

Az újszülöttkori hypoxiás-ischaemiás encephalopathia fejlődésneurológiai kimenetelének korai előrejelzése

Jermendy Ágnes dr.  ■ Méder Ünőke dr. ■ Balog Vera dr.
Barta Hajnalka dr. ■ Varga Zsuzsanna dr.
Kovács Kata dr. ■ Szabó Miklós dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Gyermekgyógyászati Klinika,
Neonológiai Tanszék, Budapest

A neonológiai gyakorlatban az újszülöttet sújtó perinatalis asphyxia kialakulása akut teendőt igénylő, súlyos klinikai állapot, amely a leggondosabb azonnali ellátás ellenére is komoly következményekkel, hypoxiás-ischaemiás encephalopathia (HIE) kialakulásával járhat. A terápiában nagy előrelépést jelentett a teljes test-hypothermia, amely évekkel ezelőtt beépült a terápiás protokollba. A javuló klinikai eredmények ellenére a HIE-nek még ma is van mortalitása, a túlélő újszülöttek körében pedig a neurológiai szövődmények az egyénre és a családra is sok terhet rónak. Fontos kutatási terület a kimenetel korai előrejelzésének kérdésköre. Még ma is nehézséget jelent a HIE korai szakaszában megítélni, hogy az újszülöttkori események, adatok, terápiás válaszok ismeretében mi várható az adott túlélő újszülött későbbi fejlődése során, milyen célzott korai intervenciók lehetnek indokoltak. Munkacsoportunk a Semmelweis Egyetem Gyermekgyógyászati Klinikájának Neonológiai Tanszékén az elmúlt években a közepsúlyos-súlyos HIE-ben szenvedő újszülöttek intenzív terápiájának optimalizálásán túl klinikai kutatásokat végzett annak érdekében, hogy a HIE kórlefolyásának korai előrejelzését biztosabbá, megalapozottabbá lehessen tenni. A jelenlegi közlemény az ezzel kapcsolatos, négy kérdés köré csoportosítható eredményeinket tekinti át. Vizsgáltuk 1) a terápiás hypothermia alatt végzett, amplitúdóintegrált elektroencefalográfia longitudinális elemzésének, 2) a terápiás hypothermia alatti folyamatos hemodinamikai monitorozásnak, 3) a központi idegrendszer proton mágneses rezonanciás spektroszkópiájának és 4) a szülők szocioökonómiai helyzetének a jelentőségét a fejlődésneurológiai kimenetellel összefüggésben, különös tekintettel a korai előrejelzés lehetőségére. A kialakított HIE-regiszterünket használva, a közepsúlyos-súlyos állapotú újszülöttek szisztematikus, strukturált adatregisztrálása nyomán pontosabbá tudtuk tenni a várható fejlődésneurológiai kimenetel korai előrejelzését.

Orv Hetil. 2025; 166(39): 1523–1530.

Kulcsszavak: hypoxiás-ischaemiás encephalopathia, amplitúdóintegrált elektroencefalográfia, hemodinamikai monitorozás, proton mágneses rezonanciás spektroszkópia, szocioökonómiai helyzet

Early prediction of neurodevelopmental outcomes in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy

Perinatal asphyxia can result in severe complications in neonates, with hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) being one of the most serious consequences. While whole-body hypothermia has reduced both mortality and neurodevelopmental impairment, significant challenges remain in clinical practice. One of the most pressing issues is the early prediction of long-term outcomes, which is crucial during parental consultations. Relying solely on clinical data from the first few days of life makes it difficult to accurately predict neurodevelopmental trajectories and recommend timely interventions. In recent years, our research team at the Neonatology Department of the Pediatric Center at Semmelweis University, Budapest, Hungary, has conducted clinical investigations aimed at improving outcome prediction in neonates with moderate to severe HIE. Our research has focused on four key areas: (1) the role of longitudinal analysis of amplitude-integrated electroencephalography in outcome prediction, (2) the value of time-series analysis of non-invasive hemodynamic monitoring for prognostic assessment, (3) the predictive performance and metabolite dynamics observed through proton magnetic resonance spectroscopy, (4) the influence of parental socioeconomic status on neurodevelopmental outcomes. Through systematic and structured data collection in our HIE clinical registry, we have made significant progress in enhancing early prediction of neurodevelopmental outcomes in neonates with moderate to severe HIE.

Keywords: hypoxic-ischemic encephalopathy, amplitude-integrated electroencephalography, hemodynamic monitoring, proton magnetic resonance spectroscopy, socioeconomic status

Jermendy Á, Méder Ü, Balog V, Barta H, Varga Zs, Kovács K, Szabó M. [Early prediction of neurodevelopmental outcomes in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy]. *Orv Hetil.* 2025; 166(39): 1523–1530.

(Beérkezett: 2025. július 20.; elfogadva: 2025. augusztus 3.)

Rövidítések

aEEG = amplitúdóintegrált elektroencefalográfia; AUC-ROC = (area under receiver operating characteristic curve) ROC-görbe alatti terület; CI = (confidence interval) megbízhatósági tartomány; Cr = (creatine) kreatin; EKG = elektrokardiográfia; HIE = hypoxiás-ischaemiás encephalopathia; H-MRS = proton mágneses rezonanciás spektroszkópia; HOPE = (HIE Outcome Prediction using aEEG); IR = (interquartile range) interkvartilis tartomány; Lac = (lactate) laktát; MDI = (mental development index) mentális fejlődési index; mI = mio-inozitol; MRI = (magnetic resonance imaging) mágneses rezonanciás képalkotás; NAA = N-acetil-aszpartát; OR = (odds ratio) esélyhányados; PDI = (psychomotor development index) pszichomotoros fejlődési index; ROC = (receiver operating characteristic) vevő működési karakterisztika; TE = (time of echo) echóidő

A szülészeti-nőgyógyászati és neonatológiai gyakorlatban az újszülöttet sújtó perinatalis asphyxia kialakulása akut teendőt igénylő, súlyos klinikai állapot. Létrejöttében szerepelhetnek anyai betegségek, placentaris eltérések, köldökszínór-rendellenességek és magzati kórok. Az akut teendők egy része (a szülő nő ellátása) a szülészeti-nőgyógyászati szakma képviselőire hárul, míg az újszülött szülés utáni azonnali ellátása a neonatológusok feladatát jelenti. Természetesen a két szakma képviselőinek szoros együttműködése nélkülözhetetlen ahhoz, hogy az olykor súlyos állapot uralható legyen.

A perinatalis asphyxia a leggyakoribb azonnali ellátás ellenére is súlyos következményekkel járhat. Az újszülöttkorban elszenvedett asphyxia a neonatalis mortalitás kórokai között a harmadik helyen áll [1]. A túlélő újszülöttek körében hypoxiás-ischaemiás encephalopathia (HIE) alakulhat ki, amelynek előfordulási gyakoriságát a fejlett országokban az élveszülések kb. 2 ezrelékére teszik [2]. A HIE azonban maradandó károsodáshoz vezethet, az érintettek kb. 10%-ában cereбрalis paresis, mintegy 40%-ukban pedig különböző súlyosságú mentális és pszichomotoros fogyatékoság maradhat vissza [3, 4]. Mindezek miatt a HIE-ben szenvedő újszülöttek intenzív kezelése a neonatológiai ellátás kiemelt feladatát jelenti.

A közepesúlyos-súlyos HIE-ben szenvedő újszülöttek ellátásában a teljes test-hypothermia alkalmazása alapvető változást hozott, alkalmazása napjainkban a terápiás protokoll alapvető elemét jelenti [5]. Munkacsoportunk az elmúlt években olyan klinikai vizsgálatokról számolt be, amelyek eredményei a terápiás hypothermia rendszeres

alkalmazása mellett annak további optimalizálása terén hasznosíthatónak látszanak [6–11]; az angol nyelvű publikációk eredményeit korábban közöltük [12].

A HIE közepesúlyos-súlyos tüneteit mutató újszülöttek terápiás hypothermiája ellenére a napi gyakorlatban még mindig szembesülünk megoldásra váró feladatokkal, nehézségekkel. Az egyik legfontosabb gond a késői kimenetel korai előrejelzése, ami azt jelenti, hogy az intenzív ellátást végző neonatológus milyen felvilágosítást tud adni az aggódó szülők számára a későbbi kimenetelt illetően, és milyen korai, célzott terápiákat, fejlesztéseket tud javasolni. Visszatérő kérdés, hogy az újszülöttkori események, adatok, terápiás válaszok ismeretében mi várható az adott túlélő újszülött későbbi fejlődése során, milyen esélye van annak, hogy az újszülöttkorban HIE-t átélt gyermekek élete a későbbiekben ne térjen el lényegesen egészséges kortársaikétól.

Munkacsoportunk az elmúlt években az intenzív terápia optimalizálásán túl olyan vizsgálatokat is végzett, amelyek azt célozták, hogy a HIE kórlefolyásának korai előrejelzését pontosabbá lehessen tenni. A jelenlegi közlemény összevontan tekinti át az ezzel kapcsolatos, négy kérdés köré csoportosítható eredményeinket. Vizsgáltuk 1) a terápiás hypothermia alatt végzett folyamatos, amplitúdóintegrált elektroencefalográfia (aEEG) longitudinális elemzésének, 2) a hűtés alatti folyamatos hemodinamikai monitorozásnak, 3) a központi idegrendszer proton mágneses rezonanciás spektroszkópiájának (H-MRS) és 4) a szülők szocioökonómiai helyzetének jelentőségét a későbbi neurológiai kimenetellel összefüggésben, különös tekintettel a korai predikció lehetőségére. Vizsgálataink során saját fejlesztésű HIE-regisztert használtunk, amely pontosabbá és megbízhatóbbá tette a számos adat elemzését. A vizsgálatokat kutatásunkatiki engedéllyel végeztük (IF-56-7/2016), a prospektív vizsgálatokban a szülői beleegyező nyilatkozatok rendelkezésre álltak.

A terápiás hypothermia alatt végzett folyamatos, amplitúdóintegrált elektroencefalográfia (aEEG) prognosztikai szerepe a neurológiai kimenetel előrejelzésében

A HIE-ben szenvedő újszülöttek neurológiai állapotfelmérésében, a hűtéses kezeléssel való döntésben, a klinikai állapot követésében, a görcsök felismerésében

– a képzőközpont mellett – alapvető jelentősége van az első életnapokban folytatott aEEG-vizsgálatnak. Az aEEG-leletnek mindemellett prognosztikai jelentősége is van. Korábban, a 48. életórán keresztmetszeti jelleggel végzett aEEG-értékelés során a háttéraktivitás normalizálódását tartották jó prognosztikai tényezőnek.

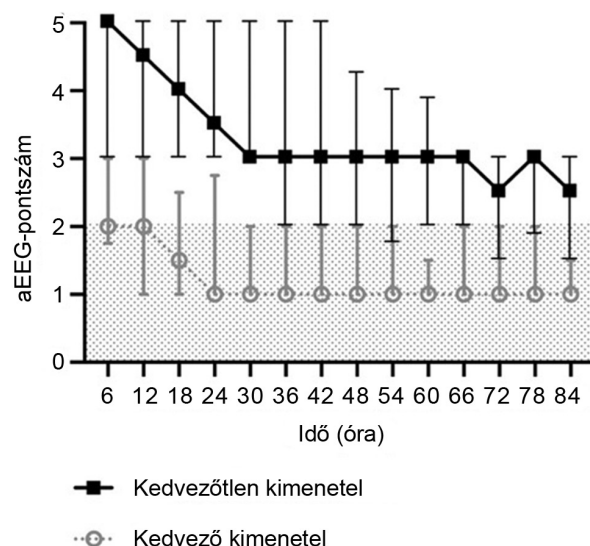
Miután klinikánkon a központi idegrendszer elektromos aktivitásának méréséhez rendelkezésre áll a folyamatos, egycsatornás aEEG-monitor (Olym0 CFMTM 6000 Monitor, Tokió, Japán), vizsgálatot terveztünk a folyamatos aEEG-monitorozás hasznosságának megítélésére, és adatokat gyűjtöttünk arra nézve, hogy a folyamatosan regisztrált aEEG-adatok hasznosíthatók-e a neurológiai fejlődés előrejelzésében. 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. Hipotézisünk szerint a folyamatos aEEG longitudinális elemzése pontosabban tükrözi a központi idegrendszer károsodásának mértékét, mint az egy adott időpontban történő bármely értékelés, és a vizsgálat eredménye alapján a kimenetel előrejelzése megalapozottabbá tehető [13].

Az alapvizsgálatba 149, közép-súlyos-súlyos HIE-vel diagnosztizált újszülöttet vontunk be, minden esetben protokoll szerinti terápiás hypothermiát alkalmaztunk. A fejlődésneurológiai vizsgálat medián 24 hónapos korban történt. A hosszú távú fejlődésneurológiai kimenetel megítélésére a Bayley-féle fejlődési szűrővizsgálat második kiadását használtuk. Kedvező kimenetelt állapítottunk meg, amennyiben mind a mentális fejlődési index (MDI = mental development index), mind a psychomotoros fejlődési index (PDI = psychomotor development index) ≥ 70 pont volt, kedvezőtlen kimenetelnek minősült, ha a beteg elhunyt, vagy ha akár az MDI, akár a PDI < 70 pont volt. Ezek alapján a vizsgálati csoportban 93 (62%) gyermek mutatott kedvező kimenetelt, míg 56 (38%) beteg esetében kedvezőtlen volt a kimenetel; összesen 19 (13%) beteget veszítettünk el.

Az aEEG-vizsgálat során a háttéraktivitást a klinikai paraméterek ismerete nélkül, 6 órás intervallumokra felosztva elemeztük, és a Hellström–Westas-kritériumrendszer alapján pontoztuk 1-től 5-ig terjedő skálán, ahol az alacsonyabb pontszám jobb háttéraktivitásra utalt. A görcsaktivitást szintén pontrendszerrel használva értékeltük. Vizsgáltuk az alvás-ébrenlét ciklus megjelenését is mint jó prognosztikai jelet.

Az aEEG-pontszámok 6 óránkénti mediánértéke az idő múlásával mind a kedvezőtlen, mind a kedvező kimenetelű csoportban javuló tendenciát mutatott, ugyanakkor a 84 óra során mért medián aEEG-pontszám szignifikánsan különbözött a két csoportban (3,4 vs. 1,4, $p < 0,0001$) (1. ábra).

Elektrofiziológiai konvulziót 68 (46%) gyermeknél diagnosztizáltunk, a kedvezőtlen (vs. kedvező) kimenetelű csoportban gyakrabban (64% vs. 34%, $p < 0,001$).



1. ábra

Hypoxiás-ischaemiás encephalopathiában szenvedő újszülöttek folyamatos, amplitúdóintegrált elektroencefalográfiái (aEEG-) vizsgálatának eredménye a terápiás hypothermia és a felmelegítés időszakában (6–84. életóra), külön feltüntetve a 2 éves korban kedvező és kedvezőtlen neurológiai kimenetelt mutató betegek csoportját. Az ábra a medián aEEG-pontszámokat tünteti fel (a Hellström–Westas-kritériumok alapján). A szürkén árnyalt rész a normális aEEG-pontszámok tartományát jelzi

Forrás: Méder Ü, et al. [13]

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

Az aEEG-vizsgálat predikciós alapértékének megállapításához először minden egyes 6 órás intervallum önálló predikciós értékét ítéltük meg a ROC-görbék görbe alatti területének (AUC-ROC = area under receiver operating characteristic curve) meghatározásával. Ezt követően 7 különböző regressziós modell közül választottuk ki a legjobbat, az ismételten mért predikciós tényezők (6 óránként pontozott aEEG-háttértevékenység) kezelésére. A modell validálásához először belső, 1000-szer ismételt, ötszörös keresztvalidációval végeztük. Ezt követően egy független validációs kohorszban ($n = 55$) is ellenőriztük a modell helyességét. A modell prognosztikai értéke a validációs csoportban is nagy volt (AUC = 0,87, 95%-os CI: 0,62–1,0), és a modell alkalmazhatónak bizonyult (Hosmer–Lemeshow-teszt, $p = 0,2753$). Eredményeink felhasználásával végül egy HOPE nevű (HIE Outcome Prediction using aEEG), online elérhető, angol nyelvű predikciós alkalmazást fejlesztettünk ki, amely szabadon elérhető és ingyenesen felhasználható [14].

Eredményeinket összefoglalva megállapítható, hogy a közép-súlyos-súlyos HIE-ben szenvedő újszülöttek terápiás hypothermiás kezelésének és felmelegítésének periódusában végzett folyamatos aEEG-vizsgálat adataiból

megbízható előrejelzés adható az érintettek későbbi (2 éves) korban várható mentális és pszichomotoros fejlődésére vonatkozóan. Kiemelendő, hogy nemrégiben egy holland munkacsoport (Department of Pediatrics, Willem-Alexander Children's Hospital, Leiden University Medical Center) eredményeink külső validációját is elvégezte, megerősítve az általunk fejlesztett HOPE kalkulátor jelentőségét [15].

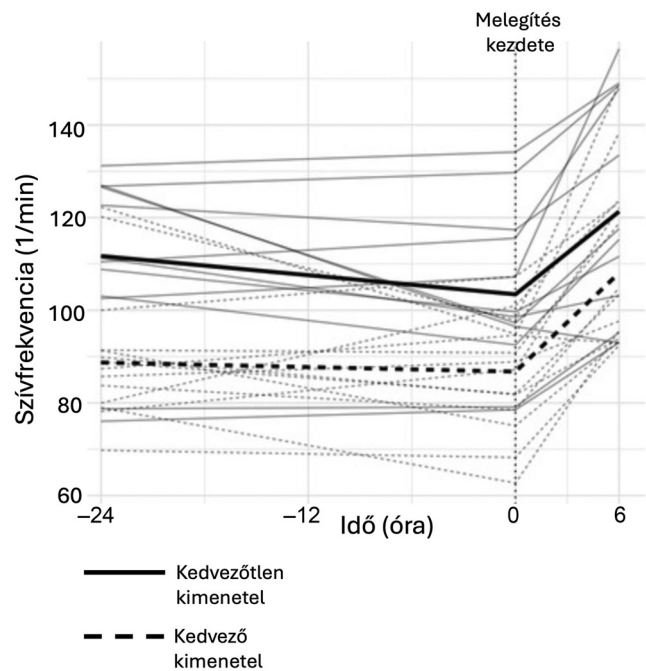
A folyamatos hemodinamikai monitorozás adatainak szerepe a későbbi neurológiai kimenetel előrejelzésében

A közepsúlyos-súlyos HIE-ben kibontakozó többszervi elégtelenség részeként hypotensio, hemodinamikai instabilitás alakulhat ki, amelynek hátterében hypovolaemia, hűtés alatti perifériás vasoconstrictio, myocardialis ischaemia okozta csökkent perctérfogat állhat. A hemodinamikai instabilitás ronthatja a cerebrális perfúziót, ami tovább súlyosbíthatja az érintett újszülöttek neurológiai károsodását. A hemodinamikai instabilitás szempontjából különösen kritikus periódus a terápiás hypothermia befejezése utáni felmelegítés megkezdésének időszaka, amikor a keringési helyzetnek alkalmazkodnia kell a szervezet fokozatosan növekvő metabolikus szükségleteihez. Az irodalom egyértelműen állást foglal abban a tekintetben, hogy a HIE-ben szenvedő újszülöttek intenzív ellátásának egyik fontos részét képezi a hemodinamikai állapot monitorozása, stabilizálása és az észlelt eltérések lehetséges korrekciója (volumenpótlás, pozitív inotrop szerek alkalmazása, hidrokortizon adása) [16].

A terápiás hypothermia alatti hagyományos monitorozás a legfontosabb paraméterek (vérnyomás, szívfrekvencia, EKG) folyamatos regisztrálását jelenti, szükség szerint célzott neonatalis echocardiographiai vizsgálatokkal kiegészítve.

A nem invazív hemodinamikai monitorozás új lehetőséget jelent a szívfrekvencia, a verő- és perctérfogat folyamatos regisztrálására, a tendenciák nyomon követésére és idősoros analízisek elvégzésére [17]. Az utóbbi években erre intézetünkben is lehetőség van (ICON monitor, Osypka Medical GmbH, Berlin). A monitorozással nyert tapasztalatok nyomán klinikai vizsgálatot terveztünk annak érdekében, hogy adatokat nyerjünk a HIE-ben szenvedő újszülöttek hemodinamikai állapotáról a hűtés és a felmelegítés időszakában. Vizsgáltuk, hogy az így nyert adatoknak van-e prediktív értékük az újszülöttek későbbi mentális és pszichomotoros fejlődésére vonatkozásában.

A prospektív vizsgálatba közepsúlyos-súlyos HIE-ben szenvedő 26 újszülöttet vontunk be [18]. A neurológiai fejlődés megítéléséhez a Bayley-féle fejlődési szűrővizsgálat második kiadását alkalmaztuk 2 éves életkorban; a vizsgálatokat pszichológus végezte, az értékelés az előző vizsgálatnál leírtaknak felelt meg. A vizsgálatba vont 26 újszülött közül 14 (54%) a kedvező és 12 (46%) a kedvezőtlen kimenetelű csoportba került. Valamennyi újszülöttnél elvégeztük a folyamatos, nem invazív hemodinamikai monitorozást, és értékeltük a szívfrekvencia, a verő- és perctérfogat alakulását a terápiás hypothermia alatt és a felmelegítés megkezdése után. A folyamatos monitorozás az újszülöttek medián 11,8. életórájában indult és medián a 80. életóráig tartott. A statisztikai elemzés során a felmelegítés megkezdése volt a töréspont (cut-off point), és az ezt megelőző 24 óra, valamint az ezt követő 6 óra adatsorát elemeztük.



2. ábra

A szívfrekvencia alakulása a hypoxiás-ischaemiás encephalopathiában szenvedő újszülöttek körében a terápiás hűtés alatt (–24 óra – 0 pont), a felmelegítés megkezdésének időpontjában (0 pont) és a felmelegítés utáni 6. órában (0 pont – 6 óra). Az ábra az egyes újszülöttek (vékony vonal) és a kedvező/kedvezőtlen kimenetelű két csoport átlagának (vastag vonal) regressziós görbéit mutatja

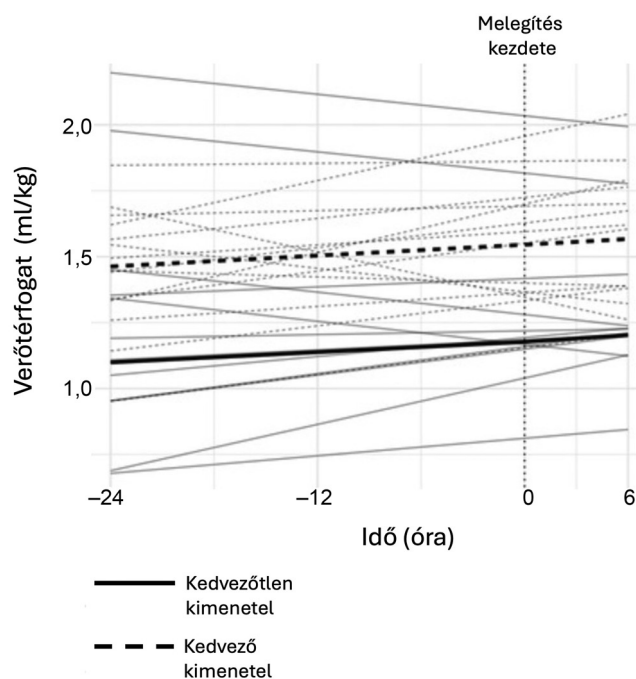
Forrás: Balog V, et al. [18]

A szívfrekvencia a hypothermiás kezelés alatt szignifikánsan alacsonyabb volt a kedvező (*vs.* kedvezőtlen) kimenetelű csoportban ($80 \pm 13/\text{min}$ *vs.* $104 \pm 18/\text{min}$, $p = 0,01$); a felmelegítés során a szívfrekvencia mindkét csoportban emelkedett (2. ábra).

A verőtérfogat alakulását a felmelegítés nem befolyásolta, az érték lassan, folyamatosan nőtt. A verőtérfogat szignifikánsan magasabb volt a kedvező (*vs.* kedvezőtlen) kimenetelű csoportban ($1,55 \pm 0,12 \text{ ml/kg}$ *vs.* $1,29 \pm 0,30 \text{ ml/kg}$, $p = 0,035$) (3. ábra).

A perctérfogat az előzőekből adódóan nem különbözött a két csoportban (kedvező *vs.* kedvezőtlen kimenetel: $136 \pm 27 \text{ ml/kg/min}$ *vs.* $134 \pm 36 \text{ ml/kg/min}$), és az érték 25%-kal növekedett a felmelegítés periódusában (4. ábra).

Többszörös regressziós analízis alapján a felmelegítés megkezdésének időpontjában észlelt szívfrekvencia szig-



3. ábra

A szív verőterfogatának alakulása a hypoxiás-ischaemiás encephalopathiában szenvedő újszülöttek körében a terápiás hűtés alatt (-24 óra - 0 pont), a felmelegítés megkezdésének időpontjában (0 pont) és a felmelegítés utáni 6 órában (0 pont - 6 óra). Az ábra az egyes újszülöttek (vékony vonal) és a kedvező/kedvezőtlen kimenetelű két csoport átlagának (vastag vonal) regressziós görbéit mutatja

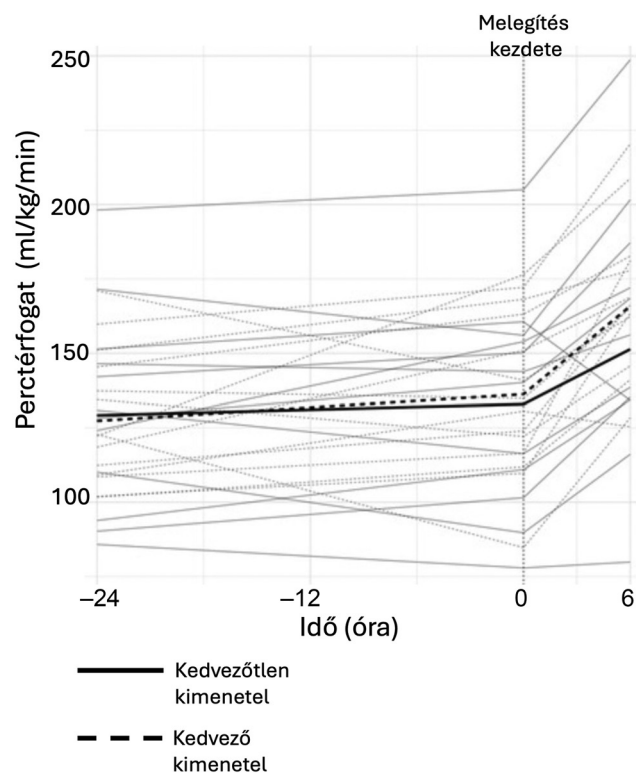
Forrás: Balog V, et al. [18]

nifikáns összefüggésben volt a későbbi neurológiai kimenetellel: a 10/min értékkel nagyobb szívfrekvencia több mint háromszorosára növelte a 2 éves korban észlelt kedvezőtlen kimenetel esélyét (OR: 3,2; CI: 1,38–10,81; $p = 0,020$).

Adataink nyomán megállapítható, hogy a HIE-ben szenvedő újszülöttek terápiás hypothermiája során a szívfrekvencia a késői (2 éves korban észlelt) mentális és pszichomotoros fejlődés független prediktoraként szerepel (a magasabb szívfrekvencia rontja a kimeneteli esélyt).

A proton mágneses rezonanciás spektroszkópia szerepe a fejlődésneurológiai kimenetel előrejelzésében

Kézenfekvő, hogy a HIE-ben szenvedő újszülöttek cerebrális károsodásának mértékéről az agyi elektromos tevékenység regisztrálása (aEEG) és a hemodinamikai paraméterek (szívfrekvencia, verő- és perctérfogat) megítélése mellett a képalkotó eljárásoktól is fontos információk várhatók. A klasszikus mágneses rezonanciás képalkotás (MRI = magnetic resonance imaging) az esetleges morfológiai jellegű károsodások felismerésében segít, a H-MRS az agyi tevékenységben szerepet kapó metabolitok alakulásáról tájékoztat. Ez utóbbi módszerrel saját



4. ábra

A szív perctérfogatának alakulása a hypoxiás-ischaemiás encephalopathiában szenvedő újszülöttek körében a terápiás hűtés alatt (-24 óra - 0 pont), a felmelegítés megkezdésének időpontjában (0 pont) és a felmelegítés utáni 6 órában (0 pont - 6 óra). Az ábra az egyes újszülöttek (vékony vonal) és a kedvező/kedvezőtlen kimenetelű két csoport átlagának (vastag vonal) regressziós görbéit mutatja

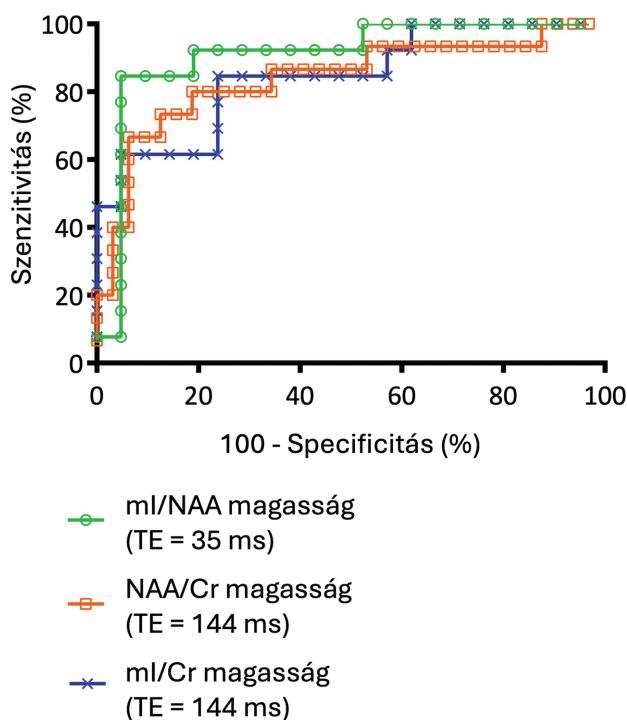
Forrás: Balog V, et al. [18]

tapasztalatokat szerezve vizsgálatot terveztünk HIE-ben szenvedő újszülöttek körében annak megítélésére, hogy a korai életkorban (első 96 életóra, illetve 1–14 nap) elvégzett H-MRS-vizsgálat paraméterei mutatnak-e összefüggést a későbbi (2 éves korban) megítélt mentális és pszichomotoros fejlődéssel, azaz ennek a vizsgálati módszernek van-e helye a kimenetel előrejelzésében.

Az agyi H-MRS-vizsgálatok a HIE-ben szenvedő újszülöttek rutinszerűen elvégzett agyi MR-vizsgálatának részeként történtek a Semmelweis Egyetem Orvosi Képző Központjának Neuroradiológiai Tanszékén. A H-MRS-spektrumot konvencionális szekvencián regisztráltuk, három különböző echoidón (TE = time of echo): 35 ms-on, 144 ms-on és 288 ms-on, az újszülöttek thalamusának 1 cm³-es térfogatából. A spektrum alapján meghatároztuk az N-acetil-aszpartát (NAA), a kolin (Cho), a kreatin (Cr), a mio-inozitol (mI) és a laktát (Lac) metabolitok spektrumgörbéinek magasságát és görbe alatti területét, amelyek alapján metabolitarányokat számoltunk. A fejlődésneurológiai kimenetelt a túlélő újszülöttek átlag 2 éves korában vizsgáltuk, a Bayley-féle fejlődési szűrővizsgálat második kiadását használva. Az újszülötteket két csoportba soroltuk (kedvező és ked-

vezőtlen fejlődésneurológiai kimenetel a 2. életévben), a minősítés a korábban leírt kritériumok alapján történt.

A korai, konvencionális agyi H-MRS prediktív értékét megítélő vizsgálatunkban [19] HIE-ben szenvedő olyan újszülöttek szerepeltek ($n = 51$), akiknél rendelkezésre állt a 6–96. életóra között elvégzett H-MRS lelet és a 2 éves kori fejlődésneurológiai vizsgálat eredménye (kedvező kimenetel: $n = 35$, kedvezőtlen kimenetel: $n = 16$). A 36 vizsgált metabolitárányból három metabolitárány mutatott erős összefüggést a fejlődésneurológiai kimenetellel: a mI/Cr magasság TE = 35 ms-on ($p = 0,0005$), a mI/NAA magasság TE = 35 ms-on ($p < 0,0001$) és a NAA/Cr magasság TE = 144 ms-on ($p < 0,0001$). Ezek a metabolitárányok nem mutattak összefüggést az életkorral az első 96 életórán. A ROC-analízis eredményei alapján a mI/NAA magasság erősebb prediktív értéket mutatott, mint a mI/Cr és a NAA/Cr magassági arányok (cut-off értékek: 0,679, 0,627, illetve 0,779, AUC: 0,908, 0,846, illetve 0,839 [$p < 0,00001$]) (5. ábra). Következésképpen a mI/NAA magassági arány képes a legpontosabb predikcióra a HIE-ben szenvedő újszülöttek első 96 életórája során, 84,6% szenzitivitással és 95,2% specificitással.



5. ábra

A hypoxiás-ischaemiás encephalopathiában szenvedő újszülöttek proton mágneses rezonanciás spektroszkópiája (H-MRS) során talált metabolitárányok közül a mio-inozitol/N-acetil-aszpartát magassági arány rendelkezett a legjobb prediktív értékkel a későbbi fejlődésneurológiai kimenetelre vonatkozóan. Az ábra a ROC-analízis eredményeit mutatja

Forrás: Barta H, et al. [19]

Cr = kreatin; mI = mio-inozitol; NAA = N-acetil-aszpartát; ROC = vevő működési karakterisztika; TE = echóidő

Egy másik tanulmányban [20] azt vizsgáltuk, hogy hogyan változik az agyi H-MRS prediktív értéke a HIE-vel érintett újszülöttek első 2 élethete során. Ebben a tanulmányban HIE-ben szenvedő 169 olyan újszülött szerepelt, akiknél legalább egy H-MRS-vizsgálat történt a születés utáni 1–14 napon belül, és rendelkezésre álltak a 2 éves korban felvett fejlődésneurológiai adatok is. Az újszülötteket az első H-MRS-vizsgálat időpontja alapján három csoportba soroltuk: korai (1–3. életnap; $n = 91$), középidős (4–6. életnap; $n = 50$) és késői (7–14. életnap; $n = 28$) H-MRS. A metabolitárányok és a kimenetel összefüggésének mindhárom életkori kategóriában elvégzett vizsgálata alapján a NAA/Cr magassági arány, a mI/NAA magassági arány és a mI/NAA területi arány volt alkalmas a jó és a rossz kimenetel elkülönítésére, végig az első 14 életnap során. A teljes betegcsoportban a NAA/Cr és a mI/NAA magassági arányok voltak a leg-szorosabb összefüggésben ($p < 0,0001$ mindkét esetben) a kedvezőtlen kimenetel, függetlenül a gestációs kortól és az újszülöttek életkorától (az élet első 2 hetében). A kimenetel szerinti külön elemzésben azonban a NAA/Cr és a mI/NAA arányoknak a jó kimenetelű HIE-s újszülöttekben észlelt gestációs korrall való összefüggése a rossz kimenetelű csoportban eltűnt, ami a súlyosabb hypoxiás inzultus következtében megszakadó fiziológiai agyi folyamatokra utalt. Összességében véve, az inzultus súlyossága és a következményes kimenetel elnyomta a gestációs kor és a postnatalis életkor metabolitárányokra kifejtett hatását, ezért az agyi H-MRS megbízható eszköz a középsúlyos-súlyos HIE-ben szenvedő újszülöttek fejlődésneurológiai kimenetelének becslésében.

A szülők szocioökonómiai helyzetének jelentősége a fejlődésneurológiai kimenetel előrejelzésében

A családi szocioökonómiai helyzet (foglalkoztatottság, bevétel, iskolázottság) közvetve vagy közvetlenül jelentősen befolyásolja a gyermekek fejlődését, minden életkorban. Ennek a körülménynek a jelentőségét számos vizsgálat igazolta egészséges gyermekek és koraszülöttek körében is. Viszonylag kevés adat áll rendelkezésre arról, hogy a szülők szocioökonómiai helyzete milyen összefüggésben van a HIE-ben szenvedő újszülöttek fejlődésneurológiai kimeneteli mutatóival.

Prospektív, egycentrumos kohorszvizsgálat során középsúlyos-súlyos HIE-ben szenvedő, teljes-test-hypothermiával kezelt újszülöttek adatait regisztráltuk 2014 és 2019 között. A vizsgált betegcsoportban 93 újszülött (59% fiú) szerepelt. Az újszülötteknél koponya-MRI-re került sor, az agyi károsodás mértékét a Barkovich-féle pontozási rendszerrel ítéltük meg. A család szocioökonómiai helyzetéről önbevallásos kérdőívet használva gyűjtöttünk adatokat. Vizsgáltuk, hogy hol lakik a család (főváros, vidéki város, falu), a gyermeket két szülő együtt

vagy egy szülő egyedül neveli-e. Feljegyeztük a szülők iskolai végzettségét (általános iskola, középiskola, főiskola/egyetem), illetve a család havi anyagi bevételét (nemzeti medián [112 500 Ft] alatt, illetve felett). A család műveltségi szintjét az otthon található irodalmi könyvek számával (150 alatt, illetve felett) jellemeztük. Az újszülötteket 2 éves korig követtük, a fejlődésneurológiai kimenetelt a Bayley-féle fejlődési szűrővizsgálat második kiadása alapján állapítottuk meg (kedvezőtlen kimenetel a jelen vizsgálatban: ≤ 85 pontszám). A 93 fős vizsgálati csoportban a kognitív fejlődést tekintve 53 fő a jó, 40 fő a rossz fejlődést mutató csoportba, a motoros fejlődést tekintve pedig 52 fő a jó és 41 fő a rossz fejlődést mutató csoportba került [21].

Többszörös regressziós modellt használva (a gestációs életkort, a korai szérumlaktátszintet és az MRI-n észlelt agykárosodást figyelembe véve) azt találtuk, hogy a magasabb szülői iskolai végzettség szoros összefüggésben állt a jó kognitív fejlődéssel (OR: 2,20; 95% CI: 1,16–4,36). A szülői iskolázottság hatásának mértéke ($\beta = 0,786$) nagyobb volt, mint a Barkovich-féle pontozási rendszerben az agykárosodás súlyosságát megítő 1 ponté ($\beta = -0,356$). A család műveltségi szintje (otthon található könyvek száma) szignifikáns összefüggésben állt az agysérülést szenvedett 21 újszülött kognitív fejlődésével (OR: 40,0; 95% CI: 3,70–1352).

Noha eredményeinkből nem következik, hogy a szülők szocioökonómiai helyzete és a HIE-ben szenvedő újszülöttek kognitív fejlődése között az összefüggés ok-sági jellegű, a kimutatott szoros együttes előfordulás alapján – a gyermek jobb fejlődésneurológiai kimenetelének elérése érdekében – családi szinten indokolt minden olyan változást megvalósítani, amelyre az adott helyzetben lehetőség van.

Következtetés

Vizsgálataink során a közép súlyos-súlyos HIE-ben szenvedő újszülöttek kimenetelének korai előrejelzését valósítottuk meg. Vizsgálómódszereink korszerűek, bizonyos vonatkozásban újszerűek voltak. A kimenetel előrejelzését az tette lehetővé, hogy a betegeket nyomon követtük, és 2 éves korukban fel tudtuk mérni a mentális és pszichomotoros fejlődésüket. A hypothermiás kezelés és felmelegítés periódusában végzett folyamatos aEEG-vizsgálat longitudinálisan elemzett adataiból igazoltuk, hogy megbízható előrejelzés adható az érintettek későbbi, 2 éves korban várható mentális és pszichomotoros fejlődésére vonatkozóan. Kimutattuk, hogy a hypothermiás kezelés alatti szívfrekvencia a késői mentális és pszichomotoros fejlődés független prediktoraként szerepel, a magasabb szívfrekvencia rosszabb kimeneteli eséllyel társul. Igazoltuk, hogy a korai agyi H-MRS megbízható eszköz a közép súlyos-súlyos HIE-ben szenvedő újszülöttek kimenetelének becslésében, a thalamusban mérhető metabolitáryok mérésével. Végül a családok szocioökonómiai helyzetének hatását vizsgálva kimutattuk,

hogy a magasabb szülői iskolai végzettség szoros összefüggésben állt a jó kognitív fejlődéssel. A család műveltségi szintje, az otthon található könyvek számában mérve, az agykárosodást szenvedett gyermekek körében is szoros összefüggést mutatott a kognitív kimenetellel. Vizsgálati eredményeink nyomán a HIE-ben szenvedő újszülöttek várható kimenetelét pontosabban tudjuk előre jelezni már a szülést követő kórházi kezelés ideje alatt. Ennek jelentősége van a napi klinikai gyakorlatban a szülők tájékoztatása terén, a korai célzott intervenciók mérlegelésekor, de az összesített adatok elemzése segítheti az egészségügyi ellátás szervezési feladataival foglalkozók munkáját is.

Anyagi támogatás: 2016–2019: MTA Prémium Poszt-doktori Ösztöndíj támogatás (PPD460004). 2018–2021: FIKP Neurológia Tématerület, Asphyxia-munkacsoport 2020–2024: OTKA FK_20 (135222). 2022–2026: OTKA PD_22 (142288). 2021–2024: Felfedező, klinikai és kognitív idegtudományi kutatások a Semmelweis Egyetemen (TKP2021-EGA-25). 2022–2026: Transzlációs Idegtudományi Nemzeti Labor (RRF-2.3.1-21-2022-00011).

Szerzői munkamegosztás: J. Á.: A kézirat terve, írása és véglegesítése. A vizsgálat sorozat koncepciója, egyes vizsgálatok tervezése, irányítása. Statisztikai analízis, eredmények interpretációja. M. Ü., B. V., B. H., V. Zs., K. K.: Egyes vizsgálatok végzése, irodalomkutatás. Statisztikai analízis, eredmények interpretációja. Sz. M.: A kézirat kritikai átnézése, kiegészítése, egyes vizsgálatok irányítása. A közlemény végső változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Köszönetnyilvánítás

Köszönetet mondunk *Seri István* professzor úrnak, aki szakmai és mentori támogatásával segítette kutatásainkat az elmúlt évek során. Hálával tartozunk a Semmelweis Egyetem Gyermekgyógyászati Klinikájának Neonatális Intenzív Centrumában (NIC-osztályon) dolgozó valamennyi munkatársnak, akik nagyban segítették klinikai kutatásaink kivitelezését.

Irodalom

- [1] Lawn JE, Kerber K, Enweronu-Laryea C, et al. 3.6 million neonatal deaths – what is progressing and what is not? *Semin Perinatol.* 2010; 34: 371–386.
- [2] Shah PS. Hypothermia: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010; 15: 238–246.
- [3] Pierrat V, Haouari N, Liska A, et al. Prevalence, causes, and outcome at 2 years of age of newborn encephalopathy: population based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005; 90: F257–F261.
- [4] Bolodár A, Nagy E, Bodócs DL, et al. Analysis of early language development delay in children survived neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy without neurological impairment.

- [A korai nyelvi fejlődési késés vizsgálata újszülöttkori hypoxiás-ischaemiás encephalopathiát neurológiai károsodás nélkül túlélt gyermekekben.] Orv Hetil. 2025; 166: 990–999. [Hungarian]
- [5] Edwards AD, Brocklehurst P, Gunn AJ, et al. Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: Synthesis and meta-analysis of trial data. *BMJ* 2010; 340: c363.
- [6] Szakmár E, Kovács K, Méder Ü, et al. Feasibility and safety of controlled active hypothermia treatment during transport in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatr Crit Care Med*. 2017; 18: 1159–1165.
- [7] Szakmár E, Kovács K, Méder Ü, et al. Asphyxiated neonates who received active therapeutic hypothermia during transport had higher rates of hypocapnia than controls. *Acta Paediatr*. 2018; 107: 1902–1908.
- [8] Szakmár E, Jermendy Á, El-Dib M. Respiratory management during therapeutic hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Perinatol*. 2019; 39: 763–773. Erratum: *J Perinatol*. 2019; 39: 891.
- [9] Szakmár E, Kovács K, Méder Ü, et al. Neonatal encephalopathy therapy optimization for better neuroprotection with inhalation of CO₂: the HENRIC feasibility and safety trial. *Pediatr Res*. 2020; 87: 1025–1032.
- [10] Kovács K, Szakmár E, Méder Ü, et al. Serum cortisol levels in asphyxiated infants with hypotension. *Early Hum Dev*. 2018; 120: 40–45.
- [11] Kovács K, Szakmár E, Méder Ü, et al. 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; 211: 13–19.e3.
- [12] Jermendy Á, Szakmár E, Kovács K, et al. Optimization of intensive treatment in neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy. [Hypoxiás-ischaemiás encephalopathiát elszenvedett újszülöttek intenzív terápiájának optimalizálása.] *Orv Hetil*. 2025; 166(38): 1483–1489. [Hungarian]
- [13] Méder Ü, Csekő AJ, Szakács L, et al. Longitudinal analysis of amplitude-integrated electroencephalography for outcome prediction in hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr*. 2022; 246: 19–25.e5.
- [14] HOPE (HIE Outcome Prediction using aEEG). Available from: <https://suneonatalgroup.shinyapps.io/aegpredictiontool/> [accessed: 30 July 2025].
- [15] Rondagh M, de Vries LS, van Steenis A, et al. Longitudinal analysis of amplitude-integrated electroencephalography for outcome prediction in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy: a validation study. *J Pediatr*. 2024; 277: 114407.
- [16] Giesinger RE, Bailey LJ, Deshpande P, et al. Hypoxic-ischemic encephalopathy and therapeutic hypothermia: the hemodynamic perspective. *J Pediatr*. 2017; 180: 22–30.e2.
- [17] Zakariás D, Marics G, Kovács K, et al. Clinical application of the electric cardiometry based non-invasive ICON® hemodynamic monitor. [Az ICON® elektromos kardiometrián alapuló nem invazív hemodinamikai monitor használata a klinikumban.] *Orv Hetil*. 2018; 159: 1775–1781. [Hungarian]
- [18] Balog V, Vatai B, Kovács K, et al. Time series analysis of non-invasive hemodynamic monitoring data in neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Front Pediatr*. 2023; 11: 1112959.
- [19] Barta H, Jermendy Á, Kolossváry M, et al. Prognostic value of early, conventional proton magnetic resonance spectroscopy in cooled asphyxiated infants. *BMC Pediatr*. 2018; 18: 302.
- [20] Barta H, Jermendy Á, Kovács L, et al. Predictive performance and metabolite dynamics of proton MR spectroscopy in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatr Res*. 2022; 91: 581–589.
- [21] Varga Zs, Andorka C, Pataki M, et al. Higher parental education was associated with good cognitive outcomes in infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Acta Paediatr*. 2024; 113: 417–425.

(Jermendy Ágnes dr.,
Budapest, Bókay J. u. 53–54., 1083
e-mail: jermendy.agnes@semmelweis.hu)

*„A józan ész nem ajándék, hanem büntetés,
mert meg kell küzdened azokkal, akik nem rendelkeznek vele.”
(Albert Einstein)*