellek segítségével meghatároztuk az aEEG pontszám predikciós értékét a hypothermiás időszakot túlélő 136 beteg esetében (akiknél rendelkezésre állt az aEEG pontszám mind a 14 időintervallumban, 12. táblázat). A túlillesztés elkerülésére szigorú kritériumrendszert alkalmaztunk és így a legjobb modellnek a növekedési görbe módszer bizonyult (AUC: 0,90, 95%CI: 0,85-0,95), melyet az aEEG pontszámok átlaga és a lineáris regressziós egyenes meredeksége alapján számítottunk.

Harmadik lépésben a különböző kovariánsok hatását néztük a kimenetel predikciójára. Khi négyzet próba segítségével hasonlítottuk össze ezen kiterjesztett modellek és a fenti növekedési görbe modellt. Míg az SWC használata szignifikánsan javította (4,3859, $p=0,036$), a görcsaktivitás bevonása nem befolyásolta a modellünket (1,2679, $p=0,26$), melynek így a predikciós ereje: AUC: 0,91 ((95%CI: 0,86-0,96)

szenzitivitás: 0,73, specificitás: 0,91) lett. További változók, mint például a vérgáz paraméterek (pH, bázis hiány, laktát), szedatív gyógyszerek összdózisa vagy az antikonvulzív terápia nem javította szignifikánsan a kimenetel predikcióját.

12. táblázat. Ismételten mért prediktor (aEEG score) felhasználásának predikciós modelljei

Modellek	Modell jellemzői	AUC	95% CI	Szenzitivitás	Specificitás
Összes mérésen alapuló modell	Mind a 14 aEEG pontszámot különálló tényezőként használjuk	0,92	0,87-0,96	0,73	0,97
Legjobb mérés kiválasztása	A mi esetünkben a 18 órás aEEG score volt a legjobb	0,89	0,83-0,94	0,90	0,72
Összefoglaló (átlag) módszer	A 14 periódus átlag aEEG pontszáma	0,89	0,84-0,94	0,73	0,88
Összefoglaló (maximum) módszer	A legrosszabb aEEG score	0,84	0,78-0,91	0,73	0,79
Egymást követő mérések különbsége módszer	A számítás az egymást követő mérések különbségén alapul	0,92	0,87-0,96	0,73	0,97
Feltételes módszer	Az előző mérések alapján regresszióval becsült és a ténylegesen mért aEEG score különbség	0,92	0,87-0,96	0,73	0,97
Növekedési görbe módszer	A számítás alapja az aEEG pontszámok átlaga és a lineáris regressziós egyenes meredeksége	0,90	0,85-0,95	0,71	0,90

Negyedik lépésként a modell validálását végeztük el egy belső, 1000-szer ismételt, ötszörös keresztvalidációval, mely AUC: 0,90 (95%CI: 0,85-0,95) predikciós értéket eredményezett. A növekedési görbe modell, a 48 órás aEEG háttéraktivitáshoz képest, a betegek 18%-át (24 újszülött) reklasszifikálta, 18 beteget (14%) helyesen (17 beteget a kedvezőtlen csoportból a kedvező csoportba sorolta).

Az ötödik lépésben egy független, 55 fős kohorsz csoport segítségével klinikailag is validáltuk modellünket. A validációs mintát a derivációs vizsgálatunkat követő 18 hónapban, az osztályunkra felvett HIE betegek alkották. A modell prognosztikai értéke ebben a csoportban is magas volt (AUC: 0,87, 95%CI: 0,62-1,0) és a modell alkalmazhatónak bizonyult (Hosmer-Lemeshow test, $p=0,2753$) (13. táblázat).

13. táblázat. A predikciós modell összehasonlítása a derivációs és a validációs csoportban.

Predikciós modellek	Derivációs csoport (n=149)	Keresztvalidáció a derivációs csoportban (1000-szer ismételt, 5x keresztvalidációval)	Validációs csoport (n=55)
AUC (95% CI)	0,91 (0,86-0,96)	0,90 (0,85-0,95)	0,87 (0,62-1,0)
Goodness of fit teszt:			
Hosmer-Lemeshow teszt	Khi négyzet próba =6,3313 ($p=0,2753$), DF=5		
le Cessie-van Houweilingen-Copas- Hosmer test	Z=1,5103 ($p=0,1310$)		
AUC: area-under the curve, CI: konfidencia intervallum, DF: degrees of freedom			

Az eredményeink felhasználásával végül egy HOPE nevű (HIE Outcome Prediction using aEEG) online elérhető predikciós alkalmazást fejlesztettünk ki, amely szabadon elérhető és ingyenesen felhasználható:

<https://suneonatalgroup.shinyapps.io/aeegpredictiontool/>. (34. ábra)

34. ábra. Hypoxiás-ischaemiás encephalopathia miatt hypothermiás kezelésben részesülő újszülöttek prognózisát segítő online alkalmazás (saját felvétel).

5. Megbeszélés

5.1. *Az agyi oxigenizáció vizsgálata koraszülöttekben bőr-bőr kontaktus és anyai éneklés hatására*

Eredményeink alapján a zeneterápia bőr-bőr-kontaktussal kombinálva koraszülöttekben is biztonságos és a hagyományos, inkubátorban történő ápoláshoz képest növelte az agyi oxigenizációt. A kismértékű, de statisztikailag szignifikáns változás az rSO₂ értékekben a zeneterápia és az ezt követő kenguruzás során jelezheti a zene hatására kialakult kérgi aktivitást. Míg a funkcionális vizsgálatok az adott ingerekre adott néhány másodpercen belül kialakuló hemodinamikai és agykérgi aktivitás változásokat mérik, a mi vizsgálatunk egy elhúzódó, 20-30 perces multiszenzoriális stimuláció agykéregre való hatását vizsgálta.²⁸⁴ Az rSO₂ számszerű értéke nagymértékben függ a NIRS monitor illetve, a szenzor típusától, valamint a beépített algoritmustól²⁸⁵. Vizsgálatunkban a mért rSO₂ változás nagysága összemérhető volt más hasonló vizsgálatok során mért értékekkel.^{262, 263, 264} A megfigyelés időszaka alatt az rSO₂ értékek mindvégig az újszülöttekben javasolt normál tartományban voltak (55-85%)²⁸⁶, ami az intervenciók biztonságosságát igazolja.

Ismereteink szerint a mi vizsgálatunk az első, amely a bőr-bőr kontaktus és a zeneterápia egyidejű hatását vizsgálta a koraszülöttek agyi oxigenizációjára. Egy korábban megjelent kutatásban Sakatani és munkacsoportja vizsgálta kiságyban fekvő újszülötteknél a felvételtől, fülhallgatón keresztül lejátszott zongorajáték hatását a regionális agyi oxigenizációra.²⁸⁷ Vizsgálatukban 28, többségében érett újszülöttnél 3 napos korban mérték a zene hatását mindkét oldalon a frontális lebenyekben NIRS segítségével és megállapították, hogy a gyermekek 92,9%-nál nőtt az oxihemoglobin és a teljes hemoglobin koncentrációja. A kiváltott választ a neuronális aktivitás okozta regionális CBF növekedésének tulajdonították, mivel az oxihemoglobin és teljes hemoglobin növekedésének egyéb okait, mint pl. a vénás visszaáramlás zavarát okozó sírást vagy strangulációt kizárták.

Eredményeink publikációját követően megjelent egy pilot kutatás, mely 20 koraszülöttben mérte a zeneterápia előtt, alatt és után az agyi rSO₂ értékét frontoparietárisan jobb vagy bal oldalon.²⁷⁴ Dokkum és munkatársai vizsgálatában a betegek 15 percig részesültek zeneterápiában, mely során képzett zeneterapeuta

improvizált, egy az óceán hangját utánzó eszköz, gitár vagy énekhang segítségével. Eredményeik két ellentétes hatást igazoltak: feltételezett szedatív hatás esetén az rSO_2 értéke nőtt és a számított cFTOE csökkent, míg túlstimulálás esetén az rSO_2 csökkent és a cFTOE értéke nőtt. Véleményük szerint amennyiben a zene nyugtató hatású volt, a paraszimpatikus idegrendszer túlsúlya miatt a szívfrekvencia csökkenése növelte a kamratelődési időt, mely emelkedett perctérfogatot és végül emelkedett CBF-t eredményezhetett.²⁸⁸ Másrészt felvetették a zene direkt szedatív hatásának következtében csökkenő agyi metabolizmus lehetőségét is.

Kutatásunk alapján a bőr-bőr-kontaktus önmagában, az inkubátorban történő ápoláshoz képest, nem okozott szignifikáns változást az rSO_2 értékben. Ezt a megfigyelést több vizsgálat is megerősítette.^{262,263,264} Begum és munkatársai nem észleltek szignifikáns agyi oxigenizáció változást SSC hatására, ugyanakkor a spektrum analízis a központi idegrendszer aktivitását igazolta SSC során.²⁶² Lorenz kutatócsoportja sem mért szignifikáns rSO_2 változást kenguruzás hatására lélegeztetett koraszülöttekben, azonban a nem lélegeztetett betegeknél az rSO_2 szignifikáns csökkenéséről számoltak be.^{263,264}

Az adatok elemzésekor némileg váratlan és igen érdekes megfigyelés volt, hogy a gyermek pozíciójától függetlenül, a bal oldali temporális lebeny felett minden intervenció során a jobb oldalinál magasabb átlag rSO_2 értéket mértünk. Annak ellenére, hogy a mi vizsgálatunk nem kifejezetten a lateralizáció kutatására volt tervezve, ezen megfigyelésünk számos izgalmas kérdést vet fel. Ugyan a zenehallgatás jelenlegi ismereteink szerint elsősorban jobb agyfélteke dominanciájú stimulációt eredményez, elképzelhető, hogy az anya hangjának nyelvi feldolgozása a bal oldali hemiszfériumban, vagy esetleg a stimulálás multiszenzoros jellege miatt az érzelmi hatás kifejezettebb volt.²⁸⁹

Eredményeink alapján az intervenciók ideje alatt a perifériás oxigén szaturáció, a szívfrekvencia, illetve a számolt cFTOE értéke nem változott szignifikáns mértékben. A kenguruzás és a zeneterápia kombinált hatásáról az elmúlt időszakban megjelent kutatások is hasonló következtetésre jutottak.²⁹⁰ Teckenberg-Jansson és munkacsoportja statisztikailag szignifikáns vérnyomás csökkenést észlelt ugyan, de a szívfrekvencia és az SpO_2 nem változott.²⁹¹

A mért paraméterek időbeli változékonyságának leírásához minden fázisban kiszámoltuk a variációs koefficiens értékét. Eredményeink alapján az SpO₂ és az rSO₂ variabilitása csökkent a zeneterápia során, mely feltételezéseink szerint a fiziológiai stabilitást tükrözi.

Napjainkban egyre több vizsgálat kutatja a koraszülöttek fiziológiai paramétereinek a változékonyságát. Az SpO₂ variabilitás csökkenés kimutathatóan jótékony hatású.²⁹² A szívfrekvencia variabilitása (HRV) egyes vizsgálatok szerint összefügg az autonóm idegrendszer éréseivel,²⁹³ ugyanakkor mások szerint a HRV növekedés a szepszis előrejelzője.²⁹⁴ Ugyancsak más kutatók a HRV változását a koraszülöttek autonóm stabilitásával hozták összefüggésbe.³⁰⁷ Az rSO₂ variabilitását koraszülöttekben mindeddig nem vizsgálták, ezért eredményeink alátámasztására további kutatások szükségesek.

Vizsgálatunk egyedülálló abból a szempontból is, hogy számos jelentős társbetegséggel rendelkező koraszülöttet is beválasztottunk, így súlyos agyvérzésen vagy műtéten átesett gyermekek is részt vettek a kutatásban. A bőr-bőr kontaktus, illetve zeneterápia hasonló hatást mutatott minden résztvevőnél, így a populáció heterogenitása nagyobb mértékben teszi lehetővé eredményeink általánosítását. Kutatásaink során az intubált, gépi lélegeztetett koraszülöttek kizárásra kerültek, mivel az ehhez szükséges szedáció és analgézia befolyásolhatta volna az intervenciók által kiváltott hatást.

A NIRS adatok elemzésében a Poincaré féle ábrázolás szintén egy új megközelítés. Úgy véltük, hogy a komplex fiziológiai adatok variabilitásának szemléltetése többlet információt nyújthat. Vizsgálatunk további erőssége, hogy az élő anyai énekhangot a bőr-bőr-kontaktussal egyidejűleg alkalmaztuk. Ez a különleges multiszenzoros hatás elősegítheti a figyelem, a megismerés és a tanulás folyamatait.²⁹⁵

Végül szeretném megemlíteni kutatásunk néhány korlátozó tényezőjét is. A vizsgálat esetszáma miatt nem állt módunkban a mérés alatt légzéstámogatást igénylő koraszülöttek eredményeit külön csoportként feldolgozni. Feltételeztük, hogy a CPAP, illetve a HFNC hanghatása a zene észlelését befolyásolja, ugyanakkor nem találtunk összefüggést a légzéstámogatás jelenléte, illetve az rSO₂ változás nagysága között. A vizsgálatban való részvételt megelőzően az újszülöttek változó számú bőr-bőr kontaktus és / vagy zeneterápiás eseményben részesültek. Annak ellenére, hogy a vizsgálatunk során nem észleltünk fokozott nyugtalanságot vagy egyéb mellékhatást, elképzelhető,

hogyan azok betegek, akik a mérés előtt már többször vettek részt kenguruzásban, illetve zeneterápiában, könnyebben alkalmazkodtak a megváltozott helyzethez. A kutatási céljaink kiterjesztését segítette volna, ha az intervenció alatt a gyermekkel párhuzamosan az édesanya fiziológiai paramétereit, illetve a stressz szintjét is lehetőségünk lett volna mérni. Az egyes vizsgálati fázisok randomizálása is felmerült, azonban az előzetesen végzett pilot kutatásunk szerint a szülők számára természetellenes és kényelmetlen volt a vizsgálati fázisok felcserélése. Végül érdemes megemlíteni, hogy jelen kutatásunk egyetlen zeneterápia közvetlen hatását vizsgálta. Kutatócsoportunk véleménye egybe esik egy nemrég megjelent összefoglaló javaslatával, mely szerint érdemes lenne az anyai éneklés hosszútávú fejlődésneurológiai hatását is vizsgálni a koraszülöttekben.²⁹⁶

5.2. Folyamatos aEEG vizsgálat predikciós értéke hypoxiás ischaemiás encephalopathiában

Eredményeink alapján, a hypothermiás kezelésben részesülő HIE betegek esetén, az aEEG háttértevékenység és az alvás-ébrenlét ciklusok longitudinális elemzése 6 órás időintervallumokban 84 órán keresztül magasabb prediktív értékkel rendelkezik, mint az aEEG analízis egyetlen időpontban. A prognózisban jelenleg leggyakrabban használt 48 órás aEEG háttértevékenységhez képest a mi modellünk 14%-ban reklasszifikálta helyesen a betegek hosszútávú kimenetelét, többségében a kedvezőtlen kimenetelű betegek kerültek a kedvező csoportba.

A HIE betegek esetén az aEEG monitorozás prognosztikai értékét számos kisebb tanulmány vizsgálta önmagában^{95,97,99,131,297} vagy NIRS méréssel együtt.^{51,298} A hypothermiás kezelés elterjedésével párhuzamosan az aEEG predikció pontossága is eltolódott időben, mely leginkább a hűtés neuroprotektív hatásának köszönhető.⁹⁵

Az aEEG szerepét a HIE kimenetelének előrejelzésében számos metaanalízis kutatta. Egy nemrég megjelent elemzés 3 kisebb kutatás alapján vizsgálta az aEEG predikciós értékét. Hypothermia esetén 24, 48 és 72 óras korban az AUC érték 0,86, 0,85 és 0,91 volt, a legjobb predikcióval a 72 óras háttértevékenység rendelkezett.⁹⁸ Az egyes időintervallumokban mért saját eredményeink összevethetőek a fenti adatokkal. Egy másik összefoglaló tanulmány 187 hűtött encephalopathiás újszülött adatait elemezte.⁹⁶ E szerint 24, 48 és 72 óras korban a szenzitivitás 0,95, 0,85 és 0,67, a specificitás pedig 0,75, 0,93 és 0,97 volt. Ebben a vizsgálatban csak a CNV háttértevékenységet fogadták el

normálisnak. Az általunk számolt egyes időintervallumok predikciója hasonló eredményt mutatott. Egy 2020-ban megjelent összefoglaló kilenc tanulmány alapján megállapította, hogy a születés után közvetlenül mért aEEG háttértevékenység predikciós értéke AUC: 0,78²⁹⁹, ami jelentősen elmarad a kutatócsoportunk által javasolt modell értékétől. Végül, egy szintén 2020-ban megjelent összefoglaló a 36 órás aEEG elemzést találta a legjobbnak (szenzitivitás 0,76, specificitás 0,95).³⁰⁰ Ezt a megállapítást vizsgálatunk is alátámasztotta, mely szerint az egyes időintervallumok aEEG pontszáma a 48 óras kor előtt megbízhatóbbnak bizonyult.

Az alvás-ébrenlét ciklus a központi idegrendszer integritását és érettségét tükrözi újszülöttekben. A hypoxiás-ischaemiás inzultus, az antikonvulzív kezelés, valamint a hypothermia a komplex elektrofiziológiai interakciók megzavarásával az alvás-ébrenlét ciklus késleltetett kialakulását okozhatja, mely a kedvezőtlen fejlődésneurológiai kimenetellel hozható összefüggésbe.^{301,317} Az SWC megjelenését a mi vizsgálatunk is jó prognosztikai tényezőnek találta, emiatt beépítettük a predikciós modellünkbe.

HIE betegekben észlelt görcsaktivitást számos kutatás vizsgálta. Az eredmények összehasonlíthatóságát nehezíti, hogy az egyes kutatócsoportok különböző definíciókat használnak. Az újszülöttkori convulsiók klasszifikációját egységesítheti a 2021-ben megjelent irányelv, melyet mi is alkalmaztunk vizsgálatainkban.⁷⁷ Shah és munkatársai 85 hypothermiával kezelt HIE beteg görcsaktivitását figyelték, és megállapították, hogy az aEEG háttértevékenységétől függetlenül összefügg a rövidtávú, MR-vizsgálattal meghatározott kimenetellel.¹⁰¹ Kutatásunk során a saját beteganyagunkban is szignifikáns különbség volt a kedvező és kedvezőtlen csoport görcsaktivitása között, azonban a felállított modell predikciós értékét nem javította.

A hosszútávú fejlődésneurológiai kimenetelt számos egyéb tényező is befolyásolja, mint a hazadást követő korai fejlesztés vagy a támogató családi háttér. A klinikai gyakorlatban nem kizárható, hogy az aEEG eredmények hatással lehetnek egyes intenzív terápiás döntések meghozatalára. Koraszülöttek esetében egyre több kutatás támasztja alá, hogy a szülő végzettsége, illetve a szocio-ökonómiai státusza szintén hatással van a kimenetelre.^{302,303} Említésre méltó, hogy a mi vizsgálatunkban is szerepelt 5 olyan beteg, akiknél kóros aEEG háttértevékenységet észleltünk még a 84. órában is, azonban végül kedvező kimenetelűek lettek. Feltételezzük, hogy ezekben az esetekben a fenti tényezők szerepet játszhattak.

Vizsgálatunk egy új megközelítést javasol, a hagyományosan egy adott időpontban megfigyelt aEEG háttértevékenység helyett, a folyamatos értékelésre helyezzük a hangsúlyt. Matematikai modellezés segítségével az aEEG időbeni változásáról nyert információ sokkal pontosabb predikciót tesz lehetővé, mint egyetlen értékelés.³⁰⁰

A mindennapi klinikai gyakorlatban a komplex regressziós elemzés nehezen megvalósítható, ezért kifejlesztettünk egy nyílt hozzáférésű, online, felhasználóbarát predikciós eszközt, mely a bevitt adatok segítségével egyénre szabott valószínűség számítással prognosztizálja a várható kimenetelt. A precíziós medicina elterjedése a neonatológiában egyre jobban megköveteli az individuális kockázat értékelést, mely a folyamatos neurointenzív monitorozáson alapul.^{1,2} Tudomásunk szerint a miénk az első folyamatos aEEG megfigyelésen alapuló online eszköz, mely mind a klinikumban, mind a kutatásban gyakorlati segítséget jelenthet.

Természetesen vizsgálatunknak számos limitációs tényezője van. A vizsgálatunkba bevont betegek közül 31-nél a fejlődésneurológiai vizsgálat nem történt meg megfelelő időben. Megállapítottuk azonban, hogy ezen újszülöttek demográfiai és klinikai eredményei nem különböztek szignifikánsan a vizsgálatban ténylegesen résztvevő betegek adataitól. Ugyan mind a belső, mind a klinikai validálás igen biztató volt, reméljük, hogy egy prospektív külső validálás hamarosan megerősíti vizsgálatunk eredményét.

6. Következtetések

6.1. Az agyi oxigenizáció vizsgálata koraszülöttekben bőr-bőr kontaktus és anyai éneklés hatására

A méréseink alapján az agyi oxigenizáció (rSO₂) az inkubátorban mért alapértékhez képest, az intervenciók hatására, szignifikánsan emelkedett (p=0,02). Kimutattuk, hogy az átlag rSO₂ zeneterápia hatására (76,87% vs 77,74%, p=0,04) és az ezt követő kenguruzás során (76,87% vs 78,0%, p=0,03) is szignifikánsan növekedett.

Az egymást követő mérési fázisok során nem volt szignifikáns változás a perifériás oxigén szaturáció (p=0,17), a szívfrekvencia (p=0,59) és az agyi frakcionált szöveti oxigén extrakció (p=0,72) értékeiben.

Nem találtunk összefüggést az intervencióra adott válaszreakció nagysága és a születési súly, a nem, a korrigált kor, a súlyos agyvérzés, valamint a légzéstámogatás jelenléte között.

Megfigyeltük, hogy az rSO₂ változékonysága, azaz a variációs koefficiense (CV), szignifikánsan csökkent az inkubátorban mért alapértékhez képest mind a bőr-bőr-kontaktus, mind a zeneterápia során (átlag CV 3,41 vs 2,27 és 2,11, p=0,03 és p<0,001). A szívfrekvencia CV-je a kenguruzás során, míg az SpO₂ variációs koefficiense mind a három mérési fázis során csökkent az inkubátorban mért alapértékhez képest, mely a koraszülöttek stabilitását támaszthatja alá.

Vizsgálataink során mindhárom intervenció fázisban az átlag rSO₂ értékek a bal temporális lebeny felett magasabbak voltak, mint a jobb oldalon (78,6±3,2% vs 77,0±3,7%, p=0,02). Az rSO₂ különbség akkor volt a legkifejezettebb a két oldal között, amikor a zeneterápia során a bal fül volt szabadon (átlagos különbség 2,85%, p<0,001).

6.2. Folyamatos aEEG vizsgálat predikciós értéke hypoxiás ischaemiás encephalopathiában

Vizsgálataink során 204 hypothermiás kezelésben részesülő hypoxiás-ischaemiás encephalopathiás újszülött folyamatos aEEG regisztrátumát elemeztük 84 órán keresztül.

A derivációs kohort eredményei alapján mind a kedvező, mind a kedvezőtlen kimenetelű csoportban a háttéraktivitás javult az idővel, azonban a 84 óra alatt mért

medián aEEG pontszám szignifikánsan különbözött a két csoportban (3,4 vs. 1,4, $p < 0,0001$).

Elektrográfias convulsiót 68 (46%) gyermeknél diagnosztizáltunk, a kedvezőtlen kimenetelű csoportban jóval gyakrabban (64% vs. 34%, $p < 0,001$). 66 gyermeknél sem klinikai sem elektrográfias convulsiót nem észleltünk.

Az alvás-ébrenlét ciklus megjelenését 112 (76,7%) újszülöttnél észleltük, mely medián a 14. (IQR: 8-26) órában jelent meg. A kedvezőtlen kimenetelű csoportban szignifikánsan magasabb volt azon betegek aránya, akiknél később (36,5 óra vs. 13 óra, $p < 0,001$), vagy egyáltalán nem jelent meg az SWC (56,4% vs. 3,3%, $p < 0,001$).

A 6 órás időközökben mért aEEG pontszám predikciós értéke a hosszútávú fejlődésneurológiai kimenetelre az idő elteltével változott, specificitása a 6 órás korban mért 0,55-ről 84 órás korra 0,94-re nőtt, míg a szenzitivitás 0,93-ról 0,53-ra csökkent. Ugyanezen időszakban az AUC érték 0,80 és 0,89 közötti értékeket mutatott.

A legjobb predikciós modell, mely a 14 időintervallumban mért aEEG score longitudinális változását is figyelembe vette, a növekedési görbe módszer volt (AUC: 0,90, 95%CI: 0,85-0,95), melyet az aEEG pontszámok átlaga és a lineáris regressziós egyenes meredeksége alapján számítottunk.

A fenti modell predikciós értékét nem befolyásolták a vérgáz paraméterek (pH, bázis hiány, laktát) vagy a szedatív gyógyszerek használata, összdózisa, a görcsaktivitás illetve a görcsgátló terápia alkalmazása. Az SWC score szignifikánsan javította a modellünk predikciós erejét (AUC: 0,91 (95%CI: 0,86-0,96), szenzitivitás: 0,73, specificitás: 0,91).

Az aEEG háttértevékenységen és az alvás-ébrenlét ciklus jelenlétén alapuló modellünk validálását kétféle módon ellenőriztük. Először egy belső, 1000-szer ismételt, ötszörös keresztvalidációt (AUC: 0,90 (95%CI: 0,85-0,95)), majd ezt követően a klinikai validációt egy független, 55 fős kohorsz csoport segítségével végeztük (AUC: 0,87, 95%CI: 0,62-1,0). A modell alkalmazhatónak bizonyult (Hosmer-Lemeshow test, $p = 0,2753$).

7. Összefoglalás

A neurointenzív monitorozás és terápia célja az újszülöttek túlélési esélyeinek növelése, a központi idegrendszer károsodás minimalizálásával. Kutatásaim során a neurológiai károsodást elszenvedett újszülöttekben vizsgáltuk a neurointenzív monitorozás fejlesztésének lehetőségeit, a rizikócsoporthoz tartozó újszülöttek központi idegrendszerének védelmét és a fejlődésneurológiai kimenetel pontos predikciójának alapjait. Vizsgálataink két célcsoportját a koraszülöttek és a hypoxiás-ischaemiás encephalopathiás újszülöttek alkották.

Kutatásaink alapján megállapítható, hogy a bőr-bőr kontaktus és a zeneterápia együttes alkalmazása klinikailag stabil koraszülöttekben biztonságos és szignifikánsan növeli az agyi oxigenizációt. Az észlelt rSO₂ emelkedés, valamint az rSO₂ és az SpO₂ variabilitás csökkenés lehetséges rövid és hosszútávú klinikai hatásai további kutatást igényelnek. Egyénre szabott fejlődéstámogató koraszülött ellátás részeként a PIC osztályokon javasolható a bőr-bőr kontaktus és a zeneterápiával kísért anyai éneklés együttes alkalmazása.

HIE betegeknél az aEEG háttértevékenység és az SWC longitudinális elemzése pontos és megbízható prognosztikai eszköz, mely támogatja a klinikus mindennapi munkáját a szülővel történő konzultáció során, valamint segítheti az egyénre szabott terápia és a korai intervenció optimalizálását a lehető legjobb kimenetel eléréséhez. Az általunk kifejlesztett ingyenes, mindenki által elérhető online alkalmazás, a HOPE, segítheti az eredményeink felhasználását a klinikai gyakorlatban.

8. Summary

The goal of brain-focused neurointensive monitoring and care is to increase the survival rate of newborns while also preventing secondary damage to the central nervous system. Our research team has investigated the potentials in neurointensive monitoring, explored neuroprotective measures for high-risk neonates and investigated methods of increasing the precision of neurodevelopmental outcome prediction in premature infants and hypoxic-ischaemic encephalopathic newborns.

Our results demonstrated that skin-to-skin contact combined with music therapy in clinically stable preterms is safe and is able to significantly increase brain oxygenation. The potential short- and long-term clinical effects of the observed increase in rSO₂ and reduced variability of rSO₂ and SpO₂ could be the subject of further investigations. Based on our study, we suggest that skin-to-skin contact combined with maternal singing and music therapy can be encouraged for a wide group of preterm infants on Neonatal Intensive Care Units as part of individualized developmental care.

Longitudinal analysis of aEEG background activity and sleep-wake cycling in hypoxic-ischaemic encephalopathic patients is a valuable and accurate prognostic tool, which may assist clinicians in their discussion with families and help initiate early interventions and individualized treatment plans to optimize outcomes. Our free online aEEG assessment tool provides (HOPE) an accessible platform for the application of our findings in daily clinical practice.

9. Függelék

Ismételten mért prediktor (aEEG score) felhasználásának predikciós modelljei

A fejlődésneurológiai kimenetel predikciójára különböző modelleket dolgoztunk ki, melyet minden beteg aEEG háttértevékenységének 6 óránkénti, összesen 14 alkalommal történt pontozására alapoztuk. Minden kifejlesztett modellben a változók és a kimenetel között lineáris összefüggést feltételeztünk. A modelleket azon betegek mérései alapján fejlesztettük, akik túléltek a hypothermiás és az azt követő felmelegítés időszakát és így nem volt hiányzó adatuk az első 84 órát felölelő 14 időintervallumban.

Welten és munkacsoportja kutatásai alapján az alábbi hét módszert alkalmaztuk:³⁰⁰

1. Összes mérésen alapuló modell: Ebben a modellben mind a 14 aEEG pontszámot különálló predikciós tényezőként használtuk a többváltozós regressziós számítás során.
2. Legjobb mérésen alapuló modell: Ebben a modellben egyváltozós számítás segítségével a 14 aEEG score közül csak a legjobbat használtuk fel. A mi esetünkben a 18 órás aEEG score bizonyult a legjobb prediktív értékűnek. Ez a modell hasonlít a jelenleg a klinikumban használatos módszerhez, melynek során egyetlen 6 órás (42-48 órás) aEEG háttértevékenység alapján határozzuk meg a neurológiai kimenetelt, és nem vesszük figyelembe a háttértevékenység időbeli változását és irányát.
3. Összefoglaló (átlag) modell: Ez a módszer a 14 aEEG pontszám átlaga alapján egyváltozós számítás segítségével jelzi a kimenetelt. Ez a modell nem veszi figyelembe a háttértevékenység időbeli változását.
4. Összefoglaló (maximum) módszer: Ez a módszer a legrosszabb aEEG score (maximum) alapján egyváltozós számítás segítségével jelzi a kimenetelt. Ez a modell nem veszi figyelembe a háttértevékenység időbeli változását a prognózis becslésekor.
5. Egymást követő mérések különbsége módszer: Ezen módszer során az első aEEG pontszám és az ezt követő 13 mérés esetén az aEEG pontszámok

különbsége alapján számítottuk a prognózist. Matematikailag ugyanazt az eredményt kaptuk, mint az összes mérésen alapuló modellben.

6. Feltételes módszer: Ebben a modellben az első aEEG score és további 13 feltételes mérés segítségével prognosztizáltuk minden esetben a kimenetelt. A feltételes mérés egy adott időpontban az előző mérések alapján regresszióval becsült és a ténylegesen mért aEEG score különbsége alapján számolható. Matematikailag itt is ugyanazt az eredményt kaptuk, mint az összes mérésen alapuló modellben
7. Növekedési görbe módszer: Ez a módszer két-lépcsős számításon alapul. Először egy lineáris regressziós számítást végeztünk el. Ezt követően az aEEG pontszámok átlaga és a betegre jellemző egyenes meredekségét használtuk fel a fejlődésneurológiai kimenetel predikciójára.

A végső regressziós modell kiválasztása az alábbi megfontolásokon alapult: Elsődleges célunk az volt, hogy a longitudinális adatgyűjtés előnyeit felhasználva megpróbáljuk elkerülni az egy pontban mért, keresztmetszeti kép felhasználásán alapuló számítást, mely egyéni szinten is információ veszteséghez vezethet. Emiatt a legjobb mérésen alapuló modell (2. modell) és az összefoglaló méréseken alapuló modelleket (3. és 4. modell) elvetettük. A modell túlillesztés elkerülése céljából az összes mérésen (1. modell), illetve a matematikailag hasonló, a mérések különbségén (5. modell) és a feltételes módszeren (6. modell) alapuló számításokat is elvetettük: Választásunk így a növekedési görbe (7. modell) modellre esett, mely a legrugalmasabbnak bizonyult és a legjobb minőségű predikciót biztosítja egy ismételt mért prediktor (aEEG score) felhasználásával.

10. Irodalomjegyzék

- ¹ Bonifacio SL, Van Meurs K. Neonatal Neurocritical Care: Providing Brain-Focused Care for All at Risk Neonates. *Semin Pediatr Neurol.* 2019; 32:100774.
- ² Glass HC, Rowitch DH. The Role of the Neurointensive Care Nursery for Neonatal Encephalopathy. *Clin Perinatol.* 2016;43(3):547-557.
- ³ Glass HC, Bonifacio SL, Shimotake T, Ferriero DM. Neurocritical care for neonates. *Curr Treat Options Neurol.* 2011;13(6):574-589.
- ⁴ Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D, Landoulsi S, Jampathong N, Kongwattanakul K, Laopaiboon M, Lewis C, Rattanakanokchai S, Teng DN, Thinkhamrop J, Watananirun K, Zhang J, Zhou W, Gülmezoglu AM. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Health.* 2019;7(1):e37-e46.
- ⁵ http://www.ksh.hu/stadat_files/nep/hu/nep0006.html 2022.01.10.
- ⁶ Johnson S, Marlow N. Early and long-term outcome of infants born extremely preterm. *Arch Dis Child.* 2017;102(1):97-102.
- ⁷ Kidokoro H, Anderson PJ, Doyle LW, Woodward LJ, Neil JJ, Inder TE. Brain injury and altered brain growth in preterm infants: predictors and prognosis. *Pediatrics.* 2014;134(2):e444-53.
- ⁸ Nemzeti Szülészeti és Perinatális Regiszter (2014-16)
- ⁹ Bouyssi-Kobar M, du Plessis AJ, McCarter R, Brossard-Racine M, Murnick J, Tinkleman L, Robertson RL, Limperopoulos C. Third Trimester Brain Growth in Preterm Infants Compared With In Utero Healthy Fetuses. *Pediatrics.* 2016;138(5):e20161640.
- ¹⁰ Lawn JE, Blencowe H, Oza S, You D, Lee AC, Waiswa P, Lalli M, Bhutta Z, Barros AJ, Christian P, Mathers C, Cousens SN; Lancet Every Newborn Study Group. Every Newborn: progress, priorities, and potential beyond survival. *Lancet.* 2014;384(9938):189-205.
- ¹¹ Moshiro R, Mdoe P, Perlman JM. A Global View of Neonatal Asphyxia and Resuscitation. *Front Pediatr.* 2019; 7:489.

-
- ¹² Kovács K, Szakmár E, Méder Ü, Kolossváry M, Bagyura Z, Lamboy L, Élő Z, Szabó A, Szabó M, Jermendy Á. Terápiás hypothermia alkalmazása az asphyxiás újszülöttek kezelésében – egy hazai neonatológiai centrum eredményei [Hypothermia treatment in asphyxiated neonates - a single center experience in Hungary]. *Orv Hetil.* 2017;158(9):331-339.
- ¹³ Wolf M, Greisen G. Advances in near-infrared spectroscopy to study the brain of the preterm and term neonate. *Clin Perinatol* 2009;36(4):807-834.
- ¹⁴ Sarola J. Sir Frederick William Herschel, infrared light (IR) discoverer. 2020. NIRS-research.com, 2021.01.20.
- ¹⁵ Jöbsis FF. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science.* 1977;198(4323):1264-1267.
- ¹⁶ Phillip AA, Chan FH, Zheng MM, Krassioukov AV, Ainslie PN. Neurovascular coupling in humans: Physiology, methodological advances and clinical implications. *J Cereb Blood Flow Metab* 2016;36(4):647-664.
- ¹⁷ da Costa CS, Greisen G, Austin T. Is near-infrared spectroscopy clinically useful in the preterm infant? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015;100(6):F558-561.
- ¹⁸ Dix LM, van Bel F, Lemmers PM. Monitoring Cerebral Oxygenation in Neonates: An Update. *Front Pediatr.* 2017; 5:160]. *Front Pediatr.* 2017; 5:46.
- ¹⁹ Sood BG, McLaughlin K, Cortez J. Near-infrared spectroscopy: applications in neonates. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2015;20(3):164-172.
- ²⁰ Watzman HM, Kurth CD, Montenegro LM, Rome J, Steven JM, Nicolson SC. Arterial and venous contributions to near-infrared cerebral oximetry. *Anesthesiology.* 2000;93(4):947-953.
- ²¹ Dix LM, van Bel F, Baerts W, Lemmers PM. Comparing near-infrared spectroscopy devices and their sensors for monitoring regional cerebral oxygen saturation in the neonate. *Pediatr Res.* 2013;74(5):557-563.
- ²² Wijbenga RG, Lemmers PM, van Bel F. Cerebral oxygenation during the first days of life in preterm and term neonates: differences between different brain regions. *Pediatr Res.* 2011;70(4):389-394.

-
- ²³ Pichler G, Binder C, Avian A, Beckenbach E, Schmölzer GM, Urlesberger B. Reference ranges for regional cerebral tissue oxygen saturation and fractional oxygen extraction in neonates during immediate transition after birth. *J Pediatr*. 2013;163(6):1558-1563.
- ²⁴ Urlesberger B, Kratky E, Rehak T, Pocivalnik M, Avian A, Czihak J, Müller W, Pichler G. Regional oxygen saturation of the brain during birth transition of term infants: comparison between elective cesarean and vaginal deliveries. *J Pediatr*. 2011;159(3):404-408.
- ²⁵ Oei JL, Finer NN, Saugstad OD, Wright IM, Rabi Y, Tarnow-Mordi W, Rich W, Kapadia V, Rook D, Smyth JP, Lui K, Vento M. Outcomes of oxygen saturation targeting during delivery room stabilisation of preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018;103(5):F446-F454.
- ²⁶ Baik N, Urlesberger B, Schwabegger B, Schmölzer GM, Avian A, Pichler G. Cerebral haemorrhage in preterm neonates: does cerebral regional oxygen saturation during the immediate transition matter? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015;100(5):F422-F427.
- ²⁷ McNeill S, Gatenby JC, McElroy S, Engelhardt B. Normal cerebral, renal and abdominal regional oxygen saturations using near-infrared spectroscopy in preterm infants. *J Perinatol*. 2011;31(1):51-57.
- ²⁸ Bailey SM, Hendricks-Munoz KD, Mally P. Cerebral, renal, and splanchnic tissue oxygen saturation values in healthy term newborns. *Am J Perinatol*. 2014;31(4):339-344.
- ²⁹ Chan MJ, Chung T, Glassford NJ, Bellomo R. Near-Infrared Spectroscopy in Adult Cardiac Surgery Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017;31(4):1155-1165.
- ³⁰ Ballabh P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease. *Pediatr Res*. 2010;67(1):1-8.
- ³¹ El-Khoury N, Braun A, Hu F, Pandey M, Nedergaard M, Lagamma EF, Ballabh P. Astrocyte end-feet in germinal matrix, cerebral cortex, and white matter in developing infants. *Pediatr Res*. 2006;59(5):673-9.

-
- ³² Braun A, Xu H, Hu F, Kocherlakota P, Siegel D, Chander P, Ungvari Z, Csiszar A, Nedergaard M, Ballabh P. Paucity of pericytes in germinal matrix vasculature of premature infants. *J Neurosci*. 2007;27(44):12012-24.
- ³³ Hagberg H, Mallard C, Ferriero DM, Vannucci SJ, Levison SW, Vexler ZS, Gressens P. The role of inflammation in perinatal brain injury. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(4):192-208.
- ³⁴ Hyttel-Sorensen S, Pellicer A, Alderliesten T, Austin T, van Bel F, Benders M, Claris O, Dempsey E, Franz AR, Fumagalli M, Gluud C, Grevstad B, Hagmann C, Lemmers P, van Oeveren W, Pichler G, Plomgaard AM, Riera J, Sanchez L, Winkel P, Wolf M, Greisen G. Cerebral near infrared spectroscopy oximetry in extremely preterm infants: phase II randomised clinical trial. *BMJ*. 2015; 350:g7635.
- ³⁵ Limperopoulos C, Gauvreau KK, O'Leary H, Moore M, Bassan H, Eichenwald EC, Soul JS, Ringer SA, Di Salvo DN, du Plessis AJ. Cerebral hemodynamic changes during intensive care of preterm infants. *Pediatrics*. 2008;122(5):e1006-e1013.
- ³⁶ Noori S, McCoy M, Anderson MP, Ramji F, Seri I. Changes in cardiac function and cerebral blood flow in relation to peri/intraventricular hemorrhage in extremely preterm infants. *J Pediatr*. 2014;164(2):264-70.e703.
- ³⁷ Korček P, Straňák Z, Širc J, Naulaers G. The role of near-infrared spectroscopy monitoring in preterm infants. *J Perinatol*. 2017;37(10):1070-1077.
- ³⁸ Vanderhaegen J, Naulaers G, Vanhole C, De Smet D, Van Huffel S, Vanhaesebrouck S, Devlieger H. The effect of changes in tPCO₂ on the fractional tissue oxygen extraction--as measured by near-infrared spectroscopy--in neonates during the first days of life. *Eur J Paediatr Neurol*. 2009;13(2):128-134.
- ³⁹ Pichler G, Urlesberger B, Müller W. Impact of bradycardia on cerebral oxygenation and cerebral blood volume during apnoea in preterm infants. *Physiol Meas*. 2003;24(3):671-680.
- ⁴⁰ Bonestroo HJ, Lemmers PM, Baerts W, van Bel F. Effect of antihypotensive treatment on cerebral oxygenation of preterm infants without PDA. *Pediatrics*. 2011;128(6):e1502-e1510.
- ⁴¹ Lemmers PM, Toet MC, van Bel F. Impact of patent ductus arteriosus and subsequent therapy with indomethacin on cerebral oxygenation in preterm infants. *Pediatrics*. 2008;121(1):142-147.

-
- ⁴² Cortez J, Gupta M, Amaram A, Pizzino J, Sawhney M, Sood BG. Noninvasive evaluation of splanchnic tissue oxygenation using near-infrared spectroscopy in preterm neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24(4):574-582.
- ⁴³ Rai SE, Sidhu AK, Krishnan RJ. Transfusion-associated necrotizing enterocolitis re-evaluated: a systematic review and meta-analysis. *J Perinat Med.* 2018;46(6):665-676.
- ⁴⁴ Greco P, Nencini G, Piva I, Scioscia M, Volta CA, Spadaro S, Neri M, Bonaccorsi G, Greco F, Cocco I, Sorrentino F, D'Antonio F, Nappi L. Pathophysiology of hypoxic-ischemic encephalopathy: a review of the past and a view on the future. *Acta Neurol Belg.* 2020;120(2):277-288.
- ⁴⁵ Mitra S, Bale G, Meek J, Tachtsidis I, Robertson NJ. Cerebral Near Infrared Spectroscopy Monitoring in Term Infants with Hypoxic Ischemic Encephalopathy-A Systematic Review. *Front Neurol.* 2020; 11:393.
- ⁴⁶ Favié LMA, Cox AR, van den Hoogen A, Nijboer CHA, Peeters-Scholte CMPCD, van Bel F, Egberts TCG, Rademaker CMA, Groenendaal F. Nitric Oxide Synthase Inhibition as a Neuroprotective Strategy Following Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: Evidence from Animal Studies. *Front Neurol.* 2018; 9:258.
- ⁴⁷ Wassink G, Gunn ER, Drury PP, Bennet L, Gunn AJ. The mechanisms and treatment of asphyxial encephalopathy. *Front Neurosci.* 2014; 8:40.
- ⁴⁸ Ui M. A role of phosphofructokinase in pH-dependent regulation of glycolysis. *Biochim Biophys Acta.* 1966;124(2):310-322.
- ⁴⁹ Edwards AB, Anderton RS, Knuckey NW, Meloni BP. Perinatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy and Neuroprotective Peptide Therapies: A Case for Cationic Arginine-Rich Peptides (CARPs). *Brain Sci.* 2018;8(8):147.
- ⁵⁰ Peng S, Boudes E, Tan X, Saint-Martin C, Shevell M, Wintermark P. Does near-infrared spectroscopy identify asphyxiated newborns at risk of developing brain injury during hypothermia treatment? *Am J Perinatol.* 2015;32(6):555-564.
- ⁵¹ Lemmers PM, Zwanenburg RJ, Benders MJ, de Vries LS, Groenendaal F, van Bel F, Toet MC. Cerebral oxygenation and brain activity after perinatal asphyxia: does hypothermia change their prognostic value? *Pediatr Res.* 2013;74(2):180-185.
- ⁵² Jain SV, Pagano L, Gillam-Krakauer M, Slaughter JC, Pruthi S, Engelhardt B. Cerebral regional oxygen saturation trends in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Early Hum Dev.* 2017; 113:55-61.

-
- ⁵³ Toet MC, Lemmers PM, van Schelven LJ, van Bel F. Cerebral oxygenation and electrical activity after birth asphyxia: their relation to outcome. *Pediatrics*. 2006;117(2):333-339.
- ⁵⁴ Shellhaas RA, Thelen BJ, Bapuraj JR, Burns JW, Swenson AW, Christensen MK, Wiggins SA, Barks JD. Limited short-term prognostic utility of cerebral NIRS during neonatal therapeutic hypothermia. *Neurology*. 2013;81(3):249-55.
- ⁵⁵ Shah DK, Boylan GB, Rennie JM. Monitoring of seizures in the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012;97(1):F65-F69
- ⁵⁶ Tsuchida TN, Wusthoff CJ, Shellhaas RA, Abend NS, Hahn CD, Sullivan JE, Nguyen S, Weinstein S, Scher MS, Riviello JJ, Clancy RR. American clinical neurophysiology society standardized EEG terminology and categorization for the description of continuous EEG monitoring in neonates: report of the American Clinical Neurophysiology Society critical care monitoring committee. *J Clin Neurophysiol*. 2013;30(2):161-173.
- ⁵⁷ Ramantani G, Schmitt B, Plecko B, Pressler RM, Wohlrab G, Klebermass-Schrehof K, Hagmann C, Pisani F, Boylan GB. Neonatal Seizures-Are We There Yet? *Neuropediatrics*. 2019;50(5):280-293.
- ⁵⁸ Silverstein FS, Jensen FE. Neonatal seizures. *Ann Neurol*. 2007;62(2):112-120.
- ⁵⁹ Kohelet D, Shochat R, Lusky A, Reichman B; Israel Neonatal Network. Risk factors for neonatal seizures in very low birthweight infants: population-based survey. *J Child Neurol*. 2004;19(2):123-128.
- ⁶⁰ Pisani F, Pavlidis E. The role of electroencephalogram in neonatal seizure detection. *Expert Rev Neurother*. 2018;18(2):95-100.
- ⁶¹ Boylan GB, Stevenson NJ, Vanhatalo S. Monitoring neonatal seizures. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2013;18(4):202-208.
- ⁶² Malone A, Ryan CA, Fitzgerald A, Burgoyne L, Connolly S, Boylan GB. Interobserver agreement in neonatal seizure identification. *Epilepsia*. 2009;50(9):2097-2101.
- ⁶³ Pressler RM, Cilio MR, Mizrahi EM, Moshé SL, Nunes ML, Plouin P, Vanhatalo S, Yozawitz E, de Vries LS, Puthenveetil Vinayan K, Triki CC, Wilmshurst JM, Yamamoto H, Zuberi SM. The ILAE classification of seizures and the epilepsies: Modification for seizures in the neonate. Position paper by the ILAE Task Force on Neonatal Seizures. *Epilepsia*. 2021;62(3):615-628.

-
- ⁶⁴ Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, Lagae L, Moshé SL, Peltola J, Roulet Perez E, Scheffer IE, Zuberi SM. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):522-530.
- ⁶⁵ Temko A, Thomas E, Marnane W, Lightbody G, Boylan GB. Performance assessment for EEG-based neonatal seizure detectors. *Clin Neurophysiol*. 2011;122(3):474-482.
- ⁶⁶ Maynard D, Prior PF, Scott DF. Device for continuous monitoring of cerebral activity in resuscitated patients. *Br Med J*. 1969;4(5682):545-546.
- ⁶⁷ Mulligan JC, Painter MJ, O'Donoghue PA, MacDonald HM, Allan AC, Taylor PM. Neonatal asphyxia. II. Neonatal mortality and long-term sequelae. *J Pediatr*. 1980;96(5):903-907.
- ⁶⁸ Bjerre I, Hellström-Westas L, Rosén I, Svenningsen N. Monitoring of cerebral function after severe asphyxia in infancy. *Arch Dis Child*. 1983;58(12):997-1002.
- ⁶⁹ Hellström-Westas L, Rosén I. Continuous brain-function monitoring: state of the art in clinical practice. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2006;11(6):503-511.
- ⁷⁰ Shah NA, Wusthoff CJ. How to use: amplitude-integrated EEG (aEEG). *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2015;100(2):75-81.
- ⁷¹ Thorngate L, Foreman SW, Thomas KA. Quantification of neonatal amplitude-integrated EEG patterns. *Early Hum Dev*. 2013;89(12):931-937.
- ⁷² Burdjalov VF, Baumgart S, Spitzer AR. Cerebral function monitoring: a new scoring system for the evaluation of brain maturation in neonates. *Pediatrics*. 2003;112(4):855-861.
- ⁷³ Olischar M, Klebermass K, Kuhle S, Hulek M, Kohlhauser C, Rücklinger E, Pollak A, Weninger M. Reference values for amplitude-integrated electroencephalographic activity in preterm infants younger than 30 weeks' gestational age. *Pediatrics*. 2004;113(1 Pt 1):e61-e66.
- ⁷⁴ Hellström-Westas L, Rosén I, Svenningsen NW. Predictive value of early continuous amplitude integrated EEG recordings on outcome after severe birth asphyxia in full term infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1995;72(1)

-
- ⁷⁵ Bruns N, Blumenthal S, Meyer I, Klose-Verschuur S, Felderhoff-Müser U, Müller H. Application of an Amplitude-integrated EEG Monitor (Cerebral Function Monitor) to Neonates. *J Vis Exp*. 2017;(127):55985.
- ⁷⁶ Hellström-Westas L. Amplitude-integrated electroencephalography for seizure detection in newborn infants. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2018;23(3):175-182.
- ⁷⁷ Osredkar D, Toet MC, van Rooij LG, van Huffelen AC, Groenendaal F, de Vries LS. Sleep-wake cycling on amplitude-integrated electroencephalography in term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*. 2005;115(2):327-332.
- ⁷⁸ Hagmann CF, Robertson NJ, Azzopardi D. Artifacts on electroencephalograms may influence the amplitude-integrated EEG classification: a qualitative analysis in neonatal encephalopathy. *Pediatrics*. 2006;118(6):2552-2554.
- ⁷⁹ Marics G, Csekő A, Vásárhelyi B, Zakariás D, Schuster G, Szabó M. Prevalence and etiology of false normal aEEG recordings in neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *BMC Pediatr*. 2013; 13:194.
- ⁸⁰ Bruns N, Blumenthal S, Meyer I, Klose-Verschuur S, Felderhoff-Müser U, Müller H. Application of an Amplitude-integrated EEG Monitor (Cerebral Function Monitor) to Neonates. *J Vis Exp*. 2017;(127):55985.
- ⁸¹ Thoresen M, Hellström-Westas L, Liu X, de Vries LS. Effect of hypothermia on amplitude-integrated electroencephalogram in infants with asphyxia. *Pediatrics*. 2010;126(1):e131-e139.
- ⁸² Chandrasekaran M, Chaban B, Montaldo P, Thayyil S. Predictive value of amplitude-integrated EEG (aEEG) after rescue hypothermic neuroprotection for hypoxic ischemic encephalopathy: a meta-analysis. *J Perinatol*. 2017;37(6):684-689.
- ⁸³ Csekő AJ, Bangó M, Lakatos P, Kárdási J, Pusztai L, Szabó M. Accuracy of amplitude-integrated electroencephalography in the prediction of neurodevelopmental outcome in asphyxiated infants receiving hypothermia treatment. *Acta Paediatr*. 2013;102(7):707-711.
- ⁸⁴ Del Río R, Ochoa C, Alarcon A, Arnáez J, Blanco D, García-Alix A. Amplitude Integrated Electroencephalogram as a Prognostic Tool in Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Systematic Review. *PLoS One*. 2016;11(11):e0165744.

-
- ⁸⁵ Massaro AN, Tsuchida T, Kadom N, El-Dib M, Glass P, Baumgart S, Chang T. aEEG evolution during therapeutic hypothermia and prediction of NICU outcome in encephalopathic neonates. *Neonatology*. 2012;102(3):197-202.
- ⁸⁶ Basti C, Maranella E, Cimini N, Catalucci A, Ciccarelli S, Del Torto M, Di Luca L, Di Natale C, Mareri A, Nardi V, Pannone V, Di Fabio S. Seizure burden and neurodevelopmental outcome in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with therapeutic hypothermia: A single center observational study. *Seizure*. 2020; 83:154-159.
- ⁸⁷ Shah DK, Wusthoff CJ, Clarke P, Wyatt JS, Ramaiah SM, Dias RJ, Becher JC, Kapellou O, Boardman JP. Electrographic seizures are associated with brain injury in newborns undergoing therapeutic hypothermia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014;99(3):F219-F24.
- ⁸⁸ Shah DK, Mackay MT, Lavery S, Watson S, Harvey AS, Zempel J, Mathur A, Inder TE. Accuracy of bedside electroencephalographic monitoring in comparison with simultaneous continuous conventional electroencephalography for seizure detection in term infants. *Pediatrics*. 2008;121(6):1146-1154.
- ⁸⁹ Zhang D, Liu Y, Hou X, Zhou C, Luo Y, Ye D, Ding H. Reference values for amplitude-integrated EEGs in infants from preterm to 3.5 months of age [published correction appears in *Pediatrics*. 2011 Aug;128(2):390]. *Pediatrics*. 2011;127(5):e1280-e1287.
- ⁹⁰ Hellström-Westas L, Rosén I, Svenningsen NW. Cerebral function monitoring during the first week of life in extremely small low birthweight (ESLBW) infants. *Neuropediatrics*. 1991;22(1):27-32.
- ⁹¹ Wikström S, Ley D, Hansen-Pupp I, Rosén I, Hellström-Westas L. Early amplitude-integrated EEG correlates with cord TNF-alpha and brain injury in very preterm infants. *Acta Paediatr*. 2008;97(7):915-919.
- ⁹² Song J, Xu F, Wang L, Gao L, Guo J, Xia L, Zhang Y, Zhou W, Wang X, Zhu C. Early amplitude-integrated electroencephalography predicts brain injury and neurological outcome in very preterm infants. *Sci Rep*. 2015; 5:13810.
- ⁹³ Schreiner C, Hammerl M, Neubauer V, Kiechl-Kohlendorfer U, Griesmaier E. Amplitude-integrated electroencephalography signals in preterm infants with cerebral hemorrhage. *Early Hum Dev*. 2021; 154:105309.

-
- ⁹⁴ Fogtman EP, Plomgaard AM, Greisen G, Gluud C. Prognostic Accuracy of Electroencephalograms in Preterm Infants: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2017;139(2):e20161951.
- ⁹⁵ Scher MS, Aso K, Beggarly ME, Hamid MY, Steppe DA, Painter MJ. Electrographic seizures in preterm and full-term neonates: clinical correlates, associated brain lesions, and risk for neurologic sequelae. *Pediatrics*. 1993;91(1):128-134.
- ⁹⁶ Vesoulis ZA, Inder TE, Woodward LJ, Buse B, Vavasseur C, Mathur AM. Early electrographic seizures, brain injury, and neurodevelopmental risk in the very preterm infant. *Pediatr Res*. 2014;75(4):564-569.
- ⁹⁷ Lloyd RO, O'Toole JM, Pavlidis E, Filan PM, Boylan GB. Electrographic Seizures during the Early Postnatal Period in Preterm Infants. *J Pediatr*. 2017; 187:18-25.e2.
- ⁹⁸ Gupta P, Sodhi KS, Saxena AK, Khandelwal N, Singhi P. Neonatal cranial sonography: A concise review for clinicians. *J Pediatr Neurosci*. 2016;11(1):7-13.
- ⁹⁹ Chao CP, Zaleski CG, Patton AC. Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: multimodality imaging findings. *Radiographics*. 2006;26 Suppl 1:S159-S172.
- ¹⁰⁰ Caro-Domínguez P, Lecacheux C, Hernandez-Herrera C, Llorens-Salvador R. Cranial ultrasound for beginners. *Transl Pediatr*. 2021;10(4):1117-1137.
- ¹⁰¹ Groenendaal F, de Vries LS. Fifty years of brain imaging in neonatal encephalopathy following perinatal asphyxia. *Pediatr Res*. 2017;81(1-2):150-155.
- ¹⁰² Larroque B, Marret S, Ancel PY, rnaud C, Marpeau L, Supernant K, Pierrat V, Rozé JC, Matis J, Cambonie G, Burguet A, Andre M, Kaminski M, Bréart G; EPIPAGE Study Group. White matter damage and intraventricular hemorrhage in very preterm infants: the EPIPAGE study. *J Pediatr*. 2003;143(4):477-483.
- ¹⁰³ Dolfen T, Skidmore MB, Fong KW, Hoskins EM, Shennan AT. Incidence, severity, and timing of subependymal and intraventricular hemorrhages in preterm infants born in a perinatal unit as detected by serial real-time ultrasound. *Pediatrics*. 1983;71(4):541-546.
- ¹⁰⁴ Sannia A, Natalizia AR, Parodi A, Malova M, Fumagalli M, Rossi A, Ramenghi LA. Different gestational ages and changing vulnerability of the premature brain. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015;28 Suppl 1:2268-2272.

-
- ¹⁰⁵ Parodi A, Govaert P, Horsch S, Bravo MC, Ramenghi LA; eurUS.brain group. Cranial ultrasound findings in preterm germinal matrix haemorrhage, sequelae and outcome. *Pediatr Res.* 2020;87(Suppl 1):13-24.
- ¹⁰⁶ Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr.* 1978;92(4):529-534.
- ¹⁰⁷ Volpe JJ. *Neurology of the Newborn.* 5th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier 2008; 517–88.
- ¹⁰⁸ Mohammad K, Scott JN, Leijser LM, Zein H, Afifi J, Piedboeuf B, de Vries LS, van Wezel-Meijler G, Lee SK, Shah PS. Consensus Approach for Standardizing the Screening and Classification of Preterm Brain Injury Diagnosed with Cranial Ultrasound: A Canadian Perspective. *Front Pediatr.* 2021; 9:618236.
- ¹⁰⁹ Steggerda SJ, Leijser LM, Wiggers-de Bruïne FT, van der Grond J, Walther FJ, van Wezel-Meijler G. Cerebellar injury in preterm infants: incidence and findings on US and MR images. *Radiology.* 2009;252(1):190-199.
- ¹¹⁰ Boswinkel V, Steggerda SJ, Fumagalli M, Parodi A, Ramenghi LA, Groenendaal F, Dudink J, Benders MN, Knol R, de Vries LS, van Wezel-Meijler G. The CHOPIn Study: a Multicenter Study on Cerebellar Hemorrhage and Outcome in Preterm Infants. *Cerebellum.* 2019;18(6):989-998.
- ¹¹¹ Parodi A, Govaert P, Horsch S, Bravo MC, Ramenghi LA; eurUS.brain group. Cranial ultrasound findings in preterm germinal matrix haemorrhage, sequelae and outcome. *Pediatr Res.* 2020;87(Suppl 1):13-24.
- ¹¹² Shang Q, Ma CY, Lv N, Lv ZL, Yan YB, Wu ZR, Li JJ, Duan JL, Zhu CL. Clinical study of cerebral palsy in 408 children with periventricular leukomalacia. *Exp Ther Med.* 2015;9(4):1336-1344.
- ¹¹³ Hortensius LM, Dijkshoorn ABC, Ecury-Goossen GM, Steggerda SJ, Hoebeek FE, Benders MJNL, Dudink J. Neurodevelopmental Consequences of Preterm Isolated Cerebellar Hemorrhage: A Systematic Review. *Pediatrics.* 2018;142(5):e20180609.
- ¹¹⁴ Evrard P, Gressens P, Volpe JJ. New concepts to understand the neurological consequences of subcortical lesions in the premature brain. *Biol Neonate.* 1992;61(1):1-3.

-
- ¹¹⁵ Camfferman FA, de Goederen R, Govaert P, Dudink J, van Bel F, Pellicer A, Cools F; eurUS.brain group. Diagnostic and predictive value of Doppler ultrasound for evaluation of the brain circulation in preterm infants: a systematic review. *Pediatr Res.* 2020;87(Suppl 1):50-58.
- ¹¹⁶ Skranes JH, Elstad M, Thoresen M, Cowan FM, Stiris T, Fugelseth D. Hypothermia makes cerebral resistance index a poor prognostic tool in encephalopathic newborns. *Neonatology.* 2014;106(1):17-23.
- ¹¹⁷ Liu Y, Harder DR, Lombard JH. Interaction of myogenic mechanisms and hypoxic dilation in rat middle cerebral arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002;283(6):H2276-H2281.
- ¹¹⁸ Archer LN, Levene MI, Evans DH. Cerebral artery Doppler ultrasonography for prediction of outcome after perinatal asphyxia. *Lancet.* 1986;2(8516):1116-1118.
- ¹¹⁹ Elstad M, Whitelaw A, Thoresen M. Cerebral Resistance Index is less predictive in hypothermic encephalopathic newborns. *Acta Paediatr.* 2011;100(10):1344-9.
- ¹²⁰ Pezzati M, Dani C, Biadaoli R, Filippi L, Biagiotti R, Giani T, Rubaltelli FF. Early postnatal doppler assessment of cerebral blood flow velocity in healthy preterm and term infants. *Dev Med Child Neurol.* 2002;44(11):745-752.
- ¹²¹ Argollo N, Lessa I, Ribeiro S. Cranial Doppler resistance index measurement in preterm newborns with cerebral white matter lesion. *J Pediatr (Rio J).* 2006;82(3):221-226.
- ¹²² Vik SD, Torp H, Follestad T, Støen R, Nyrnes SA. NeoDoppler: New ultrasound technology for continuous cerebral circulation monitoring in neonates. *Pediatr Res.* 2020;87(1):95-103.
- ¹²³ Krishnan P, Shroff M. Neuroimaging in Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy. *Indian J Pediatr.* 2016;83(9):995-1002.
- ¹²⁴ Baliyan V, Das CJ, Sharma R, Gupta AK. Diffusion weighted imaging: Technique and applications. *World J Radiol.* 2016;8(9):785-798.
- ¹²⁵ Rodrigues K, Grant PE. Diffusion-weighted imaging in neonates. *Neuroimaging Clin N Am.* 2011;21(1):127-viii.

-
- ¹²⁶ Hampton DG, Goldman-Yassen AE, Sun PZ, Hu R. Metabolic Magnetic Resonance Imaging in Neuroimaging: Magnetic Resonance Spectroscopy, Sodium Magnetic Resonance Imaging and Chemical Exchange Saturation Transfer. *Semin Ultrasound CT MR*. 2021;42(5):452-462.
- ¹²⁷ Bano S, Chaudhary V, Garga UC. Neonatal Hypoxic-ischemic Encephalopathy: A Radiological Review. *J Pediatr Neurosci*. 2017;12(1):1-6.
- ¹²⁸ Heinz ER, Provenzale JM. Imaging findings in neonatal hypoxia: a practical review. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;192(1):41-47.
- ¹²⁹ Barkovich AJ, Westmark KD, Bedi HS, Partridge JC, Ferriero DM, Vigneron DB. Proton spectroscopy and diffusion imaging on the first day of life after perinatal asphyxia: preliminary report. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001;22(9):1786-1794.
- ¹³⁰ Zarifi MK, Astrakas LG, Poussaint TY, Plessis Ad Ad, Zurakowski D, Tzika AA. Prediction of adverse outcome with cerebral lactate level and apparent diffusion coefficient in infants with perinatal asphyxia. *Radiology*. 2002;225(3):859-870.
- ¹³¹ Barkovich AJ, Westmark K, Partridge C, Sola A, Ferriero DM. Perinatal asphyxia: MR findings in the first 10 days. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1995;16(3):427-438.
- ¹³² Barkovich AJ, Hajnal BL, Vigneron D, Sola A, Partridge JC, Allen F, Ferriero DM. Prediction of neuromotor outcome in perinatal asphyxia: evaluation of MR scoring systems. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1998;19(1):143-149.
- ¹³³ Walsh BH, Neil J, Morey J, ang E, Silvera MV, Inder TE, Ortinau C. The Frequency and Severity of Magnetic Resonance Imaging Abnormalities in Infants with Mild Neonatal Encephalopathy. *J Pediatr*. 2017; 187:26-33.
- ¹³⁴ Bonifacio SL, Glass HC, Vanderpluym J, Agrawal AT, Xu D, Barkovich AJ, Ferriero DM. Perinatal events and early magnetic resonance imaging in therapeutic hypothermia. *J Pediatr*. 2011;158(3):360-365.
- ¹³⁵ Weeke LC, Groenendaal F, Mudigonda K, Blennow M, Lequin MH, Meiners LC, van Haastert IC, Benders MJ, Hallberg B, de Vries LS. A Novel Magnetic Resonance Imaging Score Predicts Neurodevelopmental Outcome After Perinatal Asphyxia and Therapeutic Hypothermia. *J Pediatr*. 2018; 192:33-40.
- ¹³⁶ Machie M, Weeke L, de Vries LS, Rollins N, Brown L, Chalak L. MRI Score Ability to Detect Abnormalities in Mild Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Pediatr Neurol*. 2021; 116:32-38.

-
- ¹³⁷ Liu W, Yang Q, Wei H, Dong W, Fan Y, Hua Z. Prognostic Value of Clinical Tests in Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Treated With Therapeutic Hypothermia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol.* 2020; 11:133.
- ¹³⁸ Hand IL, Shellhaas RA, Milla SS; COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN, SECTION ON NEUROLOGY, SECTION ON RADIOLOGY. Routine Neuroimaging of the Preterm Brain. *Pediatrics.* 2020;146(5):e2020029082.
- ¹³⁹ Inder TE, de Vries LS, Ferriero DM, Grant PE, Ment LR, Miller SP, Volpe JJ. Neuroimaging of the Preterm Brain: Review and Recommendations. *J Pediatr.* 2021; 237:276-287.
- ¹⁴⁰ Counsell SJ, Rutherford MA, Cowan FM, Edwards AD. Magnetic resonance imaging of preterm brain injury. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003;88(4):F269-F274.
- ¹⁴¹ Woodward LJ, Anderson PJ, Austin NC, Howard K, Inder TE. Neonatal MRI to predict neurodevelopmental outcomes in preterm infants. *N Engl J Med.* 2006;355(7):685-694.
- ¹⁴² Woodward LJ, Clark CA, Bora S, Inder TE. Neonatal white matter abnormalities an important predictor of neurocognitive outcome for very preterm children. *PLoS One.* 2012;7(12):e51879.
- ¹⁴³ Perlman JM, Risser R, Broyles RS. Bilateral cystic periventricular leukomalacia in the premature infant: associated risk factors. *Pediatrics.* 1996;97(6 Pt 1):822-827.
- ¹⁴⁴ Volpe JJ. Dysmaturation of Premature Brain: Importance, Cellular Mechanisms, and Potential Interventions. *Pediatr Neurol.* 2019; 95:42-66.
- ¹⁴⁵ Buser JR, Maire J, Riddle A, Gong X, Nguyen T, Nelson K, Luo NL, Ren J, Struve J, Sherman LS, Miller SP, Chau V, Hendson G, Ballabh P, Grafe MR, Back SA. Arrested preoligodendrocyte maturation contributes to myelination failure in premature infants. *Ann Neurol.* 2012;71(1):93-109.
- ¹⁴⁶ Thompson DK, Chen J, Beare R, Adamson CL, Ellis R, Ahmadzai ZM, Kelly CE, Lee KJ, Zalesky A, Yang JYM, Hunt RW, Cheong JLY, Inder TE, Doyle LW, Seal ML, Anderson PJ. Structural connectivity relates to perinatal factors and functional impairment at 7years in children born very preterm. *Neuroimage.* 2016; 134:328-337.
- ¹⁴⁷ Dibble M, Ang JZ, Mariga L, Molloy EJ, Bokde ALW. Diffusion Tensor Imaging in Very Preterm, Moderate-Late Preterm and Term-Born Neonates: A Systematic Review. *J Pediatr.* 2021; 232:48-58.

-
- ¹⁴⁸ Guillot M, Sebastianski M, Lemyre B. Comparative performance of head ultrasound and MRI in detecting preterm brain injury and predicting outcomes: A systematic review. *Acta Paediatr.* 2021;110(5):1425-1432.
- ¹⁴⁹ Cebeci B, Alderliesten T, Wijnen JP, van der Aa NE, Benders MJNL, de Vries LS, van den Hoogen A, Groenendaal F. Brain proton magnetic resonance spectroscopy and neurodevelopment after preterm birth: a systematic review. *Pediatr Res.* 2022;91(6):1322-1333.
- ¹⁵⁰ Gutierrez LG, Rovira A, Portela LA, Leite Cda C, Lucato LT. CT and MR in non-neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: radiological findings with pathophysiological correlations. *Neuroradiology.* 2010;52(11):949-976.
- ¹⁵¹ Kjos BO, Brant-Zawadzki M, Young RG. Early CT findings of global central nervous system hypoperfusion. *AJR Am J Roentgenol.* 1983;141(6):1227-1232.
- ¹⁵² Lou HC, Lassen NA, Friis-Hansen B. Impaired autoregulation of cerebral blood flow in the distressed newborn infant. *J Pediatr.* 1979;94(1):118-121.
- ¹⁵³ Shah S, Fernandez AR, Chirla D. Role of brain SPECT in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy and its correlation with neurodevelopmental outcome. *Indian Pediatr.* 2001;38(7):705-713.
- ¹⁵⁴ Shi Y, Jin RB, Zhao JN, Tang SF, Li HQ, Li TY. Brain positron emission tomography in preterm and term newborn infants. *Early Hum Dev.* 2009;85(7):429-432.
- ¹⁵⁵ Blennow M, Ingvar M, Lagercrantz H, Stone-Elander S, Eriksson L, Forssberg H, Ericson K, Flodmark O. Early [18F]FDG positron emission tomography in infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy shows hypermetabolism during the postasphyctic period. *Acta Paediatr.* 1995;84(11):1289-1295.
- ¹⁵⁶ Méder Ü, Bokodi G, Balogh L, Körner A, Szabó M, Pruhova S, Szabó AJ. Severe Hyperinsulinemic Hypoglycemia in a Neonate: Response to Sirolimus Therapy. *Pediatrics.* 2015;136(5):e1369-e1372.
- ¹⁵⁷ Gunn AJ, Thoresen M. Hypothermic neuroprotection. *NeuroRx.* 2006;3(2):154-169.
- ¹⁵⁸ Cordey R. Hypothermia is resuscitating newborns in white asphyxia; A report of 14 caes. *Obstet Gynecol.* 1964; 24:760-767.

-
- ¹⁵⁹ Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, Ferriero DM, Polin RA, Robertson CM, Thoresen M, Whitelaw A, Gunn AJ. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet*. 2005;365(9460):663-670.
- ¹⁶⁰ Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA, Donovan EF, Fanaroff AA, Poole WK, Wright LL, Higgins RD, Finer NN, Carlo WA, Duara S, Oh W, Cotten CM, Stevenson DK, Stoll BJ, Lemons JA, Guillet R, Jobe AH; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med*. 2005;353(15):1574-1584.
- ¹⁶¹ Azzopardi D, Brocklehurst P, Edwards D, Halliday H, Levene M, Thoresen M, Whitelaw A; TOBY Study Group. The TOBY Study. Whole body hypothermia for the treatment of perinatal asphyxial encephalopathy: a randomised controlled trial. *BMC Pediatr*. 2008; 8:17.
- ¹⁶² Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, Dyet L, Halliday HL, Juszczak E, Kapellou O, Levene M, Marlow N, Porter E, Thoresen M, Whitelaw A, Brocklehurst P; TOBY Study Group. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy [published correction appears in *N Engl J Med*. 2010 Mar 18;362(11):1056]. *N Engl J Med*. 2009;361(14):1349-1358.
- ¹⁶³ Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(1):CD003311.
- ¹⁶⁴ Walsh BH, El-Shibiny H, Munster C, Yang E, Inder TE, El-Dib M. Differences in standardized neonatal encephalopathy exam criteria may impact therapeutic hypothermia eligibility. *Pediatr Res*. 2022;92(3):791-798.
- ¹⁶⁵ Chalak L. New Horizons in Mild Hypoxic-ischemic Encephalopathy: A Standardized Algorithm to Move past Conundrum of Care. *Clin Perinatol*. 2022 Mar;49(1):279-294.
- ¹⁶⁶ Albrecht M, Zitta K, Groenendaal F, van Bel F, Peeters-Scholte C. Neuroprotective strategies following perinatal hypoxia-ischemia: Taking aim at NOS. *Free Radic Biol Med*. 2019;142:123-131.
- ¹⁶⁷ Hua Y, Hisano K, Morimoto Y. Effect of mild and moderate hypothermia on hypoxic injury in nearly pure neuronal culture. *J Anesth*. 2010;24(5):726-732.

-
- ¹⁶⁸ Zeevalk GD, Nicklas WJ. Hypothermia, metabolic stress, and NMDA-mediated excitotoxicity. *J Neurochem.* 1993;61(4):1445-1453.
- ¹⁶⁹ Wu YW, Mathur AM, Chang T, McKinstry RC, Mulkey SB, Mayock DE, Van Meurs KP, Rogers EE, Gonzalez FF, Comstock BA, Juul SE, Msall ME, Bonifacio SL, Glass HC, Massaro AN, Dong L, Tan KW, Heagerty PJ, Ballard RA. High-Dose Erythropoietin and Hypothermia for Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Phase II Trial. *Pediatrics.* 2016;137(6):e20160191.
- ¹⁷⁰ Fiani B, Chacon D, Jarrah R, Barthelmiss M, Covarrubias C. Neuroprotective strategies of cerebrolysin for the treatment of infants with neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Acta Neurol Belg.* 2021;121(6):1401-1406.
- ¹⁷¹ Ahmed J, Pullattayil S AK, Robertson NJ, More K. Melatonin for neuroprotection in neonatal encephalopathy: A systematic review & meta-analysis of clinical trials. *Eur J Paediatr Neurol.* 2021; 31:38-45.
- ¹⁷² Kaandorp JJ, van Bel F, Veen S, Derks JB, Groenendaal F, Rijken M, Roze E, Venema MM, Rademaker CM, Bos AF, Benders MJ. Long-term neuroprotective effects of allopurinol after moderate perinatal asphyxia: follow-up of two randomised controlled trials. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012;97(3):F162-F166.
- ¹⁷³ Favié LMA, Cox AR, van den Hoogen A, Nijboer CHA, Peeters-Scholte CMPCD, van Bel F, Egberts TCG, Rademaker CMA, Groenendaal F. Nitric Oxide Synthase Inhibition as a Neuroprotective Strategy Following Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: Evidence from Animal Studies. *Front Neurol.* 2018; 9:258
- ¹⁷⁴ Azzopardi D, Robertson NJ, Bainbridge A, Cady E, Charles-Edwards G, Deierl A, Fagiolo G, Franks NP, Griffiths J, Hajnal J, Juszczak E, Kapetanakis B, Linsell L, Maze M, Omar O, Strohm B, Tusor N, Edwards AD. Moderate hypothermia within 6 h of birth plus inhaled xenon versus moderate hypothermia alone after birth asphyxia (TOBY-Xe): a proof-of-concept, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2016;15(2):145-153.

-
- ¹⁷⁵ Filippi L, Fiorini P, Catarzi S, Berti E, Padrini L, Landucci E, Donzelli G, Bartalena L, Fiorentini E, Boldrini A, Giampietri M, Scaramuzza RT, la Marca G, Della Bona ML, Fiori S, Tinelli F, Bancale A, Guzzetta A, Cioni G, Pisano T, Falchi M, Guerrini R. Safety and efficacy of topiramate in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy treated with hypothermia (NeoNATI): a feasibility study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(8):973-980.
- ¹⁷⁶ Augustin H, Mulcahy S, Schoenmakers I, Bullarbo M, Glantz A, Winkvist A, Bärebring L. Late Pregnancy Vitamin D Deficiency is Associated with Doubled Odds of Birth Asphyxia and Emergency Caesarean Section: A Prospective Cohort Study. *Matern Child Health J.* 2020;24(11):1412-1418.
- ¹⁷⁷ Stessman LE, Peeples ES. Vitamin D and Its Role in Neonatal Hypoxic-Ischemic Brain Injury. *Neonatology.* 2018;113(4):305-312.
- ¹⁷⁸ Yates N, Gunn AJ, Bennet L, Dhillon SK, Davidson JO. Preventing Brain Injury in the Preterm Infant-Current Controversies and Potential Therapies. *Int J Mol Sci.* 2021;22(4):1671.
- ¹⁷⁹ Marlow N, Bennett C, Draper ES, Hennessy EM, Morgan AS, Costeloe KL. Perinatal outcomes for extremely preterm babies in relation to place of birth in England: the EPICure 2 study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014;99(3):F181-F188.
- ¹⁸⁰ Shipley L, Gyorkos T, Dorling J, Tata LJ, Szatkowski L, Sharkey D. Risk of Severe Intraventricular Hemorrhage in the First Week of Life in Preterm Infants Transported Before 72 Hours of Age. *Pediatr Crit Care Med.* 2019;20(7):638-644.
- ¹⁸¹ Galinsky R, Bennet L, Groenendaal F, Lear CA, Tan S, van Bel F, Juul SE, Robertson NJ, Mallard C, Gunn AJ. Magnesium is not consistently neuroprotective for perinatal hypoxia-ischemia in term-equivalent models in preclinical studies: a systematic review. *Dev Neurosci.* 2014;36(2):73-82.
- ¹⁸² Conde-Agudelo A, Romero R. Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy in preterm infants less than 34 weeks' gestation: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200(6):595-609.
- ¹⁸³ Doyle LW, Anderson PJ, Haslam R, Lee KJ, Crowther C; Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate (ACTOMgSO4) Study Group. School-age outcomes of very preterm infants after antenatal treatment with magnesium sulfate vs placebo. *JAMA.* 2014;312(11):1105-1113.

-
- ¹⁸⁴ Sammut A, Austin T. Neuroprotection of the preterm infant. *Obstr Gyn Repr Med*. 2019;29(2): 56-57.
- ¹⁸⁵ Foix-L'Hélias L, Marret S, Ancel PY, Marchand L, Arnaud C, Fresson J, Picaud JC, Rozé JC, Theret B, Burguet A, Larroque B, Kaminski M; EPIPAGE Study Group. Impact of the use of antenatal corticosteroids on mortality, cerebral lesions and 5-year neurodevelopmental outcomes of very preterm infants: the EPIPAGE cohort study. *BJOG*. 2008;115(2):275-282.
- ¹⁸⁶ Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3(3):CD004454.
- ¹⁸⁷ Ciapponi A, Klein K, Colaci D, Althabe F, Belizán JM, Deegan A, Veroniki AA, Florez ID. Dexamethasone versus betamethasone for preterm birth: a systematic review and network meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2021;3(3):100312.
- ¹⁸⁸ Dyet LE, Kennea N, Counsell SJ, Maalouf EF, Ajayi-Obe M, Duggan PJ, Harrison M, Allsop JM, Hajnal J, Herlihy AH, Edwards B, Laroche S, Cowan FM, Rutherford MA, Edwards AD. Natural history of brain lesions in extremely preterm infants studied with serial magnetic resonance imaging from birth and neurodevelopmental assessment. *Pediatrics*. 2006;118(2):536-548.
- ¹⁸⁹ Yeh TF, Lin YJ, Lin HC, Huang CC, Hsieh WS, Lin CH, Tsai CH. Outcomes at school age after postnatal dexamethasone therapy for lung disease of prematurity. *N Engl J Med*. 2004;350(13):1304-1313.
- ¹⁹⁰ Parikh NA, Lasky RE, Kennedy KA, Moya FR, Hochhauser L, Romo S, Tyson JE. Postnatal dexamethasone therapy and cerebral tissue volumes in extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2007;119(2):265-272.
- ¹⁹¹ Doyle LW, Cheong JL, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Late (> 7 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;10(10):CD001145.
- ¹⁹² Fogarty M, Osborn DA, Askie L, Seidler AL, Hunter K, Lui K, Simes J, Tarnow-Mordi W. Delayed vs early umbilical cord clamping for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(1):1-18.
- ¹⁹³ Rabe H, Reynolds G, Diaz-Rossello J. Early versus delayed umbilical cord clamping in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(4):CD003248.

-
- ¹⁹⁴ van den Heuvel LG, Fraser M, Miller SL, Jenkin G, Wallace EM, Davidson JO, Lear CA, Lim R, Wassink G, Gunn AJ, Bennet L. Delayed intranasal infusion of human amnion epithelial cells improves white matter maturation after asphyxia in preterm fetal sheep. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2019;39(2):223-239.
- ¹⁹⁵ Keller T, Körber F, Oberthuer A, Schafmeyer L, Mehler K, Kuhr K, Kribs A. Intranasal breast milk for premature infants with severe intraventricular hemorrhage—an observation. *Eur J Pediatr.* 2019;178(2):199-206.
- ¹⁹⁶ Klingenberg C, Wheeler KI, McCallion N, Morley CJ, Davis PG. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;10(10):CD003666.
- ¹⁹⁷ Stranak Z, Semberova J, Barrington K, O'Donnell C, Marlow N, Naulaers G, Dempsey E; HIP consortium. International survey on diagnosis and management of hypotension in extremely preterm babies. *Eur J Pediatr.* 2014;173(6):793-798.
- ¹⁹⁸ Abdul Aziz AN, Thomas S, Murthy P, Rabi Y, Soraisham A, Stritzke A, Kamaluddeen M, Al-Awad E, Mohammad K. Early inotropes use is associated with higher risk of death and/or severe brain injury in extremely premature infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(16):2751-2758.
- ¹⁹⁹ Dempsey EM, Barrington KJ, Marlow N, O'Donnell CPF, Miletin J, Naulaers G, Cheung PY, Corcoran JD, El-Khuffash AF, Boylan GB, Livingstone V, Pons G, Macko J, Van Laere D, Wiedermannova H, Straňák Z; HIP consortium. Hypotension in Preterm Infants (HIP) randomised trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2021;106(4):398-403.
- ²⁰⁰ Benitz WE; Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *Pediatrics.* 2016;137(1):10.
- ²⁰¹ Mullaart RA, Hopman JC, Rotteveel JJ, Stoelinga GB, De Haan AF, Daniëls O. Cerebral blood flow velocity and pulsation in neonatal respiratory distress syndrome and periventricular hemorrhage. *Pediatr Neurol.* 1997;16(2):118-125.
- ²⁰² Fowlie PW, Davis PG, McGuire W. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;2010(7):CD000174.

-
- ²⁰³ Hammerman C, Bin-Nun A, Markovitch E, Schimmel MS, Kaplan M, Fink D. Ductal closure with paracetamol: a surprising new approach to patent ductus arteriosus treatment. *Pediatrics*. 2011;128(6):e1618-e1621.
- ²⁰⁴ Xiao Y, Liu H, Hu R, You Q, Zeng M, Jiang X. Efficacy and Safety of Paracetamol for Patent Ductus Arteriosus Closure in Preterm Infants: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr*. 2020; 7:568.
- ²⁰⁵ Ryan M, Lacaze-Masmonteil T, Mohammad K. Neuroprotection from acute brain injury in preterm infants. *Paediatr Child Health*. 2019;24(4):276-290.
- ²⁰⁶ Miller SS, Lee HC, Gould JB. Hypothermia in very low birth weight infants: distribution, risk factors and outcomes. *J Perinatol*. 2011;31 Suppl 1:S49-S56.
- ²⁰⁷ McCall EM, Alderdice F, Halliday HL, Vohra S, Johnston L. Interventions to prevent hypothermia at birth in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2(2):CD004210.
- ²⁰⁸ Moschino L, Zivanovic S, Hartley C, Trevisanuto D, Baraldi E, Roehr CC. Caffeine in preterm infants: where are we in 2020?. *ERJ Open Res*. 2020;6(1):00330-2019.
- ²⁰⁹ Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, Solimano A, Tin W; Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med*. 2007;357(19):1893-1902.
- ²¹⁰ Schmidt B, Roberts RS, Anderson PJ, Asztalos EV, Costantini L, Davis PG, Dewey D, D'Ilario J, Doyle LW, Grunau RE, Moddemann D, Nelson H, Ohlsson A, Solimano A, Tin W; Caffeine for Apnea of Prematurity (CAP) Trial Group. Academic Performance, Motor Function, and Behavior 11 Years After Neonatal Caffeine Citrate Therapy for Apnea of Prematurity: An 11-Year Follow-up of the CAP Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2017;171(6):564-572.
- ²¹¹ Ronen GM, Penney S, Andrews W. The epidemiology of clinical neonatal seizures in Newfoundland: a population-based study. *J Pediatr*. 1999;134(1):71-75.
- ²¹² Maitre NL, Smolinsky C, Slaughter JC, Stark AR. Adverse neurodevelopmental outcomes after exposure to phenobarbital and levetiracetam for the treatment of neonatal seizures. *J Perinatol*. 2013;33(11):841-846.
- ²¹³ Fischer HS, Reibel NJ, Bühner C, Dame C. Prophylactic Early Erythropoietin for Neuroprotection in Preterm Infants: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2017; 139(5):e20164317.

-
- ²¹⁴ Juul SE, Comstock BA, Wadhawan R, Mayock DE, Courtney SE, Robinson T, Ahmad KA, Bendel-Stenzel E, Baserga M, LaGamma EF, Downey LC, Rao R, Fahim N, Lampland A, Frantz ID III, Khan JY, Weiss M, Gilmore MM, Ohls RK, Srinivasan N, Perez JE, McKay V, Vu PT, Lowe J, Kuban K, O'Shea TM, Hartman AL, Heagerty PJ; PENUT Trial Consortium. A Randomized Trial of Erythropoietin for Neuroprotection in Preterm Infants. *N Engl J Med*. 2020;382(3):233-243.
- ²¹⁵ Garofoli F, Longo S, Pisoni C, Accorsi P, Angelini M, Aversa S, Caporali C, Cociglio S, De Silvestri A, Fazzi E, Rizzo V, Tzialla C, Zecca M, Orcesi S. Oral melatonin as a new tool for neuroprotection in preterm newborns: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2021;22(1):82.
- ²¹⁶ Gernand AD, Simhan HN, Baca KM, Caritis S, Bodnar LM. Vitamin D, pre-eclampsia, and preterm birth among pregnancies at high risk for pre-eclampsia: an analysis of data from a low-dose aspirin trial. *BJOG*. 2017 Nov;124(12):1874-1882.
- ²¹⁷ Salas AA, Woodfin T, Phillips V, Peralta-Carcelen M, Carlo WA, Ambalavanan N. Dose-Response Effects of Early Vitamin D Supplementation on Neurodevelopmental and Respiratory Outcomes of Extremely Preterm Infants at 2 Years of Age: A Randomized Trial. *Neonatology*. 2018;113(3):256-262.
- ²¹⁸ Vandenberg KA. Individualized developmental care for high risk newborns in the NICU: a practice guideline. *Early Hum Dev*. 2007;83(7):433-442.
- ²¹⁹ Johnson S, Marlow N. Early and long-term outcome of infants born extremely preterm. *Arch Dis Child*. 2017;102(1):97-102.
- ²²⁰ Graven SN. Early neurosensory visual development of the fetus and newborn. *Clin Perinatol*. 2004;31(2):199-v.
- ²²¹ P Glass, GG Avery, MA Fletcher, MG McDonald. Neonatology: pathophysiology and management (5th edit), Lippincott, Williams&Wilkins, Philadelphia. 1999.
- ²²² White RD; Consensus Committee on Recommended Design Standards for Advanced Neonatal Care. Recommended standards for newborn ICU design, 9th edition. *J Perinatol*. 2020;40(Suppl 1):2-4.
- ²²³ Graven SN. Sound and the developing infant in the NICU: conclusions and recommendations for care. *J Perinatol*. 2000;20(8 Pt 2):S88-S93.
- ²²⁴ Shahidullah S, Hepper PG. Frequency discrimination by the fetus. *Early Hum Dev*. 1994;36(1):13-26.

-
- ²²⁵ Morris BH, Philbin MK, Bose C. Physiological effects of sound on the newborn. *J Perinatol*. 2000;20(8 Pt 2):S55-S60.
- ²²⁶ Anagnostakis D, Petmezakis J, Messaritakis J, Matsaniotis N. Noise pollution in neonatal units: a potential health hazard. *Acta Paediatr Scand*. 1980;69(6):771-773.
- ²²⁷ Philbin MK. The influence of auditory experience on the behavior of preterm newborns. *J Perinatol*. 2000;20(8 Pt 2):S77-S87.
- ²²⁸ Altimier L, Philips R. The Neonatal Integrative Developmental Care Model: Advanced Clinical Applications of the Seven Core measures for Neuroprotective Family-centered Developmental Care. *Newborn and Infant Nursing Reviews*. 2016;16(4):230-244.
- ²²⁹ Graven SN, Browne JV. Sleep and brain development: the critical role of sleep in fetal and early neonatal brain development. *Newborn Infant Nurs Rev*. 2008;8:173-179.
- ²³⁰ Liao JH, Hu RF, Su LJ, Wang S, Xu Q, Qian XF, He HG. Nonpharmacological Interventions for Sleep Promotion on Preterm Infants in Neonatal Intensive Care Unit: A Systematic Review. *Worldviews Evid Based Nurs*. 2018;15(5):386-393.
- ²³¹ Grunau RE, Whitfield MF, Petrie-Thomas J, Synnes AR, Cepeda IL, Keidar A, Rogers M, Mackay M, Hubber-Richard P, Johannesen D. Neonatal pain, parenting stress and interaction, in relation to cognitive and motor development at 8 and 18 months in preterm infants. *Pain*. 2009;143(1-2):138-146.
- ²³² Anand KJ. Pain, plasticity, and premature birth: a prescription for permanent suffering? *Nat Med*. 2000;6(9):971-973.
- ²³³ Comaru T, Miura E. Postural support improves distress and pain during diaper change in preterm infants. *J Perinatol*. 2009;29(7):504-507.
- ²³⁴ Meek J, Huertas A. Cochrane review: Non-nutritive sucking, kangaroo care and swaddling/facilitated tucking are observed to reduce procedural pain in infants and young children. *Evid Based Nurs*. 2012;15(3):84-85.
- ²³⁵ Picheansathian W, Woragidpoonpol P, Baosoung C. Positioning of Preterm Infants for Optimal Physiological Development: a systematic review. *JBI Libr Syst Rev*. 2009;7(7):224-259.
- ²³⁶ Monterosso L, Kristjanson L, Cole J. Neuromotor development and the physiologic effects of positioning in very low birth weight infants. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2002;31(2):138-146.

-
- ²³⁷ Modesto IF, Avelar AF, Pedreira Mda L, Pradella-Hallinan M, Avena MJ, Pinheiro EM. Effect of sleeping position on arousals from sleep in preterm infants. *J Spec Pediatr Nurs.* 2016;21(3):131-138.
- ²³⁸ Belfort MB, Anderson PJ, Nowak VA, Lee KJ, Molesworth C, Thompson DK, Doyle LW, Inder TE. Breast Milk Feeding, Brain Development, and Neurocognitive Outcomes: A 7-Year Longitudinal Study in Infants Born at Less Than 30 Weeks' Gestation. *J Pediatr.* 2016; 177:133-139.
- ²³⁹ Pados BF, Hill RR, Yamasaki JT, Litt JS, Lee CS. Prevalence of problematic feeding in young children born prematurely: a meta-analysis. *BMC Pediatr.* 2021;21(1):110.
- ²⁴⁰ Johnson S, Matthews R, Draper ES, Field DJ, Manktelow BN, Marlow N, Smith LK, Boyle EM. Eating difficulties in children born late and moderately preterm at 2 y of age: a prospective population-based cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2016;103(2):406-414.
- ²⁴¹ Rey ES, Martinez HG. Manejo racional del niño prematuro. In: Curso de Medicina Fetal. Universidad Nacional, Bogotá, 1983.
- ²⁴² World Health Organisation. Kangaroo mother care: a practical guide. 2003.
- ²⁴³ Charpak N, Ruiz JG, Zupan J, Cattaneo A, Figueroa Z, Tessier R, Cristo M, Anderson G, Ludington S, Mendoza S, Mokhachane M, Worku B. Kangaroo Mother Care: 25 years after. *Acta Paediatr.* 2005; 94(5):514-522.
- ²⁴⁴ Lee J, Parikka V, Lehtonen L, Soukka H. Parent-infant skin-to-skin contact reduces the electrical activity of the diaphragm and stabilizes respiratory function in preterm infants. *Pediatr Res.* 2022;91(5):1163-1167.
- ²⁴⁵ Begum EA, Bonno M, Ohtani N, Yamashita S, Tanaka S, Yamamoto H, Kawai M, Komada Y. Cerebral oxygenation responses during kangaroo care in low birth weight infants. *BMC Pediatr.* 2008; 8:51.
- ²⁴⁶ Lorenz L, Marulli A, Dawson JA, Owen LS, Manley BJ, Donath SM, Davis PG, Kamlin COF. Cerebral oxygenation during skin-to-skin care in preterm infants not receiving respiratory support. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2018; 103(2):F137-F142.

-
- ²⁴⁷ Lorenz L, Dawson JA, Jones H, Jacobs SE, Cheong JL, Donath SM, Davis PG, Kamlin COF. Skin-to-skin care in preterm infants receiving respiratory support does not lead to physiological instability. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2017;102(4):F339-F344.
- ²⁴⁸ Hanke K, Rausch TK, Sosnowski R, Paul P, Spiegler J, Müller M, König IR, Göpel W, Herting E, Härtel C. Early Skin-to-Skin Contact Does Not Affect Cerebral Tissue Oxygenation in Preterm Infants <32 Weeks of Gestation. *Children (Basel).* 2022; 9(2):211.
- ²⁴⁹ Conde-Agudelo A, Díaz-Rossello JL. Kangaroo mother care to reduce morbidity and mortality in low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 2016(8):CD002771.
- ²⁵⁰ Feldman R, Weller A, Sirota L, Eidelman AI. Skin-to-Skin contact (Kangaroo care) promotes self-regulation in premature infants: sleep-wake cyclicality, arousal modulation, and sustained exploration. *Dev Psychol.* 2002;38(2):194-207.
- ²⁵¹ Carbajal R, Rousset A, Danan C, Coquery S, Nolent P, Ducrocq S, Saizou C, Lapillonne A, Granier M, Durand P, Lenclen R, Coursol A, Hubert P, de Saint Blanquat L, Boëlle PY, Annequin D, Cimerman P, Anand KJ, Bréart G. Epidemiology and treatment of painful procedures in neonates in intensive care units. *JAMA.* 2008;300(1):60-70.
- ²⁵² Mörelius E, Örténstrand A, Theodorsson E, Frostell A. A randomised trial of continuous skin-to-skin contact after preterm birth and the effects on salivary cortisol, parental stress, depression, and breastfeeding. *Early Hum Dev.* 2015;91(1):63-70.
- ²⁵³ Kim JH, Froh EB. What nurses need to know regarding nutritional and immunobiological properties of human milk. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2012;41(1):122-137.
- ²⁵⁴ Bera A, Ghosh J, Singh AK, Hazra A, Mukherjee S, Mukherjee R. Effect of kangaroo mother care on growth and development of low birthweight babies up to 12 months of age: a controlled clinical trial. *Acta Paediatr.* 2014;103(6):643-650.
- ²⁵⁵ Filippa M, Lordier L, De Almeida JS, Monaci MG, Adam-Darque A, Grandjean D, Kuhn P, Hüppi PS. Early vocal contact and music in the NICU: new insights into preventive interventions. *Pediatr Res.* 2020;87(2):249-264.

-
- ²⁵⁶ Chorna O, Filippa M, De Almeida JS, Lordier L, Monaci MG, Hüppi P, Grandjean D, Guzzetta A. Neuroprocessing Mechanisms of Music during Fetal and Neonatal Development: A Role in Neuroplasticity and Neurodevelopment. *Neural Plast.* 2019;3972918.
- ²⁵⁷ Koelsch S. Brain correlates of music-evoked emotions. *Nat Rev Neurosci.* 2014;15(3):170-80.
- ²⁵⁸ Kisilevsky S, Hains SM, Jacquet AY, Granier-Deferre C, Lecanuet JP. Maturation of fetal responses to music. *Dev Sci.* 2004;7(5):550-9.
- ²⁵⁹ Provasi J, Anderson DI, Barbu-Roth M. Rhythm perception, production, and synchronization during the perinatal period. *Front Psychol.* 2014; 5:1048.
- ²⁶⁰ Perani D, Saccuman MC, Scifo P, Spada D, Andreolli G, Rovelli R, Baldoli C, Koelsch S. Functional specializations for music processing in the human newborn brain. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(10):4758-63.
- ²⁶¹ Cirelli LK, Jurewicz ZB, Trehub SE. Effects of Maternal Singing Style on Mother-Infant Arousal and Behavior. *J Cogn Neurosci.* 2020;32(7):1213-1220.
- ²⁶² Standley JM. Music therapy for the neonate. *Newborn and Infant Nursing Rev.* 2001;1(4): 211-216.
- ²⁶³ Bieleninik Ł, Ghetti C, Gold C. Music Therapy for Preterm Infants and Their Parents: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2016;138(3):e20160971.
- ²⁶⁴ O'Toole A, Francis K, Pugsley L. Does music positively impact preterm infant outcomes? *Adv Neonatal Care.* 2017 17(3):192-202.
- ²⁶⁵ Filippa M, Devouche E, Arioni C, Imberty M, Gratier M. Live maternal speech and singing have beneficial effects on hospitalized preterm infants. *Acta Paediatr.* 2013 102(10):1017-1020.
- ²⁶⁶ Loewy J, Stewart K, Dassler AM, Telsey A, Homel P. The effects of music therapy on vital signs, feeding, and sleep in premature infants. *Pediatrics.* 2013;131(5):902-918.
- ²⁶⁷ Chorna OD, Slaughter JC, Wang L, Stark AR, Maitre NL. A pacifier-activated music player with mother's voice improves oral feeding in preterm infants. *Pediatrics.* 2014;133(3):462-8.

-
- ²⁶⁸ Yue W, Han X, Luo J, Zeng Z, Yang M. Effect of music therapy on preterm infants in neonatal intensive care unit: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Adv Nurs*. 2021;77(2):635-652.
- ²⁶⁹ Bieleninik Ł, Ghetti C, Gold C. Music Therapy for Preterm Infants and Their Parents: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2016;138(3):e20160971.
- ²⁷⁰ Stokes A, Agthe AG, El Metwally D. Music exposure and maturation of late preterm sleep-wake cycles: a randomised crossover trial. *Acta Paediatr*. 2018;107(4):582-586.
- ²⁷¹ Webb AR, Heller HT, Benson CB, Lahav A. Mother's voice and heartbeat sounds elicit auditory plasticity in the human brain before full gestation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(10):3152-7.
- ²⁷² Lordier L, Loukas S, Grouiller F, Vollenweider A, Vasung L, Meskaldij DE, Lejeune F, Pittet MP, Borradori-Tolsa C, Lazeyras F, Grandjean D, Van De Ville D, Hüppi PS. Music processing in preterm and full-term newborns: A psychophysiological interaction (PPI) approach in neonatal fMRI. *Neuroimage*. 2019; 185:857-864.
- ²⁷³ Dokkum NH, Kooi EMW, Berhane B, Ravensbergen AG, Hakvoort L, Jasche AC, Bos AF. Neonatal music therapy and cerebral oxygenation in extremely and very preterm infants: a Pilot study. *Music and Medicine*. 2021; 13(2).
- ²⁷⁴ DeCasper AJ, Fifer WP. Of human bonding: newborns prefer their mothers' voices. *Science*. 1980;208(4448):1174-6.
- ²⁷⁵ Moon C, Cooper RP, Fifer WP. Two-days-olds prefer their native language. *Infant Behav Dev*. 1993;16:495-500.
- ²⁷⁶ Loewy J. NICU music therapy: song of kin as critical lullaby in research and practice. *Ann N Y Acad Sci*. 2015 11337:178-185
- ²⁷⁷ Shoemark H, Hanson-Abromeit D, Stewart L. Constructing optimal experience for the hospitalized newborn through neuro-based music therapy. *Front Hum Neurosci* 2015 9:487.
- ²⁷⁸ Haslbeck FB, Bassler D. Clinical Practice Protocol of Creative Music Therapy for Preterm Infants and Their Parents in the Neonatal Intensive Care Unit. *J Vis Exp*. 2020;(155).
- ²⁷⁹ Satti R, Abid NU, Bottaro M, De Rui M, Garrido M, Raoufy MR, Montagnese S, Mani AR. The Application of the Extended Poincaré Plot in the Analysis of Physiological Variabilities. *Front Physiol*. 2019; 10:116.

-
- ²⁸⁰ Bayley N. Bayley Scales of Infant Development, 2nd edition. San Antonio: The Physiological Corporation, 1993.
- ²⁸¹ Welten M, de Kroon M, Renders CM, Steyerberg EW, Raat H, Twisk J Steyerberg EW, Raat H, Twisk JWR, Heymans MW. Repeatedly measured predictors: a comparison of methods for prediction modeling. *Diagn Progn Res.* 2018; 2:5.
- ²⁸² Meder U, Tarjanyi E, Kovacs K, Szakmar E, Cseko AJ, Hazay T, Belteki G, Szabo M, Jermendy A. Cerebral oxygenation in preterm infants during maternal singing combined with skin-to-skin care. *Pediatr Res.* 2021 Oct;90(4):809-814.
- ²⁸³ Meder U, Cseko AJ, Szakacs L, Balogh CD, Szakmar E, Andorka C, Kovacs K, Dobi M, Brandt FA, Szabo M, Szabo AJ, Jermendy A. Longitudinal Analysis of Amplitude-Integrated Electroencephalography for Outcome Prediction in Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *J Pediatr.* 2022 Jul;246:19-25.e5.
- ²⁸⁴ de Roever I, Bale G, Mitra S, Meek J, Robertson NJ, Tachtsidis I. Investigation of the Pattern of the Hemodynamic Response as Measured by Functional Near-Infrared Spectroscopy (fNIRS) Studies in Newborns, Less Than a Month Old: A Systematic Review. *Front Hum Neurosci.* 2018; 12:371.
- ²⁸⁵ Dix LM, van Bel F, Baerts W, Lemmers PM. Comparing near-infrared spectroscopy devices and their sensors for monitoring regional cerebral oxygen saturation in the neonate. *Pediatr Res.* 2013;74(5):557-63.
- ²⁸⁶ Hyttel-Sorensen S, Pellicer A, Alderliesten T, Austin T, van Bel F, Benders M, Claris O, Dempsey E, Franz AR, Fumagalli M, Glud C, Grevstad B, Hagmann C, Lemmers P, van Oeveren W, Pichler G, Plomgaard AM, Riera J, Sanchez L, Winkel P, Wolf M, Greisen G. Cerebral near infrared spectroscopy oximetry in extremely preterm infants: phase II randomised clinical trial. *BMJ.* 2015; 350:g7635.
- ²⁸⁷ Sakatani K, Chen S, Lichty W, Zuo H, Wang YP. Cerebral blood oxygenation changes induced by auditory stimulation in newborn infants measured by near infrared spectroscopy. *Early Hum Dev.* 1999;55(3):229-36.
- ²⁸⁸ Chiera M, Cerritelli F, Casini A, Barsotti N, Boschiero D, Cavigioli F, Corti CG, Manzotti A. Heart Rate Variability in the Perinatal Period: A Critical and Conceptual Review. *Front Neurosci.* 2020; 14:561186.

-
- ²⁸⁹ Dehaene-Lambertz G, Montavont A, Jobert A, Alliroi L, Dubois J, Hertz-Pannier L, Dehaene S. Language or music, mother or Mozart? Structural and environmental influences on infants' language networks. *Brain Lang.* 2010;114(2):53-65.
- ²⁹⁰ Arnon S, Diamant C, Bauer S, Regev R, Sirota G, Litmanovitz I. Maternal singing during kangaroo care led to autonomic stability in preterm infants and reduced maternal anxiety. *Acta Paediatr.* 2014;103(10):1039-44.
- ²⁹¹ Teckenberg-Jansson P, Huotilainen M, Pölkki T, Lipsanen J, Järvenpää AL. Rapid effects of neonatal music therapy combined with kangaroo care on prematurely-born infants. *Nordic Journal of Music Therapy* 2011;20(1):22-42
- ²⁹² York JR, Landers S, Kirby RS, Arbogast PG, Penn JS. Arterial oxygen fluctuation and retinopathy of prematurity in very-low-birth-weight infants. *J Perinatol* 2004;24(2):82-87.
- ²⁹³ Cardoso S, Silva MJ, Guimarães H. Autonomic nervous system in newborns: a review based on heart rate variability. *Childs Nerv Syst* 2017;33(7):1053-1063.
- ²⁹⁴ Bohanon FJ, Mrazek AA, Shabana MT, Mims S, Radhakrishnan GL, Kramer GC, Radhakrishnan RS. Heart rate variability analysis is more sensitive at identifying neonatal sepsis than conventional vital signs. *Am J Surg.* 2015;210(4):661-7.
- ²⁹⁵ Bahrack LE, McNew ME, Pruden SM, Castellanos I. Intersensory redundancy promotes infant detection of prosody in infant-directed speech. *J Exp Child Psychol.* 2019; 183:295-309.
- ²⁹⁶ Filippa M, Lordier L, De Almeida JS, Monaci MG, Adam-Darque A, Grandjean D, Kuhn P, Hüppi PS. Early vocal contact and music in the NICU: new insights into preventive interventions. *Pediatr Res.* 2020;87(2):249-264.
- ²⁹⁷ Hallberg B, Grossmann K, Bartocci M, Blennow M. The prognostic value of early aEEG in asphyxiated infants undergoing systemic hypothermia treatment. *Acta Paediatr.* 2010; 99(4):531-6.
- ²⁹⁸ Goeral K, Urlesberger B, Giordano V, Kasprian G, Wagner M, Schmidt L, Berger A, Klebermass-Schrehof K, Olischar M. Prediction of Outcome in Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy II: Role of Amplitude-Integrated Electroencephalography and Cerebral Oxygen Saturation Measured by Near-Infrared Spectroscopy. *Neonatology.* 2017;112(3):193-202.

-
- ²⁹⁹ Liu W, Yang Q, Wei H, Dong W, Fan Y, Hua Z. Prognostic Value of Clinical Tests in Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Treated With Therapeutic Hypothermia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol.* 2020; 11:133.
- ³⁰⁰ Ouwehand S, Smidt LCA, Dudink J, Benders MJNL, de Vries LS, Groenendaal F, van der Aa NE. Predictors of Outcomes in Hypoxic-Ischemic Encephalopathy following Hypothermia: A Meta-Analysis. *Neonatology.* 2020;117(4):411-427.
- ³⁰¹ Takenouchi T, Rubens EO, Yap VL, Ross G, Engel M, Perlman JM. Delayed onset of sleep-wake cycling with favorable outcome in hypothermic-treated neonates with encephalopathy. *J Pediatr.* 2011;159(2):232-7.
- ³⁰² Asztalos EV, Church PT, Riley P, Fajardo C, Shah PS; Canadian Neonatal Network and Canadian Neonatal Follow-up Network Investigators. Association between Primary Caregiver Education and Cognitive and Language Development of Preterm Neonates. *Am J Perinatol.* 2017;34(4):364-371.
- ³⁰³ Benavente-Fernández I, Synnes A, Grunau RE, Chau V, Ramraj C, Glass T, Cayam-Rand D, Siddiqi A, Miller SP. Association of Socioeconomic Status and Brain Injury with Neurodevelopmental Outcomes of Very Preterm Children. *JAMA Netw Open.* 2019; 2(5):e192914.

11. Saját publikációk jegyzéke

11.1. A doktori értekezés témájához kapcsolódó közlemények

Meder U, Tarjanyi E, Kovacs K, Szakmar E, Cseko AJ, Hazay T, Belteki G, Szabo M, Jermendy A. Cerebral oxygenation in preterm infants during maternal singing combined with skin-to-skin care. *Pediatr Res.* 2021 Oct;90(4):809-814.

IF: 3,953

Meder U, Cseko AJ, Szakacs L, Balogh CD, Szakmar E, Andorka C, Kovacs K, Dobi M, Brandt FA, Szabo M, Szabo AJ, Jermendy A. Longitudinal analysis of aEEG for outcome prediction in hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr.* 2022 Apr 14:S0022-3476(22)00327-4.

IF: 6,314 (2021)

11.2. A doktori értekezés témájához nem kapcsolódó közlemények

Szakmar E, Kovacs K, **Meder U**, Bokodi G, Andorka C, Lakatos A, Szabo AJ, Belteki G, Szabo M, Jermendy A. Neonatal encephalopathy therapy optimization for better neuroprotection with inhalation of CO₂: the HENRIC feasibility and safety trial. *Pediatr Res.* 2020 May;87(6):1025-1032.

IF: 3,756

Kovacs K, Szakmar E, **Meder U**, Szakacs L, Cseko A, Vatai B, Szabo AJ, McNamara PJ, Szabo M, Jermendy A. A Randomized Controlled Study of Low-Dose Hydrocortisone Versus Placebo in Dopamine-Treated Hypotensive Neonates Undergoing Hypothermia Treatment for Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *J Pediatr.* 2019 Aug;211:13-19.e3.

IF: 3,739

Szakmar E, Kovacs K, **Meder U**, Bokodi G, Szell A, Somogyvari Z, Szabo AJ, Szabo M, Jermendy A. Asphyxiated neonates who received active therapeutic hypothermia during transport had higher rates of hypocapnia than controls. *Acta Paediatr.* 2018 Nov;107(11):1902-1908.

IF: 2,265

Barta H, Jermendy A, Kolossvary M, Kozak LR, Lakatos A, **Meder U**, Szabo M, Rudas G. Prognostic value of early, conventional proton magnetic resonance spectroscopy in cooled asphyxiated infants. *BMC Pediatr.* 2018 Sep 15;18(1):302.

IF: 1,983

Kovacs K, Szakmar E, **Meder U**, Cseko A, Szabo AJ, Szabo M, Jermendy A. Serum cortisol levels in asphyxiated infants with hypotension. *Early Hum Dev.* 2018 May;120:40-45.

IF: 1,853

Bajnok A, Berta L, Orbán C, Veres G, Zádori D, Barta H, **Méder Ü**, Vécsei L, Tulassay T, Szabó M, Toldi G. Distinct cytokine patterns may regulate the severity of neonatal asphyxia-an observational study. *J Neuroinflammation.* 2017 Dec 12;14(1):244.

IF: 5,193

Szakmar E, Kovacs K, **Meder U**, Nagy A, Szell A, Bundzsity B, Somogyvari Z, Szabo AJ, Szabo M, Jermendy A. Feasibility and Safety of Controlled Active Hypothermia Treatment During Transport in Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Pediatr Crit Care Med.* 2017 Dec;18(12):1159-1165.

IF: 3,092

Kovács K, Szakmár E, **Méder Ü**, Kolossváry M, Bagyura Z, Lamboy L, Élő Z, Szabó A, Szabó M, Jermendy Á. Terápiás hypothermia alkalmazása az asphyxiás újszülöttek kezelésében – egy hazai neonatológiai centrum eredményei [Hypothermia treatment in asphyxiated neonates - a single center experience in Hungary]. *Orv Hetil.* 2017 Mar;158(9):331-339.

IF: 0,322

Méder Ü, Bokodi G, Balogh L, Körner A, Szabó M, Pruhova S, Szabó AJ. Severe Hyperinsulinemic Hypoglycemia in a Neonate: Response to Sirolimus Therapy. *Pediatrics*. 2015 Nov;136(5):e1369-72.

IF: 5,196

Kemény V, **Méder Ü**, Babosa M, Kontor E, Hajmássy Z, Schaff Z. Gyermekkori májtumor Magyarországon: két rendhagyó klinikai eset [Childhood liver tumor in Hungary: two interesting clinical cases]. *Magy Onkol*. 2000 Dec 1;44(4):271-274.

Rudas G, Varga E, **Méder U**, Pataki M, Taylor GA. Changes in echogenicity of spinal subarachnoid space associated with intracranial hemorrhage: new observations. *Pediatr Radiol*. 2000 Nov;30(11):739-42.

IF: 0,875

Rudas G, Almássy Z, Papp B, Varga E, **Méder U**, Taylor GA. Echodense spinal subarachnoid space in neonates with progressive ventricular dilatation: a marker of noncommunicating hydrocephalus. *AJR Am J Roentgenol*. 1998 Oct;171(4):1119-21.

IF: 2,179

12. Köszönetnyilvánítás

Szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Dr. Jermendy Ágnesnek, aki megtanított kutatóként gondolkodni és tanácsaival, iránymutatásával mindvégig segítette munkámat.

Köszönettel tartozom Dr. Szabó Miklós professzor úrnak, aki az I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika PIC osztályának, illetve a Neonatológiai Tanszéki Csoport vezetőjeként segített megtalálni az egyensúlyt a klinikai és a tudományos munka között.

Köszönetet mondok Dr. Szabó Attila professzor úrnak, az I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika igazgatójának, a Semmelweis Egyetem rektorhelyettesének, hogy lehetővé tette és mindvégig támogatta a PhD munkámat.

Hálával tartozom Dr. Rudas Gábornak, aki TDK hallgató koromban megszerettette velem a neonatológiát, a kutatást és szakmai támogatásával nagy mértékben segítette pályafutásomat.

Nagyon köszönöm Hazay Tímea és Hazay Annamária segítségét a zeneterápia elveinek a kidolgozásában és a megvalósításában.

Hálával tartozom továbbá a PIC osztály összes dolgozójának a sok segítségért és megértésért, hogy lehetővé tették a méréseket az osztályon és barátként segítették a munkámat.

Köszönetet szeretnék mondani TDK hallgatóimnak (Élő Zsuzsanna, Sándor Eszter, Mózes Enikő, Tarjányi Eszter, Balogh Dóra Csenge, Horváth Éva, Hegyi Barna), hogy lelkesedésükkel mindig motiváltak és erőt adtak a folytatáshoz. Köszönöm PhD hallgatótársaimnak (Kovács Kata, Szakmár Enikő, Barta Hajnalka, Balog Vera, Trinh Sarolta), akik irányt mutattak, mindenben segítettek és bíztattak.

Hálásan köszönöm családom megértő támogatását és türelmét, mely nélkül ez a munka nem valósulhatott volna meg. Külön köszönet szüleimnek, akik egész életemben mellettem álltak, segítettek céljaim elérését és szárnyakat adtak, hogy megvalósíthassam álmaimat. Hálával gondolok nagyszüleimre, akik megmutatták a világ szépségét és példájukon keresztül megtanulhattam, hogy a kitartó munka meghozza jutalmát. Köszönöm gyermekeimnek, Benedeknek, Hangának, Emesének és Villőnek a boldogságot amivel minden nap megajándékoznak. Csodálom ezt a hatalmas energiát és lelkesedést amivel megvalósítják álmaikat.

Végül örök hálám férjemnek! Mert megmutatod, hogy mindig süt a nap :)
Nincsenek szavak amivel ki tudnám fejezni köszönetemet MINDENÉRT!