

# Perinatalis stroke: vizsgálati irányelv

Vojcek Eszter dr.<sup>1</sup> ■ Seri István dr.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

<sup>2</sup>USC Keck School of Medicine, Los Angeles, CA, USA

A perinatalis stroke egy heterogén neurológiai szindróma, mely agyi érsérülés következtében alakul ki, és hosszú távon általában krónikus neurológiai kimenetellel jár. Az akut stroke-ok közé a perinatalis artériás ischaemiás stroke, a sinusthrombosis és a perinatalis vérzéses stroke tartozik. A később, általában 4–8 hónapos kor között motoros aszimmetriát okozó kórképeket feltételezeten perinatalis eredetű stroke-nak nevezzük. A mágneses rezonanciás (MR) képalkotás széles körű használatával az elmúlt években egyre gyakrabban diagnosztizálnak bizonyítottan perinatalis stroke-ot. Az újabb adatok szerint a perinatalis stroke incidenciája 1 körül van 1100 élveszületésből (1/1100). Bár a stroke-os újszülöttek 40%-a később tünetmentesen fejlődik, a többiek hosszú távú neurológiai kimenetele kóros, és a károsodás spektrumához cerebralepisz, epilepszia, kognitív károsodás, magatartászavar, beszédzavar és/vagy valamilyen érzékszervi károsodás tartozik. Az utóbbi időben több tanulmány vizsgálta a rizikó tényezőket, az MR-képek és a kimenetel összefüggését. A jelen összefoglaló közleményben a perinatalis stroke epidemiológiáját, tüneteit, kivizsgálását, kezelését és kimenetelét, valamint a képalkotás formáit részletezzük. Az akut perinatalis stroke vizsgálatának menetéről és terápiájáról irányelvet készítettünk.

Orv Hetil. 2022; 163(24): 952–960.

**Kulcsszavak:** perinatalis stroke, artériás ischaemiás stroke, sinusthrombosis, vérzéses stroke, fejlődésneurológiai kimenetel

## Perinatal stroke: management guideline

Perinatal stroke encompasses a heterogeneous group of neurological syndromes due to cerebrovascular diseases, leading to chronic neurological sequelae in most of the cases. Based on pathophysiology, strokes are classified as perinatal arterial ischemic stroke, cerebral sinovenous thrombosis and perinatal haemorrhagic stroke. If not recognized in the neonatal period, the condition usually presents with focal asymmetry between 4–8 months of age and is referred to as presumed perinatal stroke. Nowadays, the increased utilization of magnetic resonance (MR) imaging has resulted in the establishment of an earlier and more accurate diagnosis. The overall incidence of perinatal stroke is ~1 in 1100 live births. Even though neonates with stroke develop normally in 40% of the cases, most patients develop long-term neurological sequelae presenting as cerebral palsy, epilepsy, cognitive impairment, behavioural problems, language delay, visual field defect, hearing loss or a combination of these symptoms. To better understand the condition and predict the outcome, several studies have analysed the associations among risk factors, MR findings and outcome. In this review, we summarize the epidemiology, the imaging modalities, the clinical presentation, and the recommended management strategies as well as the available data on long-term neurodevelopmental outcome. We have also included our proposed management guideline on the diagnosis and management strategies of acute perinatal stroke.

**Keywords:** perinatal stroke, arterial ischaemic stroke, sinus thrombosis, haemorrhagic stroke, neurodevelopmental outcome

Vojcek E, Seri I. [Perinatal stroke: management guideline]. Orv Hetil. 2022; 163(24): 952–960.

(Beérkezett: 2022. január 9.; elfogadva: 2022. február 10.)

### Rövidítések

ADC = (apparent diffusion coefficient) látszólagos diffúziós koefficiens; CIMT = (constraint-induced movement therapy) korlátozással indukált mozgásterápia; COVID-19 = (coronavirus disease 2019) koronavírus-betegség 2019; CT = (computed tomography) komputertomográfia; DSGM = Dévény speciális manuális technika-gimnasztika módszer; DWI =

(diffusion-weighted imaging) diffúziósúlyozott képalkotás; EEG = elektroencefalográfia; GMFCS = (Gross Motor Function Classification System) a betegek alapbetegségének súlyosságát leíró rendszer; HRG = hidroterápiás rehabilitációs gimnasztika; MR = mágneses rezonancia; rTMS = repetitív transcranialis mágneses stimuláció; SWI = szuszceptibilitássúlyozott képalkotás; TSMT = tervezett szenzomotoros tréning

A perinatalis stroke olyan akut neurológiai szindróma, mely a 20. gestációs hét és a megszületést követő 28. nap között bekövetkező agyi érsérülés következtében általában krónikus állapotot idéz elő [1]. A klinikai tünetek, a képalkotó vizsgálati eredmények és a diagnózis felállításának ideje alapján a kórképnek több változatát különítjük el. A *magzati korban* bekövetkezett stroke-on a megszületés előtt bekövetkező agykárosodáshoz vezető eseményt értjük. Az *újszülöttkori stroke* a megszületés és az élet első 28. napja között kerül diagnosztizálásra. A *feltételezetten perinatalis eredetű stroke* egy klinikailag eseménytelen neonatológiai időszakot követően, általában 4–8 hónapos kor között jelentkező, fokális neurológiai tünetekkel járó kórállapot, melyben a képalkotó vizsgálatok egyértelműen igazolják a korábban kialakult stroke agykárosodást okozó következményeit [2].

A kialakulás patomechanizmusa alapján az akut stroke-ok közé a perinatalis artériás ischaemiás stroke, a sinus thrombosis és a perinatalis vérzéses stroke tartozik (1. ábra) [3]. A feltételezetten perinatalis eredetű stroke-okon a feltételezetten perinatalis eredetű artériás ischaemiás stroke-ot, a periventricularis vénás sérülést és a feltételezetten perinatalis eredetű vérzéses stroke-ot értjük [3].

Nem tartozik a stroke-ok közé a Kern-icterus, az encephalitis, a mitokondriális betegségek, a posterior reverzibilis encephalopathia, a tumorok, a bántalmazásból adódó koponyaűri vérzések és a súlyos hypoglykaemia következtében kialakult infarktuszok [2]. Kizárandó továbbá az asphyxia vagy a szisztémás hypotensio következtében kialakult határzóna-sérülések, valamint a koraszülöttek kétoldali periventricularis károsodása. A vérzéses stroke-októl elkülönítendő az epiduralis, a subduralis és az agyi parenchymára nem áttérjedő intraventricularis vérzés, amelyet szintén nem sorolunk a stroke-ok közé [2].

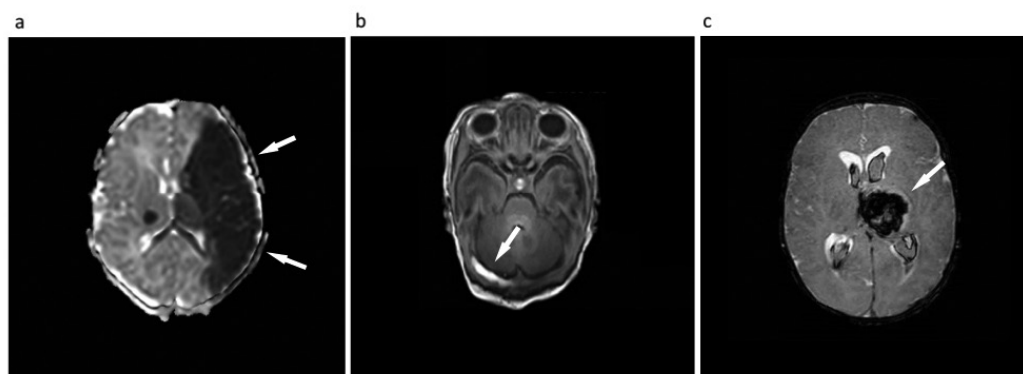
A legújabb kutatások a perinatalis stroke prevalenciáját az érett újszülöttekben 1100 élve születésből 1 esetre

becsülik (1/1100) [4]. Az akut stroke-ok közül az érett újszülöttekben a leggyakoribb az artériás ischaemiás stroke (1/3000), melyet a perinatalis vérzéses stroke (1/6000) és a sinus thrombosis (1/9100) követ [4]. A stroke kialakulásának rizikója újszülöttkorban 17-szer nagyobb, mint bármikor máskor a gyermekkorban, és ezen belül is a szülést megelőző 2 vagy az azt követő 1 napon a rizikó 34-szeresre emelkedik [5]. A szülés idején a magzati koagulációs profil a prothromboticus irányba tolódik el, ami feltehetően egy evolúciós adaptáció arra, hogy a vérzések kialakulásának rizikója kisebb legyen ebben az időszakban [5]. A betegség valódi gyakorisága azonban valószínűleg még ennél is nagyobb, mivel a mágneses rezonanciás (MR) képalkotás sok neonatológiai centrumban még a mai napig sem érhető el rutinszerűen.

### Klinikai tünetek

Érett újszülöttekben az *artériás ischaemiás stroke* leggyakoribb tünete – tipikusan 12–72 órával a megszületést követően – a fokális vagy generalizált görcs (70–90%) [6]. A differenciáldiagnózist nehezíti, hogy az élet első óráiban fellépő görcsroham gyakran más etiológiájú betegség (például hypoxiás ischaemiás encephalopathia, perinatalis infekció) tünete is lehet. A görcsök többsége stroke esetében azonban fokális [6]. A diffúz neurológiai tünetek – mint például a tudatzavar (39%) vagy az abnormalis tónus (38%) – azonban szintén nem ritkák [7]. Légzészavar (26%) és táplálási zavar (24%) előfordulhat, és érzékszavarral is találkozhatunk, ha a parietalis vagy az occipitalis lebeny érintett [7]. Érdekeség, hogy tanulmányunk alapján a hypoglykaemia is jóval gyakoribb stroke esetén (25%), mint azt a neonatológiai betegpopuláció körében egyébként látni lehet [8].

A *sinus thrombosis* esetén fokális vagy generalizált görcsroham 70%-ban fordul elő [9]. A diffúz neurológiai tünetek (tudatzavar vagy ingerlékenység) a második



1. ábra

Acut stroke-ok megjelenése MR-képalkotóval, ahol a stroke-ok pontos lokalizációját nyíllal jelöltük. a) Apparens diffúziós koefficiens (ADC-) térkép, ahol bal oldalon az a. cerebri media főága területének stroke-ja, valamint jobb oldalon a thalamus stroke-ja (a. cerebri posterior látja el) látható. b) Jobb sinus transversus thrombosis T2\*-súlyozott MR-felvételen. c) Perinatalis vérzéses stroke a bal thalamus és basalis ganglionok területén gradiensechó-MR-felvételen

MR = mágneses rezonancia

leggyakrabban előforduló szimptomák (58%) [9]. Végül, hemiparesis vagy agyidegbénulás az esetek egyharmadában látható [9].

*Perinatalis vérzéses stroke-ban* egyes szerzők az encephalopathiát (83%) [3], míg mások a görcsöt [10] írták le vezető tünetként. Nem ritka azonban a hypotonia (42%) vagy a légzészavar sem, mely az első életnapokon jelentkezik [3].

*A feltételezeten perinatalis korban keletkezett stroke-ok* eseménytelen neonatológiai időszakot követően tipikusan 4–8 hónapos kor között fokális neurológiai tünettől, például kézhasználati aszimmetriával jelentkeznek, és a képkötőn egy krónikus, feltételezeten perinatalis eredetű stroke képe látszik [11]. A leggyakoribb prezentáció a korai hemiparesis. Ritkábban – iskoláskorban – tanulási zavarok, kognitív tünetek, látótérkiesés vagy más fokális tünetek jelentkezhetnek, esetenként még epilepszia is [11].

Koraszülöttek esetén a stroke gyakran tünetmentes, és csak rutin-koponyaultrahang kapcsán merül fel a gyanúja [6]. A szimptomatikus stroke-os koraszülötteknél a leggyakoribb tünet a légzészavar (83%), ritkábban görcs (30%), etetési nehézség (26%) vagy tónuszavar (22%) jelentkezhet [12]. Figyelmesnek kell lennünk, hogy ebben a betegpopulációban is gondoljunk a stroke lehetőségére, hiszen a tünetek nagy része koraszülöttséggel járó és jóval gyakrabban előforduló kórképekkel is magyarázható lenne.

## Képkötő vizsgálatok

A tünetes érett újszülötteknél vagy a koraszülöttek rutin-szűrővizsgálatának részeként gyakran az ultrahang az első képkötési mód. Az első 3 postnatalis napon az ultrahangvizsgálat szenzitivitása közel 70%-os, mely a 4. és a 10. nap között közel 90%-ra emelkedik [13]. A posterior fossát, a perifériás kisebb stroke-okat, illetve a mélyen fekvő vénás thrombusokat azonban nem diagnosztizálja biztonsággal [14]. Amennyiben a stroke keletkezését követő 24 órán belül vizsgáljuk, a Doppler-flowmetria csökkent áramlást és pulzatilitást mutathat az érintett artériában [14].

Komputertomográfia (CT) használata nem javasolt az újszülöttkori stroke diagnosztizálására, egyrészt a magas sugárdózis miatt, másrészt mivel a CT-vel csupán a vérzéses stroke diagnosztizálható biztonsággal, és a kisebb stroke-ok vagy a hátsó fossa infarktusi már kevésbé [14].

A fentiek miatt a diagnózis felállításához és a stroke kiterjedésének pontos megítéléséhez MR-képkötő használata szükséges. Elsőként ajánlott a diffúziósúlyozott képkötés (DWI), a látszólagos diffúziós koefficiens (ADC), a szuszceptibilitássúlyozott képkötés (SWI) és/vagy a gradiens echó [14]. A DWI a korai infarktusból a tünetek megjelenése után 2 nappal kimutatja a citotoxikus vizenyőt, de 5 nappal a tünetek megjelenése után érzékenysége már csökken. Az 1. héten a konvenci-

onális T2-súlyozott képek nagy jelintenzitást mutatnak az érintett szürke- és fehérállományban. 1 hetes és 1 hónapos kor között a kéreg szürkeállományának jelintenzitása válik magassá a T1-súlyozott és alacsonnyá a T2-súlyozott képeken [6]. 1 hónapos és 2 hónapos kor között az infarktusból terület szövethiánnyá, azaz cystává alakul. Amennyiben szükséges, a felvételek MR-spektroszkópiával kiegészíthetők. A koponya-MR-angiográfia a hypoplasziás és elzáródott ereket vizualizálja [15].

Az MR alkalmazása nemcsak a diagnózis felállításában elengedhetetlen, de a prognózis szempontjából is rendkívül fontos. Például az arteria (a.) cerebri media főága ellátási területének stroke-ja 100%-ban kóros kimenetellel jár, hiszen ezen esetekben cerebrálparesis 100%-ban, kognitív károsodás és beszédzavar körülbelül 60-60%-ban alakult ki [16]. Magyarországi populációs szintű kohorszvizsgálatunkban mi is igazoltuk, hogy az a. cerebri media főága területének stroke-ja az esetek 93%-ában patológiás kimenetellel járt, és különösképpen a későbbi cerebrálparesis kialakulásának rizikóját emeli meg [8]. A többszörös stroke ugyanakkor független prediktora a későbbi epilepsziának és magatartászavarnak [8, 16]. Egyes irodalmi hivatkozások szerint összefüggés található a corticospinalis pályának és a capsula interna hátsó szárának az érintettsége esetén, ami cerebrálparesis kialakulásával társul [8, 17]. Más adatok szerint a capsula interna hátsó szárának, a basalis ganglionoknak és a kéregállományban az együttes érintettsége szükséges a cerebrálparesis kialakulásához [18]. Saját vizsgálatunkban a capsula interna hátsó szárának érintettségkor csupán az esetek egyharmadában találtunk cerebrálparesist, 25%-ban finommotoros károsodást és 40%-ban normálkimenetelt [8]. A kedvezőbb kimenetelt az újszülöttkori idegrendszer magas fokú plaszticitásával lehet magyarázni, illetve azzal a ténnyel, hogy a corticospinalis rostok legnagyobb része a capsula interna hátsó szárának középső harmadában fut, ezért ennek a területnek a károsodása emeli szignifikánsan a cerebrálparesis kialakulásának rizikóját [8, 16]. Ugyanakkor a capsula interna hátsó szárának többi része csupán finommotoros károsodást vagy normális motoros fejlődést idézett elő [8, 16]. Ezeknél a gyerekeknél különösen fontos a mozgásfejlés és a későbbi optimális motoros fejlődés érdekében. A stroke lokalizációja mellett a teljes agytérfogat érintettsége is meghatározó ebből a szempontból. Például a pedASPECT-vizsgálat szerint az agyterület legalább 8%-os károsodása már szignifikáns összefüggést mutat a cerebrálparesis, az epilepszia és a kognitív károsodás kialakulásával [19].

A legtöbb artériás ischaemiás stroke egyoldali, s leginkább a bal oldali a. cerebri media főága érintett. Az érett újszülöttek és a késői koraszülöttek (32–36. gestatiós hét) esetében inkább a corticalis ágak érintettsége jellemző, míg a 32. gestatiós hét előtt született koraszülöttekben a lenticulostrialis ágak érintettsége gyakoribb [6].

Vérzéses stroke esetén nem találtunk különbséget a frontális, temporalis, parietalis és occipitalis lebenyek

érintettségének gyakorisága között [10]. Magyarországi populációs szintű vizsgálatainkkal azt találtuk, hogy a parietalis lebeny vérzéses stroke-ja a későbbi cerebrálparesis és kognitív károsodás rizikóját, míg a basalis ganglionok és/vagy thalamus érintettsége az epilepszia kialakulásának rizikóját emeli meg [10]. A többszörös vérzéses stroke-nak rossz prognózisa van, hiszen a cerebrálparesis, az epilepszia és a ventriculoperitonealis sönt beültetésének rizikóját is megemeli [10]. Érdekesség azonban, hogy a frontális vérzéses stroke-ok esetén kevesebb arányban találtunk rossz kimenetelt: vizsgálatunkban ezen gyermeknél egy esetben sem alakult ki később cerebrálparesis, epilepszia vagy kognitív károsodás, és kiemelendő, hogy ezen gyermekek kétharmada már iskoláskorú volt az utolsó fejlődésneurológiai vizsgálat idején [10].

A sinusthrombosis a leggyakrabban a sinus transversust érinti [20]. Az esetek egynegyedében azonban többszörös sinoidális érintettséggel jár, gátolva a teljes agyi vénás keringést, ami megmagyarázza a különösen kedvezőtlen kimenetelt [20].

### Kivizsgálás

A lehetséges anyai, újszülöttkori és kevert rizikótényezők az 1. táblázatban foglaltuk össze [3, 6].

A kivizsgálás részét képezi a görcsökkel járó veleszületett anyagcsere-betegségeknek, a hypoglykaemiának, a sav-bázis eltéréseknek, valamint az elektrolitzavarok-

1. táblázat | Lehetséges anyai, újszülöttkori és kevert rizikótényezők

| Anyai rizikótényezők a terhesség alatt    |
|---|
| Primiparitás                              |
| Sürgősségi császármetszés                 |
| Meconiumos magzatvíz                      |
| Elhúzódó kitolás                          |
| Prothromboticus állapot a terhesség alatt |
| Autoimmun betegség                        |
| Fertőzés                                  |
| Magzati/Újszülöttkori rizikótényezők      |
| Resuscitatio                              |
| A magzati szívhang abnormalitása          |
| 5 perces Apgar-értékek 7>                 |
| Intrauterin növekedési visszamaradottság  |
| Congenitalis szívbetegség                 |
| Öröklött thrombophiliák                   |
| Fertőzés                                  |
| Kevert tényezők                           |
| Férfinem                                  |
| Fekete bőrű emberek                       |

nak a kizárása. Szakirodalmi adatok alapján az infekció is fokozhatja a perinatalis stroke kialakulásának rizikóját, az infekció ugyanis fokozza a prothromboticus tendenciát, mivel károsodik a protein-C és az antitrombin-III, míg az endothelialis sérülés és a gyulladáscsökkentő citokinek felszabadulása révén csökken a trombomodulin mennyisége, és nő a szöveti faktor aránya [5]. Ezért amennyiben egyidejűleg infekció áll fenn, annak hatásos kezelése elengedhetetlen, különös tekintettel arra, hogy vizsgálataink szerint a fertőzés és a perinatalis stroke együttes előfordulása kedvezőtlen kimenetellel jár [8].

Az irodalom nem egységes a prothromboticus mutációk genetikai szűrésének vonatkozásában, melyet legalább 3 hónappal a stroke lezajlását követően végzünk. Egy populációs szintű prospektív vizsgálat minimális összefüggést talált a perinatalis stroke és a prothromboticus mutációk között, ezért nem javasolják rutinszerűen a kiterjesztett véralvadási vizsgálatok elvégzését [21]. Arra azonban nem terjedt ki a vizsgálat, hogy sinusthrombosis vagy veleszületett szívbetegség esetén a prothromboticus mutációk növelhetik-e a stroke kialakulásának valószínűségét [21]. Ezzel szemben más vizsgálatok emelkedett thrombophiliazikót találtak stroke-os újszülöttekben [22]. A thrombophilapanel elvégzése azokban az esetekben mindenképp javasolt, amelyeknél a családban előfordult patológiás thrombosis, vagy ismétlődött a perinatalis stroke.

A placenta vizsgálatok stroke-os újszülötteknél magasabb arányban találtak chorioamnionitist, placentaris infarktuszokat és/vagy vasculopathiát. A leggyakoribb placentaris vasculopathiák a placentaris thromboinflammatoricus eltérések, melyek leginkább a magzati oldalon alakulnak ki („fetal vascular malperfusion”) [5, 23]. Ésszerű lenne ezért az érintett betegek esetében a méhlepény rutinszerű vizsgálata. Ennek gyakorlati megvalósítását nehezíti, hogy a perinatalis stroke tipikusan csak 12–72 órával a megszületést követően ad tünetet, és ekkor a méhlepény már gyakran nem vizsgálható.

A veleszületett szívbetegségek, különösen a komplex veleszületett szívbetegségek növelik a stroke kialakulásának kockázatát. Ebben a betegpopulációban a stroke 10–29%-ban fordult elő [24]. A szívbeteg újszülöttek stroke-ját a jobb-bal sönt, az intervenciók magas száma és a gyakoribb cardioemboliás események előfordulása magyarázza [24]. Érthető, hogy a szívbeteg újszülöttek körében a stroke gyakran mutatja az ún. „cardioemboliás stroke mintázatot”: a stroke többszörös, bilaterális, és az elülső és a hátsó keringés egyaránt érintett [24]. Az ischaemiás stroke vérzéses transzformációja szintén gyakori a szívbeteg stroke-os újszülöttekben [23]. Mutációk a *NOTCH3*-génben a patológiás kisérképződés révén a nyitott ductus arteriosuson keresztül növelhetik az ischaemiás stroke kialakulásának kockázatát [25]. E betegpopuláció körültekintőbb vizsgálatának gyakorlati jelentőségét az adja, hogy a szívbeteg gyermekek körében a motoros és a globális elmaradás gyakrabban fordul elő, és a műtéti eljárások, a bypassműtétek és az intenzív te-

rápia fejlődése következtében egyre több gyerek nő fel kritikus szívbetegséggel [26]. Am a szívbeteg, stroke-os újszülöttek körében a mortalitás magas (33%) maradt [26].

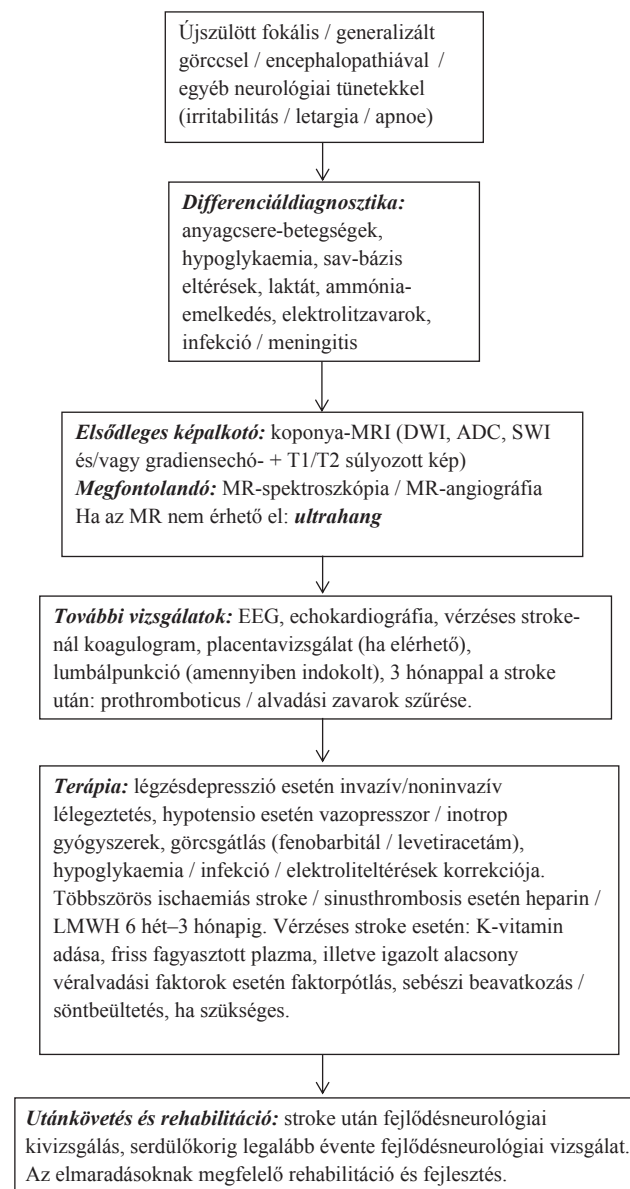
A klinikai tapasztalat és az irodalom adatai alapján az elektroencefalográfia (EEG) prognosztikai szerepet is játszik. Egy kis esetszámú vizsgálatot tartalmazó cikkben a kóros háttéraktivitást mutató újszülötteknél cerebrale paresis nagyobb arányban alakult ki később [27]. Mások az elhúzódó és visszatérő görcsök esetén találták magasabbnak az epilepszia kialakulásának rizikóját [28]. Vizsgálatainkban mi is azt találtuk, hogy mind az artériás ischaemiás stroke, mind a vérzéses stroke esetén az első klinikai felvételnél jelentkező görcs hosszú távon az epilepszia kialakulásának rizikóját növelte meg [8, 10]. A legújabb kutatás szerint az ipsilateralis oldal amplitúdóintegrált EEG-jelének lassabb normalizálódása és egyidejűleg, az agyféltekék közötti magasabb regionális cerebrale oxigénszaturáció-különbség egy további rizikótényező a későbbi kognitív károsodás kialakulására [29].

Az akut perinatalis stroke észleléséről, diagnózisáról, kivizsgálásának menetéről és terápiájáról irányelvet készítettünk, melyet a 2. ábrán foglaltunk össze [30]. Az irányelvet javasoljuk minden esetben egyedi elbírálás alapján alkalmazni, az adott beteg körülményeihez és tüneteikhez igazítani.

## Kezelés

Az akut kezelés legfontosabb célja a vitális paraméterek stabilizálása. Légzésdepresszió esetén invazív vagy non-invazív lélegeztetés, hypotensio esetén vazopresszor-inotrop gyógyszerek alkalmazása szükséges. A legjobb késői kimenetelhez elengedhetetlen a görcsök prompt kezelése, különös tekintettel arra, hogy a visszatérő, kezeltlen görcsök gátolják az agyi plaszticitást [31]. Elsőként a fenobarbitál vagy a levetiracetám javasolt. A görcsök jelentős része szubklinikai görcs, és mivel nem ritka a szubklinikai status epilepticus kialakulása stroke esetén, javasolt az EEG vagy – praktikussága miatt – az amplitúdóintegrált EEG alkalmazása. Ugyanakkor, mivel a legtöbb betegben a görcsök néhány nap alatt oldódnak, az antiepileptikumok korai, már hazaadás előtti abbahagyása javasolt [32]. Tekintettel arra, hogy a hypoglykaemia, az infekció vagy az elektroliteltérések a stroke kimenetelét kedvezőtlenül befolyásolják, ezen eltéréseket minél korábban szükséges rendezni [8]. Végül, gondolni kell a görcsrel járó anyagcsere-betegségek lehetőségére is.

Újszülötteknél és kisdedkorban, kétéves korig, kontraindikált a thrombolysis. Többszörös thrombophilia vagy multiplex agyi vagy szisztémás embolus esetén artériás ischaemiás stroke-os újszülötteknél heparin- vagy kis molekulású heparinos kezelés indikált [33]. Sinus-thrombosis esetén, amennyiben nincs egyidejű vérzés, heparin vagy kis molekulású heparin adható 6 hétig. Mivel a betegek 90%-ában 3 hónappal a terápia megkez-



2. ábra

Kivizsgálási irányelv az akut perinatalis stroke-hoz

ADC = látszólagos diffúziós koefficiens; DWI = diffúziósúlyozott képkeltés; EEG = elektroencefalográfia; LMWH = kis molekulású heparin; MRI = mágnesesrezonancia-képkeltés; SWI = szuszeptibilitássúlyozott képkeltés

dése után komplett rekanalizációt észleltek [34], a kezelés időtartamát szükség esetén 3 hónapra is ki lehet terjeszteni. Nagy kiterjedésű vérzéses stroke esetén sürgős esetben sebészi beavatkozás, később, posthaemorrhagiás hydrocephalus kialakulása esetén, söntbeültetés jöhet szóba. Az akut terápia eszköztára limitált: K-vitaminadás ismétlése, friss fagyasztott plazma, illetve igazolt alacsony véralvadási faktorok esetén faktorpótlás indikált [35].

Más újszülöttkori idegrendszeri károsodással járó betegségekhez hasonlóan a stroke-nál is felmerül az eritropoietin lehetséges neuroprotektív szerepe. Nemcsak az ischaemia okozta sejthalál megelőzésében, de az angio-

genesis és a neurogenesis fokozásában is szerepet játszik az eritropoietin [36]. Továbbá, mint több más, nagyobb szöveti károsodással járó körképben, érdeklődés kíséri a mesenchymalis őssejt-transzplantáció alkalmazását perinatalis stroke-ban [37].

Nem lehet eléggé hangsúlyozni a neurorehabilitáció szerepét perinatalis stroke-ban. Magyarországon idegrendszeri sérülés esetén alkalmazott a „Katona-féle neurorehabilitációs tréning”, mely a korai csecsemőkori reflexek gyakoroltatásával az agy plaszticitására épül [38]. A gyakorlatot a család megtanulhatja és otthonában elvégezheti, ezáltal nemcsak az idegrendszeri fejlődés, hanem a szülők és a gyermek közti kapcsolat is erősödhet. A korai komplex fejlesztés során a szülők több szakemberrel (gyógyterapeuta, gyógytornással, pszichológussal) konzultálva dolgozzák ki a fejlesztési és terápiás programot. A „Dévény speciális manuális technika-gimnasztika módszer” (DSGM) a mozgásrehabilitáció egy másik eszköze. Emellett számos módszer létezik, ilyen például a „Bobath-módszer” [39], a „Vojta-féle terápia” [40], a „tervezett szenzomotoros tréning (TSMT)” [41] vagy a „hidroterápiás rehabilitációs gimnasztika (HRG)” [42], a teljesség igénye nélkül említve. Ezen módszerek hatásosságának objektív megállapítása újabb vizsgálatokat igényel. A megfelelő módszer kiválasztását mindenképpen fejlődésneurológiai vizsgálat alapján kell eldönteni. Egyre több adat utal arra, hogy az ingergazdag környezet segítheti a fehérállomány regenerálódását perinatalis sérülés után. Az optimális eredmény érdekében magasabb szocializációs ingerekre, több fizikai aktivitásra és a környezet kognitív ingereinek növelésére van szükség [43]. Az objektív állapotfelmérés az életkornak megfelelő, nemzetközileg elfogadott fejlődésneurológiai tesztekkel lehetséges. Ezen túl tanácsos szemészeti, audiológiai vizsgálatokkal, illetve egyes esetekben logopédiai vagy gyermekpszichológiai vizsgálatokkal kiegészíteni a felmérést. Az utánkövetést legalább évente, serdülőkorig javasolja a szakirodalom. Ennek oka az, hogy egyes neurológiai eltérések, például a finommotoros károsodás, a beszédzavar vagy a magatartászavar csak egy bizonyos életkor után jelentkeznek, és még a csecsemőkori jó fejlődést mutató kisdedek is „belenőhetnek” a fejlesztésre szoruló hiányosságokba akkor, amikor bizonyos fejlődési stádiumokat elérnek [6].

A rehabilitáció időszakában a repetitív transcranialis mágneses stimuláció (rTMS) alkalmazása biztonságosnak és kivitelezhetőnek bizonyult randomizált, kontrollált vizsgálatokban, és javította a kéz motoros funkcióját [44]. Másik lehetőség a „constraint-induced movement therapy” (CIMT), amelynek az egészséges végtag mozgását visszafogják annak érdekében, hogy a pareticus végtag mozgását elősegítsék. A két módszer ötvöztetését vizsgálták a PLASTIC CHAMPS vizsgálatban, ahol biztonságosnak és jól tolerálhatónak bizonyultak a beavatkozások. A két módszer együttes alkalmazása jelentősen növeli a javulás mértékét a kéz motoros funkciójában [45].

A napjainkban zajló COVID-19-pandémia kérdéseket vet fel a várandósság alatti megbetegedéssel kapcsolatban a perinatalis stroke vonatkozásában is. Bár a COVID-19 vertikális transzmissziója igen ritka, anyai megfertőződés esetén a krónikus gyulladás esetleges hatásai a magzat fejlődésére és annak hosszú távú kimenetelére még további kutatásokat tesznek szükségessé. Biztató azonban, hogy az újszülöttekben a COVID-19-fertőzés kevésbé súlyos lefutású. Stroke-ot még egy esetben sem írt le a szakirodalom, és az egyéb neurológiai megbetegedések, illetve tünetek – úgymint hypotonia, encephalopathia és görcsök – is igen ritkák [46]. Ugyanakkor az egészségügyi ellátórendszernek a pandémia miatt jelentősen beszűkült kapacitása nehezítheti a rászoruló újszülöttek rehabilitációját. Ezért is fontos annak hangsúlyozása, hogy a perinatalis stroke-kal diagnosztizált újszülötteket folyamatos aktív fejlesztésben szükséges részesíteni a lehető legjobb fejlődésneurológiai kimenetel érdekében. A szükséges fejlesztés egy részét egyébként a szülők is elvégezhetik, különösen a jelen pandémiás helyzetben. Ehhez azonban nélkülözhetetlen, hogy a szülők megértésük, s ne csak egyszerűen betanulják az otthon is elvégezhető rehabilitáció folyamatát, és hogy időről időre ellenőrizzük az otthoni fejlesztés minőségét és a gyermek fejlődésének ütemét [47].

## Kimenetel

A prognózisban biztató, hogy a perinatalis stroke-on átesett újszülöttek körülbelül 40%-ban normális fejlődésneurológiai ütemet mutatnak [48]. A többi beteg azonban elmarad egy vagy több fejlődésneurológiai területen a kortársaihoz képest. Pozitív azonban az az információ, hogy a többszörös káros kimenetel, a súlyos globális károsodás vagy az aktív epilepszia aránya alacsony [48].

A stroke-on átesett újszülötteknek körülbelül az egyharmadánál alakul ki cerebriparesis. A paresis általában hemiparesis, és a súlyossága az esetek 90%-ában a Gross Motor Function Classification System (GMFCS) I. vagy II. kategóriájába esik. Tehát a súlyos tetraparesis (GMFCS IV–V.) előfordulása ritka (10%). Ismert, hogy a cerebripareticus gyermekek körében gyakoribb az epilepszia, a kognitív károsodás vagy a beszédfejlődési zavar előfordulása, ezért a komorbiditások diagnosztizálása és kezelése különösen fontos [49].

A longitudinális utánkövetést tartalmazó, artériás ischaemiás stroke-kal foglalkozó cikkek az aktív epilepszia arányát 9–15% körülre találták [8, 48, 50], és hangsúlyozzák, hogy az epilepszia nem feltétlenül permanens. Kutatásainkban mi is igazoltuk, hogy klinikai felvétel idején a görcs hosszú távon az epilepsziával mutat összefüggést [8, 10]. Továbbá az epilepszia kialakulásának valószínűsége szignifikánsan magasabb az a cerebri media főtörzse területének stroke-ja, illetve többszörös stroke esetén [8, 16]. Mivel a kezeletlen görcsök kedvezőtlen fejlődésneurológiai kimenetellel járnak, és gátolják az agy plaszticitását, minden stroke-os újszülöttnél a

klinikai görcsök hiányában is javasolt az EEG-vizsgálat, és amennyiben szubklinikai görcs fennáll, a görcsök prompt kezelése.

A kognitív károsodás a leginkább iskoláskorban manifesztálódik. Míg az újszülöttkori stroke-on átesett, óvodáskorú gyermekeknél nincs eltérés a kognitív funkciókban, úgy iskoláskorban már 69%-uk esetében szignifikánsan alacsonyabb az IQ [51]. Ugyanakkor a stroke-on átesett újszülöttek 28%-a rosszabb iskolai teljesítményt mutat a kortársakhoz képest, de a súlyos globális károsodás ritka (8%) [48]. Ellentmondások a vélemények arról, hogy a kognitív képességek idővel hanyatlanak [52], vagy a gyermek fejlődése folyamán ugyanazon a szinten maradnak. Iskoláskorban a kognitív képességek terén elmaradt gyerekeknek további nehézségekkel (beilleszkedési nehézséggel, figyelemzavarral, stigmatizációval stb.) kell szembenézniük, ami tovább nehezíti a felzárkózást. Ráadásul a kognitív képességek fejlesztése a perinatalis stroke-on átesett újszülöttek körében még limitált.

A perinatalis stroke-on átesett újszülöttek körében 25%-ban található magatartászavar [49], melyek közül a leggyakoribb a hiperaktivitás és a figyelemzavar, de gyakoriak a szociális problémák is [49]. Az a. cerebri media főága területének stroke-ja és a többszörös stroke esetén szignifikánsan gyakoribb a magatartászavar kialakulása, mint más stroke-oknál [16]. Emellett a magatartászavarral küzdő gyermekek esetében gyakoribb a kognitív károsodás és a beszédfejlődési elmaradás is [53].

A stroke után a betegek 21–23%-ban beszédfejlődési elmaradást vagy beszédmorfológiai zavarokat mutatnak [49]. Az esetek kétharmadában csupán megkésett beszédfejlődésről van szó, melyet a gyermek az évek során behozhat. A kutatások szerint az agyi plaszticitás a beszédfejlődést illetően jelentős [54], ezért amennyiben a gyermek beszédfejlődési késést mutat, indokolt fejlődésneurológus vagy logopédus mielőbbi felkeresése. A korai szaksegítség azért is fontos, mert a megkésett beszédfejlődés más betegségek (például autizmus) tünete is lehet.

A perinatalis stroke-on átesett újszülöttek szülei több stresszt, aggodást élnek át, és csökkent életminőségről számolnak be [3]. Minél súlyosabb a gyermek fejlődésének kimenetele, annál nehezebb az életvitelük. Ezekben a családokban gyakoribb a depresszió és a válás, mint az egészséges gyermekek szüleinél [3]. Emiatt rendkívül fontos, hogy a gyermekek kezelésén túl a szülők támogatása is a terápia részét képezze.

Kötelességünk továbbá, hogy a perinatalis stroke lehetséges kimeneteleit és rehabilitációs lehetőségeit részletesen és érthetően magyarázzuk el a szülőknek, hiszen csak az időben meghozott diagnózissal, rendszeres fejlesztéssel, utánkövetéssel és optimális szülői/családi háttérrel érhetjük el azt, hogy a perinatalis stroke-on átesett újszülöttek a lehető legjobb életminőséget éri el.

## Következtetés

A perinatalis stroke incidenciája körülbelül 1 az 1100 élve születésből (1/1100). A kialakulás patomechanizmusa alapján megkülönböztetünk perinatalis artériás ischaemiás stroke-ot, sinusthrombosit és perinatalis vérzéses stroke-ot. A tünetek tipikusan 12–72 órával a megszületést követően alakulnak ki, és az újszülötteknél a leggyakrabban görcs, légzészavar, irritabilitás, letargia vagy abnormális tónus jelentkezik, de nem ritka a hypoglykaemia sem. Ezért újszülöttkori fokális neurológiai tünetek esetén, különösképpen, ha egy újszülött görcsöl, fontos a stroke lehetőségére is gondolni. A diagnózis felállításához és a stroke kiterjedésének pontos megítéléséhez MR-képalkotó használata szükséges, ami nemcsak a diagnózis megállapításában, de a prognózis megbecsülésében is alapvető szerepet játszik. Emellett a klinikai rizikó tényezőknél is prognosztikai szerepük van: a stroke-os újszülöttekben az infekció és a veleszületett szívbetegség rosszabb prognózissal jár, míg az első klinikai felvétel idején a görcs a később kialakuló epilepsziával mutat összefüggést. Biztató, hogy a stroke-os újszülöttek 40%-a később tünetmentesen fejlődik. A kedvező kimenetelhez elengedhetetlen az időben felállított diagnózis, illetve a fejlődésneurológus által megkezdett és a szülők bevonásával végzett korai, aktív rehabilitáció. A kóros kimenetel spektrumába a cerebralparesis (30%), az epilepszia (9–15%), a kognitív károsodás (28%), a magatartászavar (25%), a beszédzavar (21–23%) és az érzékszervi zavarok (4–8%) tartoznak. Az utánkövetést legalább évente, serdülőkorig javasolt végezni, ugyanis egyes neurológiai eltérések – mint például a finommotoros károsodás, a beszédzavar vagy a magatartászavar – csak egy bizonyos életkor után jelentkeznek, és még a csecsemőkorban jó fejlődést mutató kisdetek is „belenőhetnek” a fejlesztésre szoruló hiányosságokba. Az akut perinatalis stroke észleléséről, diagnózisáról, kivizsgálásának menetéről és terápiajáról irányelvet készítettünk, melyet a 2. ábrán foglaltunk össze.

*Anyagi támogatás:* A közlemény megírása az Innovációs és Technológiai Minisztérium ÚNKP-21-3-II-SE-5. kódszámú Új Nemzeti Kiválósági Programjának a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alapból finanszírozott szakmai támogatásával készült.

*Szerzői munkamegosztás:* V. E. végezte a szakirodalmi áttekintést, rendezte logikai sorrendbe a fejezeteket, írta a cikk első verzióját és javította a cikket. S. I. felügyelte a kutatást, írta a cikk eredeti verzióját és javította a cikket. Mindkét szerző elolvasta és jóváhagyta a cikk végleges változatát.

*Érdekltségek:* A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

## Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozunk Professzor Szabó Attilának, aki kutatásunkat mindvégig támogatta. Köszönjük továbbá Dr. Gráf Rózsának a hosszútávú fejlődésneurológiai vizsgálatok elvégzését és Dr. László M. Annának a statisztikai elemzésekben nyújtott értékes segítséget.

## Irodalom

- [1] Raju TN, Nelson KB, Ferriero D, et al. Ischemic perinatal stroke: summary of a workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development and the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. *Pediatrics* 2007; 120: 609–616.
- [2] Govaert P, Ramenghi L, Taal R, et al. Diagnosis of perinatal stroke I: definitions, differential diagnosis and registration. *Acta Paediatr.* 2009; 98: 1556–1567.
- [3] Dunbar M, Kirton A. Perinatal stroke: mechanisms, management, and outcomes of early cerebrovascular brain injury. *Lancet Child Adolesc Health* 2018; 2: 666–676.
- [4] Dunbar M, Mineyko A, Hill M, et al. Population based birth prevalence of disease-specific perinatal stroke. *Pediatrics* 2020; 146: e2020013201.
- [5] Nelson KB, Lynch JK. Stroke in newborn infants. *Lancet Neurol.* 2004; 3: 150–158.
- [6] Lehman LL, Rivkin MJ. Perinatal arterial ischemic stroke: presentation, risk factors, evaluation, and outcome. *Pediatr Neurol.* 2014; 51: 760–768.
- [7] Darmency-Stamboul V, Chantegret C, Ferdynus C, et al. Antenatal factors associated with perinatal arterial ischemic stroke. *Stroke* 2012; 43: 2307–2312.
- [8] Vojcek E, Jermendy A, Laszlo AM, et al. The role of brain territorial involvement and infection/inflammation in the long-term outcome of neonates with arterial ischemic stroke: a population-based cohort study. *Early Hum Dev.* 2021; 158: 105393.
- [9] deVeber G, Andrew M, Adams C, et al. Cerebral sinovenous thrombosis in children. *N Engl J Med.* 2001; 345: 417–423.
- [10] Vojcek E, Gráf R, László AM, et al. Long-term neurodevelopmental outcome of neonates born at term with perinatal haemorrhagic stroke: a population-based study. *Dev Med Child Neurol.* 2022 Feb 9. Doi: 10.1111/dmcn.15149. [Epub ahead of print]
- [11] Kocaman C, Yilmaz Y. Etiological analysis of presumed perinatal stroke. *Brain Dev.* 2012; 34: 133–139.
- [12] Golomb MR, Garg BP, Edwards-Brown M, et al. Very early arterial ischemic stroke in premature infants. *Pediatr Neurol.* 2008; 38: 329–334.
- [13] Cowan F, Mercuri E, Groenendaal F, et al. Does cranial ultrasound imaging identify arterial cerebral infarction in term neonates? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005; 90: F252–F256.
- [14] Biswas A, Mankad K, Shroff M, et al. Neuroimaging perspectives of perinatal arterial ischemic stroke. *Pediatr Neurol.* 2020; 113: 56–65.
- [15] Siddiq I, Armstrong D, Surmava AM, et al. Utility of neurovascular imaging in acute neonatal arterial ischemic stroke. *J Pediatr.* 2017; 188: 110–114.
- [16] Wagenaar N, Martinez-Biarge M, van der Aa NE, et al. Neurodevelopment after perinatal arterial ischemic stroke. *Pediatrics* 2018; 142: e20174164.
- [17] Husson B, Hertz-Pannier L, Renaud C, et al. Motor outcomes after neonatal arterial ischemic stroke related to early MRI data in a prospective study. *Pediatrics* 2010; 126: 912–918. [Erratum: *Pediatrics* 2010; 126: 1053.]
- [18] Boardman JP, Ganesan V, Rutherford MA, et al. Magnetic resonance image correlates of hemiparesis after neonatal and childhood middle cerebral artery stroke. *Pediatrics* 2005; 115: 321–326.
- [19] Mackay MT, Slavova N, Pastore-Wapp M, et al. Pediatric ASPECTS predicts outcomes following acute symptomatic neonatal arterial stroke. *Neurology* 2020; 94: e1259–e1270.
- [20] Ramenghi LA, Govaert P, Fumagalli M, et al. Neonatal cerebral sinovenous thrombosis. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009; 14: 278–283.
- [21] Curtis C, Mineyko A, Massicotte P, et al. Thrombophilia risk is not increased in children after perinatal stroke. *Blood* 2017; 129: 2793–2800. [Erratum: *Blood* 2017; 130: 382.]
- [22] Günther G, Junker R, Sträter R, et al. Symptomatic ischemic stroke in full-term neonates: role of acquired and genetic prothrombotic risk factors. *Stroke* 2000; 31: 2437–2441. [Erratum: *Stroke* 2001; 32: 279.]
- [23] Roy B, Arbuckle S, Walker K, et al. The role of the placenta in perinatal stroke: a systematic review. *J Child Neurol.* 2020; 35: 773–783.
- [24] Sinclair AJ, Fox CK, Ichord RN, et al. Stroke in children with cardiac disease: report from the International Pediatric Stroke Study Group Symposium. *Pediatr Neurol.* 2015; 52: 5–15.
- [25] Ross OA, Soto-Ortolaza AI, Heckman MG, et al. *NOTCH3* variants and risk of ischemic stroke. *PLoS ONE* 2013; 8: e75035.
- [26] Cheng HH, Rajagopal S, McDavitt E, et al. Stroke in acquired and congenital heart disease patients and its relationship to hospital mortality and lasting neurologic deficits. *Pediatr Crit Care Med.* 2016; 17: 976–983.
- [27] Mercuri E, Rutherford M, Cowan F, et al. Early prognostic indicators of outcome in infants with neonatal cerebral infarction: a clinical, electroencephalogram, and magnetic resonance imaging study. *Pediatrics* 1999; 103: 39–46.
- [28] Fox CK, Mackay MT, Dowling MM, et al. Prolonged or recurrent acute seizures after pediatric arterial ischemic stroke are associated with increasing epilepsy risk. *Dev Med Child Neurol.* 2017; 59: 38–44.
- [29] Wagenaar N, van den Berk DJ, Lemmers PM, et al. Brain activity and cerebral oxygenation after perinatal arterial ischemic stroke are associated with neurodevelopment. *Stroke* 2019; 50: 2668–2676.
- [30] Srivastava R, Kirton A. Perinatal stroke: a practical approach to diagnosis and management. *Neoreviews* 2021; 22: e163–e176.
- [31] Ballantyne AO, Spilkin AM, Hesselink J, et al. Plasticity in the developing brain: intellectual, language and academic functions in children with ischemic perinatal stroke. *Brain* 2008; 131: 2975–2985.
- [32] Shellhaas RA, Chang T, Wusthoff CJ, et al. Treatment duration after acute symptomatic seizures in neonates: a multicenter cohort study. *J Pediatr.* 2017; 181: 298–301.e1.
- [33] Roach ES, Golomb MR, Adams R, et al. Management of stroke in infants and children: a scientific statement from a Special Group of American Heart Association Stroke Council and the council on cardiovascular disease in the young. *Stroke* 2008; 39: 2644–2691. [Erratum: *Stroke* 2009; 40: e8–e10.]
- [34] Monagle P, Chan AK, Goldenberg NA, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th edn. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl): e737S–e801S. [Erratum: *Chest* 2014; 146: 1422. Erratum: *Chest* 2014; 146: 1694.]
- [35] Cole L, Dewey D, Letourneau N, et al. Clinical characteristics, risk factors, and outcomes associated with neonatal hemorrhagic stroke: a population-based case-control study. *JAMA Pediatr.* 2017; 171: 230–238. [Erratum: *JAMA Pediatr.* 2017; 171: 602.]
- [36] Benders MJ, van der Aa NE, Roks M, et al. Feasibility and safety of erythropoietin for neuroprotection after perinatal arterial ischemic stroke. *J Pediatr.* 2014; 164: 481–486.e2.
- [37] Wagenaar N, de Theije CG, de Vries LS, et al. Promoting neuroregeneration after perinatal arterial ischemic stroke: neuro-

- trophic factors and mesenchymal stem cells. *Pediatr Res.* 2018; 83: 372–384.
- [38] Garófalo-Gómez N, Barrera-Reséndiz J, Juárez-Colín ME, et al. Outcome at five years or older for children with perinatal brain injury treated with neurorehabilitation or neurodevelopmental therapy. *EC Paediatr.* 2019; 8: e1090–e1098.
- [39] Zanon MA, Pacheco RL, Latorraca CO, et al. Neurodevelopmental treatment (Bobath) for children with cerebral palsy: a systematic review. *J Child Neurol.* 2019; 34: 679–686.
- [40] Epple C, Maurer-Burkhard B, Lichti MC, et al. Vojta therapy improves postural control in very early stroke rehabilitation: a randomised controlled pilot trial. *Neurol Res Pract.* 2020; 2: 23.
- [41] Volokhov AA, Shimko IA. Effect of early motor training on visual and sensorimotor cortical evoked potentials in rats. *Neurosci Behav Physiol.* 1980; 10: 460–466.
- [42] Chae CS, Jun JH, Im S, et al. Effectiveness of hydrotherapy on balance and paretic knee strength in patients with stroke: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Phys Med Rehabil.* 2020; 99: 409–419.
- [43] Forbes TA, Goldstein EZ, Dupree JL, et al. Environmental enrichment ameliorates perinatal brain injury and promotes functional white matter recovery. *Nat Commun.* 2020; 11: 964.
- [44] Gillick B, Rich T, Nemanich S, et al. Transcranial direct current stimulation and constraint-induced therapy in cerebral palsy: a randomized, blinded, sham-controlled clinical trial. *Eur J Paediatr Neurol.* 2018; 22: 358–368.
- [45] Kirton A, Andersen J, Herrero M, et al. Brain stimulation and constraint for perinatal stroke hemiparesis: the PLASTIC CHAMPS Trial. *Neurology* 2016; 86: 1659–1667.
- [46] Stafstrom CE, Jantzie LL. COVID-19: neurological considerations in neonates and children. *Children* 2020; 7: 133.
- [47] Bertamino M, Cornaglia S, Zanetti A, et al. Impact on rehabilitation programs during COVID-19 containment for children with pediatric and perinatal stroke. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2020; 56: 692–694.
- [48] Chabrier S, Peyric E, Drutel L, et al. Multimodal outcome at 7 years of age after neonatal arterial ischemic stroke. *J Pediatr.* 2016; 172: 156–161.e3.
- [49] Lee J, Croen LA, Lindan C, et al. Predictors of outcome in perinatal arterial stroke: a population-based study. *Ann Neurol.* 2005; 58: 303–308.
- [50] Vojcek E, Csécei M, Flach E, et al. Perinatal stroke – from symptoms to follow-up. [Újszülöttkori stroke – a tünetek megjelenésétől az utánkövetésig.] *Ideggyógy Szle* 2018; 71: 127–136. [Hungarian]
- [51] Westmacott R, MacGregor D, Askalan R, et al. Late emergence of cognitive deficits after unilateral neonatal stroke. *Stroke* 2009; 40: 2012–2019.
- [52] Gonzalez-Monge S, Boudia B, Ritz A, et al. A 7-year longitudinal follow-up of intellectual development in children with congenital hemiplegia. *Dev Med Child Neurol.* 2009; 51: 959–967.
- [53] Mueller KL, Tomblin JB. Examining the comorbidity of language disorders and ADHD. *Top Lang Disord.* 2012; 32: 228–246.
- [54] François C, Garcia-Alix A, Bosch L, et al. Signatures of brain plasticity supporting language recovery after perinatal arterial ischemic stroke. *Brain Lang.* 2021; 212: 104880.

(Vojcek Eszter,  
Budapest, Bókay J. u. 53–54., 1083  
e-mail: vojcek.eszter@med.semmelweis-univ.hu)

„Maxima debetur puero reverentia!”  
(Mély és legszentebb figyelemmel tekints a gyermekkorra!)

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID\_1)