

**A központi idegrendszer fejlődési rendellenességeinek epidemiológiája
Dél-Kelet Magyarországon**

Ph.D. értekezés tézisei

Dr. Szabó Nóra Zsuzsanna



Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,
Gyermekgyógyászati Klinika és Gyermek Egészségügyi Központ

Témavezető: Prof. Dr. Sztriha László Ph.D., D.Sc.

Szeged

2012

Bevezetés

A veleszületett fejlődési rendellenességekben szenvedő betegek nagy terhet rónak az egészségügyi ellátó rendszerre és a társadalomra, szükséges tehát, hogy megbízható adatokkal rendelkezünk epidemiológiai és klinikai sajátosságaikról. A kongenitális anomáliák gyakoriságának becslésére konvencionálisan a teljes, vagy az élveszülöttekre vonatkoztatott születési prevalencia fogalmát használják. A kongenitális malformációk előfordulási gyakorisága nagyon eltérő a világ különböző részein. Az EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies) adatai szerint Európában 10 000 újszülött közül 239,5 szenvedett valamilyen fejlődési rendellenességben 2003 és 2007 között, míg Magyarországon 270,15 fejlődési rendellenességet észleltek 10 000 újszülöttön ugyanezen időszak alatt. A különböző irodalmi adatok alapján, az adatgyűjtés módjától függően, a központi idegrendszeri malformációk az összes fejlődési rendellenesség kb. 5-20%-át teszik ki. Bár az összes központi idegrendszeri fejlődési rendellenesség születési prevalenciája viszonylag magas, az egyes típusok (pl. holoprosencephalia, vagy moláris fog malformáció) mégis a ritka betegségek (orphan diseases) közé tartoznak.

A fejlődési rendellenességek regiszterei, mint amilyen az EUROCAT Európában, általában csak a velőcsőzáródási zavarok, hydrocephalus, microcephalia és arhinencephalia/holoprosencephalia születési prevalenciájáról szolgáltatnak információt. Az agyi képzőanyag fejlődésével azonban más fejlődési rendellenesség típusok (pl. az agykéreg, vagy a hátsó skála struktúráinak dysgenesise) felismerése is rutinszerűvé vált és szükségesnek látszik ezeknek a rendellenességeknek az epidemiológiáját is tanulmányozni.

Célkitűzések

Elsődleges célunk valamennyi központi idegrendszeri fejlődési rendellenesség epidemiológiai jellemzőinek és klinikai spektrumának népesség alapú, retrospektív felmérése volt Magyarországon a Dél-alföldi régióban (Dél–Kelet Magyarországon). Ezen belül célul tűztük ki a malformációk születési prevalenciájának felmérését, a társuló központi idegrendszeri, illetve azon kívüli rendellenességek spektrumának leírását, az egyes malformáció típusok főbb klinikai tulajdonságainak jellemzését és az epilepszia gyakoriságának megállapítását az egyes csoportokban. Törekedtünk a malformációk hátterében álló etiológiai faktorok kutatására. Eredményeinket összehasonlítottuk a nemzetközi irodalmi adatokkal.

További célunk egy regionális regiszter létrehozása volt, amely adatbázisként szolgálhat a jövőbeli kutatások számára. Munkánk fontos célja, hogy felkeltsük a döntéshozók figyelmét a központi idegrendszeri fejlődési rendellenességgel élők speciális problémáira.

Betegek és módszerek

A népesség alapú retrospektív tanulmányunkban a Dél-alföldi régióban 1992. július 1. és 2006. június 30. között központi idegrendszeri fejlődési rendellenességgel születettek adatait dolgoztuk fel. Az adatgyűjtést a házi gyermekorvosok és a gyermekeket ellátó intézetek (neurológiai szakrendelések, kórházak, klinikai osztályok, területi szakértői bizottságok és gyermekotthonok) betegei között végeztük. Az SZTE Pathológiai Intézet anyagát is áttekintettük. A demográfiai adatokat a Központi Statisztikai Hivatal szolgáltatta. A velőcsőzáródási zavarokra vonatkozó adatokat a Veszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartása (VRONY) bocsájtotta rendelkezésünkre.

A leletek áttanulmányozását követően részletes klinikai és neurológiai vizsgálatot végeztünk, amennyiben az lehetséges volt. Agyi ultrahang, CT és/vagy MRI vizsgálat valamennyi esetben történt. Azoknál a betegeknél, akiknél diszmorfiás jegyek vagy multiplex anomáliák voltak észlelhetők, rutin kromoszóma analízis történt. Molekuláris citogenetikai vizsgálatokat vagy mutáció analízist az Országos Egészségügyi Pénztár által támogatott esetekben tudtunk végezni kollaborációs partnereink segítségével.

Teljes születési prevalencia számítást csak a velőcsőzáródási rendellenességek csoportjában végeztünk, mert a fejlődési rendellenességek többi csoportjában a szükséges adatok (a terhesség befejezése, illetve halvaszületés központi idegrendszeri fejlődési rendellenességgel) nem álltak rendelkezésünkre. A teljes prevalencia számításakor a számlálóban az összes érintett élveszületett, prenatális diagnosztikát követő terminálás és a 20. terhességi hetet követő magzati halálozás száma szerepelt, a nevezőben pedig a régió összes élve- és halvaszületettjének (Magyarországon ez a 24. terhességi hetet betöltött terhességet jelenti) a száma volt feltüntetve. A terminált magzatok nemi megoszlását nem ismertük.

Élveszületési prevalenciát valamennyi malformáció típusra számoltunk. A számlálóban az adott csoportba tartozó élveszületettek száma, a nevezőben a régió élveszületési adatai szerepeltek.

A prevalencia adatokat 10 000 születésre adtuk meg, majd az adatokhoz tartozó 95%-os konfidencia intervallumot (95% CI) is kiszámítottuk. A statisztikai analízist az SPSS 15.0 programmal végeztük. A kutatáshoz etikai engedélyt kaptunk a Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Karának Etikai Bizottságától. Szülői beleegyezést kértünk a betegek adatainak tudományos célú felhasználásához.

A központi idegrendszer fejlődési rendellenességeit Volpe, Barkovich, Parisi és Dobyns nemzetközileg elfogadott klasszifikációja szerint csoportosítottuk.

Eredmények és megbeszélés

A vizsgált periódusban 185 486 (95 241 fiú és 90 245 lány) élveszületést regisztráltak a régióban és közöttük 214 (120 fiú és 94 leány) szenvedett központi idegrendszeri fejlődési rendellenességben. A központi idegrendszeri malformációk élveszületési prevalenciája 11,54 /10 000 (95% CI: 9,99-13,08) volt a fenti időszakban, 12,60/10 000 (95% CI: 10,35-14,85) a fiúk és 10,42/10 000 (95% CI: 8,31-12,52) a leányok között. Adataink alapján tehát 870 újszülöttből egy valamilyen központi idegrendszeri fejlődési rendellenességgel jött a világra. A bejelentett halvaszületések száma 874 volt, így az élve és halva születések együttes száma 186 360.

Az egyes malformációs csoportokhoz tartozó élveszületési prevalencia adatokat a mellékelt táblázatban tüntettük fel (1. táblázat).

1. táblázat A központi idegrendszeri malformációk élveszületési prevalenciái a Dél-alföldi régióban (1992. július 1.- 2006. június 30.)

Malformációk csoportjai	Esetszám (fiú/leány)	Élveszületési prevalencia 10 000 élveszülettre (1: élveszülettek száma)	95% CI	Fiúk élveszületési prevalenciája 10 000 élveszülettre (1: élveszülettek száma)	95% CI	Leányok élveszületési prevalenciája 10 000 élveszülettre (1: élveszülettek száma)	95% CI
Myelomeningocele	31 (14/17)	1,67 (1:6000)	1,08-2,26	1,47 (1:6800)	0,70-2,24	1,88 (1:5300)	0,99-2,78
Anencephalia	0	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Encephalocele	6 (1/5)	0,32 (1:31 000)	0,06-0,58	0,10 (1:100 000)	-0,10-0,31	0,55 (1:18 000)	0,07-1,04
Occult spinalis dysraphia	4 (2/2)	0,22 (1:46 000)	0,02-0,43	0,21 (1:47 600)	-0,08-0,50	0,22 (1:45 000)	-0,09-0,53
Holoprosencephalia	9 (5/4)	0,49 (1:20 000)	0,17-0,58	0,52 (1:19 000)	0,06-0,99	0,44 (1:23 000)	0,01-0,88
Corpus callosum anomália	38 (26/12)	2,05 (1:4900)	1,40-2,70	2,73 (1:3700)	1,68-3,78	1,33 (1:7500)	0,58-2,08
Septo-opticus dysplasia	2 (1/1)	0,11 (1:91 000)	-0,04-0,26	0,10 (1:100 000)	-0,10-0,31	0,11 (1:91 000)	-0,11-0,33
Cavum septi pellucidi	11(7/4)	0,59 (1:17 000)	0,24-0,94	0,73 (1:14 000)	0,19-1,28	0,44 (1:23 000)	0,01-0,88
Microcephalia	30 (11/19)	1,62 (1:6200)	1,04-2,20	1,15 (1:8700)	0,47-1,84	2,11 (1:4700)	1,16-3,05
Microlissencephalia	2 (1/1)	0,11 (1:91 000)	-0,04-0,26	0,10 (1:100 000)	-0,10-0,31	0,11 (1:91 000)	-0,11-0,33
Agyria/pachyria-subcorticalis szalag heterotopia spektrum	5 (3/2)	0,27 (1:37 000)	0,03-0,51	0,31 (1:32 000)	-0,04-0,67	0,22 (1:45 000)	-0,09-0,53
Neuronalis heterotopia	3 (1/2)	0,16 (1:62 000)	-0,02-0,34	0,10 (1:100 000)	-0,10-0,31	0,22 (1:45 000)	-0,09-0,53
Polymicrogyria	8 (7/1)	0,43 (1:23 000)	0,13-0,73	0,73 (1:14 000)	0,19-1,28	0,11 (1:91 000)	-0,11-0,33
Schizencephalia	10(6/4)	0,54 (1:19 000)	0,20-0,87	0,63 (1:16 000)	0,13-1,13	0,44 (1:23 000)	0,01-0,88
Fokális corticalis dysplasia	1 (1/0)	0,05 (1:200 000)	-0,05-0,16	0,10 (1:100 000)	-0,10-0,31	NR	NR
Molaris fogra emlékeztető malformáció	2 (1/1)	0,11 (1:91 000)	-0,04-0,26	0,10 (1:100 000)	-0,10-0,31	0,11 (1:91 000)	-0,11-0,33
Dandy-Walker malformáció	6 (1/5)	0,32 (1:31 000)	0,06-0,58	0,10 (1:100 000)	-0,10-0,31	0,55 (1:18 000)	0,07-1,04
Cerebellaris vermis hypoplasia molaris fog tünet nélkül	9 (3/6)	0,49 (1:20 000)	0,17-0,80	0,31 (1:32 000)	-0,04-0,67	0,66 (1:15 000)	0,13-1,20
Unilateralis cerebellaris hypoplasia	2 (1/1)	0,11 (1:91 000)	-0,04-0,26	0,10 (1:100 000)	-0,10-0,31	0,11 (1:91 000)	-0,11-0,33
Cerebellaris aplasia/hypoplasia	7 (5/2)	0,38 (1:26 000)	0,10-0,66	0,52 (1:19 000)	0,06-0,99	0,22 (1:45 000)	-0,09-0,53
Chiari malformáció I-es típus	2 (2/0)	0,11 (1:91 000)	-0,04-0,26	0,21 (1:48 000)	-0,08-0,50	NR	NR
Pontocerebellaris hypoplasia	2 (0/2)	0,11 (1:91 000)	-0,04-0,26	NR	NR	0,22 (1:45 000)	-0,09-0,53
Arachnoidealis cysta	24 (21/3)	1,29 (1:7700)	0,78-1,81	2,20 (1:4500)	1,26-3,15	0,33 (1:30 000)	-0,04-0,71
Összefoglalás	214 (120/94)	11,54 (1:870)	9,99-13,08	12,60 (1:790)	10,35-14,85	10,42 (1:960)	8,31-12,52

Rövidítések: 95% CI: 95%-os konfidencia intervallum, NR: nem releváns

A velőcsőzáródási rendellenességek epidemiológiája (1-4 csoport)

A velőcsőzáródási defektussal (myelomeningocele, anencephalia és encephalocoele) regisztrált esetek száma 110, a teljes prevalencia 5,93/10 000 (95% CI: 4,80-7,01) volt.

1. A *myelomeningocélével* regisztrált esetek száma 68 (31 élveszületett, 31 terminált és 6 halvaszületett), a teljes prevalencia 3,65/10 000 (95% CI: 2,78-4,52), az élveszületési prevalencia 1,67/10 000 (95% CI: 1,08-2,26) volt. Figyelemre méltó, hogy 1999 után a teljes prevalencia növekedési tendenciája figyelhető meg párhuzamosan a terminálások számának emelkedésével, míg a myelomeningocélével élve születettek száma csökkent.

2. *Anencephalia* 32 esetben fordult elő (2 halvaszületett kivételével valamennyi terminált volt). A számított teljes prevalencia 1,72/10 000 (95% CI: 1,12-2,31) volt. Az anencephalia prevalenciája is növekedett 1999 után. Társuló rendellenességet a csoport közel 1/5-énél találtunk.

3. *Encephalocoele* miatt 10 eset (6 élveszületett, 3 terminált magzat, 1 halvaszületett) került a regiszterbe. A teljes prevalencia 0,54/10 000 (95% CI: 0,20-0,87), az élveszületési prevalencia 0,32/10 000 (95% CI: 0,06-0,58) volt. Az összes encephalocoele occipitalis elhelyezkedésű volt egy 21-es triszómiához társuló eset kivételével, ahol nasofrontalis lokalizációt észleltünk. A társuló malformációk aránya magas, egy esetben Meckel-Gruber szindróma igazolódott, a többi újszülöttnél önálló szindrómába nem sorolható, multiplex anomáliákat találtunk.

A velőcsőzáródási rendellenességek teljes prevalenciája alacsonyabb volt a Dél-alföldi régióban 1992 és 2006 között, mint az európai átlag az EUROCAT adatai alapján. Igen jelentős volt a csökkenés az 1980-1991 közötti időszakhoz viszonyítva, feltehetően az egészségügyi felvilágosító tevékenység eredményeként elterjedt perikonceptcionális folsav prevenciónak az eredményeként. A myelomeningocele és anencephalia teljes prevalenciájának 1999-től megfigyelt sajnálatos emelkedési tendenciája azonban felhívja a figyelmet arra, hogy további teendők kívánatosak a primer prevenció terén.

4. *Occult spinalis dysraphiát* 4 (2 fiú és 2 leány) betegben találtunk, az élveszületési prevalencia így 0,22/10 000 (95% CI: 0,02-0,43) lett. Három gyermekben lipomyelomeningocele, 1 esetben dermalis sinus igazolódott. Népeség alapú epidemiológiai adatok nem állnak rendelkezésre az occult spinalis dysraphia gyakoriságáról, az általunk talált prevalencia bizonyára kisebb a valós értéknél, mert a gyakran szegényes tünettannal miatt nem kerül diagnosztizálásra minden eset.

A prosencephalon rendellenességeinek epidemiológiája (5-8 csoport)

5. *Holoprosencephaliát* 9 esetben (5 fiú, 4 leány) diagnosztizáltunk, az élveszületési prevalencia 0,49/10 000 (95% CI: 0,17-0,58) volt. A társuló malformációk alapján betegeinket 3 alcsoportba osztottuk:

- 5a. Holoprosencephalia craniofacialis abnormalitással (4 beteg)
- 5b. Holoprosencephalia craniofacialis és egyéb rendellenességgel (4 beteg)
- 5c. Holoprosencephalia kromoszóma rendellenességhez társulva (13 triszómia egy betegben)

Különböző adatok találhatóak az irodalomban a *holoprosencephalia* gyakoriságáról. A mi prevalencia adataink hasonlóak Nagy-Britannia és Olaszország egyes régióiban, továbbá New York államban talált élveszületési prevalenciához. A társuló rendellenességek előfordulási gyakorisága is hasonló volt az irodalomban leírtakhoz.

6. *Corpus callosum anomáliát* (teljes/részleges agenesis vagy hypoplasia) 38 esetben (26 fiú és 12 leány) találtunk. Az élveszületési prevalencia 2,05/10 000 (95% CI: 1,40-2,70) volt, 2,73/10 000 (95% CI: 1,68-3,78) a fiúk és 1,33/10 000 (95% CI: 0,58-2,08) a leányok között. A corpus callosum malformációk egyes altípusait tekintve mind a teljes/részleges agenesis, mind a hypoplasia esetén az élveszületési prevalencia 1,02/10 000 (95% CI: 0,56-1,48), a fiúk/leányok aránya pedig 2,2 volt. A corpus callosum anomáliáihoz gyakran társultak egyéb központi idegrendszeri és/vagy azon kívüli rendellenességek, ezek alapján betegeinket négy csoportba soroltuk:

- 6a. Izolált corpus callosum agenesis vagy hypoplasia 18 betegben (14 fiú, 4 leány) igazolódott. Többségükben a motoros és az intellektuális fejlődés késlekedését észleltük. A betegek fele epilepsziás volt.
- 6b. A corpus callosum agenesis vagy hypoplasia más központi idegrendszeri rendellenességhez társult 5 gyermekben (3 fiú és 2 leány). Megkésett motoros és szellemi fejlődés 4, kóros neurológiai tünet 3, epilepszia 2 esetben fordult elő.
- 6c. A corpus callosum anomália más központi idegrendszeri és azon kívüli rendellenességgel is társult 7 betegben (4 fiú és 3 leány). A pszichomotoros fejlődés igen kedvezőtlen volt valamennyi esetben, 3 beteg epilepsziás volt, egy beteg pedig meghalt.
- 6d. A corpus callosum malformáció csak központi idegrendszeren kívüli anomáliához társult 8 esetben (5 fiú és 3 leány). A társuló szomatikus rendellenességek nagyon változatosak voltak. A corpus callosum agenesis egy esetben rövid borda-polydactylia szindróma II-es típusához, egy másikban pedig

a 18-as kromoszóma triszomiájához társult. A betegek fele meghalt újszülött korban, a túlélők pedig az intellektuális és a mozgásfejlődés súlyos sérülésének tüneteit mutatták.

Anyagunkban a corpus callosum anomáliái voltak a központi idegrendszer leggyakoribb fejlődési rendellenességei. Az agenesis és hypoplasia egyenlő arányát feltehetőleg a közös genetikai háttér magyarázza. A miénkhez hasonló élveszületési prevalenciáról számoltak be Kaliforniából és szinte azonos fiú túlsúlyt is leírtak korábban.

7. *Septo-opticus dysplasia* 2 betegben (1 fiú és 1 leány) fordult elő, az élveszületési prevalencia 0,11/10 000 (95% CI: -0,04-0,26) volt. Igen kevés epidemiológiai adat áll rendelkezésre erről a malformációról, egy népesség alapú svéd tanulmány a miénkhez hasonló nagyságrendű (0,06/10 000) élveszületési prevalenciát írt le.

8. Tíz mm-nél nagyobb *cavum septi pellucidi* 11 esetben (7 fiú és 4 leány) került diagnosztizálásra. Az élveszületési prevalencia 0,59/10 000 (95% CI: 0,24-0,94) volt. Egy multiplex anomáliával élő beteg kivételével a malformáció valamennyi esetben izoláltan fordult elő. Népesség alapú epidemiológiai tanulmány nem található a rendellenesség gyakoriságáról az irodalomban. Amíg keskeny (<5 mm) *cavum septi pellucidi* egészséges egyéneknél is észlelhető, a megfigyelések szerint széles *cavum* a középvonali agyi struktúrák dysgenesisére utalhat és az átlagosnál gyakoribb bizonyos pszichiátriai megbetegedésekben.

A proliferáció zavarainak epidemiológiája (9-10 csoport)

9. *Microcephaliát* 30 betegben (11 fiú és 19 leány) diagnosztizáltunk. A csoport élveszületési prevalenciája 1,62/10 000 (95% CI: 1,04-2,20) volt.

9a. Primer microcephalia 10 betegben (2 fiú és 8 leány) fordult elő, az élveszületési prevalencia 0,54/10 000 (95% CI: 0,20-0,87) volt. A csoport egészét megkésett fejlődés és intellektuális deficit jellemezte, egyéb kóros neurológiai tünetet nem észleltünk egy eset kivételével.

9b. Kromoszóma rendellenességhez vagy szindrómához 7 gyermekben (3 fiú, 4 leány) társult microcephalia, ennek a heterogén csoportnak az élveszületési prevalenciája 0,38/10 000 (95% CI: 0,10-0,66) volt. Cornelia de Lange és Nijmegen breakage szindróma 2-2, Patau és otopalatodigitalis szindróma 1-1 esetben fordult elő.

9c. Veleszületett microcephalia 13 betegben (6 fiú és 7 leány) társult egyéb központi idegrendszeri és/vagy szomatikus rendellenességgel. Az élveszületési prevalencia 0,70/10 000 (95% CI: 0,32-1,08) volt ebben a csoportban. Három beteg meghalt, a többiek pedig az intellektuális és a mozgásfejlődés súlyos sérülésének tüneteit mutatták.

Mint a fenti csoportosítás mutatja, a microcephalia etiológiája rendkívül heterogén, ami megnehezíti népesség alapú epidemiológiai felmérések készítését. A primer microcephalia klinikailag homogénnek tűnő csoportot alkot, ennek ellenére a gyakoriságáról kevés adat áll rendelkezésünkre. Egyes tanulmányok a „genetikai microcephalia” (amely klinikailag a primer microcephaliához hasonló) előfordulási gyakoriságát a mi adatainkkal azonos nagyságrendűnek becsülték. A microcephaliáért felelős gének (*MCPHI*, *CDK5RAP2*, *ASPM*, *CENPJ*, *STIL*) mutációinak felfedezése különösen nagy lendületet adott a kutatásnak, ezért betegeinkben is elvégezzük a molekuláris genetikai vizsgálatokat a jövőben.

Microcephalia több száz szindrómához társulhat az OMIM adatai szerint. Ez a heterogenitás tükröződik a 9b csoportba gyűjtött betegeinken. A 9c csoport betegeinek szindromatológiai besorolása nem sikerült, az irodalmi adatok arra utalnak, hogy további molekuláris citogenetikai és új generációs szekvenálási módszerek az esetek egy részében feltárhatják a rendellenességek genetikai hátterét. Természetesen a környezeti faktorok kóroki szerepe is mérlegelendő a 9c csoport betegeinek esetében.

10. *Microlissencephaliát (microcephalia feltűnően sima agyfelszínnel)* 2 esetben (1 fiú és 1 leány) találtunk. Az élveszületési prevalencia 0,11/10 000 (95% CI: -0,04-0,26) volt. A klinikai képet súlyosan megkésett fejlődés, intellektuális és neurológiai deficit jellemezte, egy esetben multiplex fejlődési rendellenesség is társult a cerebrális dysgenesishez. A microlissencephalia születési prevalenciája nem ismert az irodalomban. Elsősorban proliferációs zavar következményének tartják, amelyhez kóros migráció is társulhat.

Az agykéreg fejlődési rendellenességeinek (a migráció és a differenciálódás zavarai) epidemiológiája (11-15 csoport)

A neuronok migrációjának és az agykéreg differenciálódásának zavarai igen jelentős szerepet játszanak az epileptogenesisben, ennek ellenére kevés népesség alapú epidemiológiai adat áll rendelkezésünkre ezekről a malformációkról. Az agykéreg

fejlődési rendellenességét 27 esetben diagnosztizáltuk felmérésünk során, ami 1,46/10 000 (95% CI: 0,91-2,00) éveszületési prevalenciának felel meg.

11. *Agyria/pachygyria (lissencephalia), subcorticalis szalag heterotopia spektrum* 5 betegben (3 fiú és 2 leány) igazolódott. A csoport éveszületési prevalenciáját 0,27/10 000-nek (95% CI: 0,03-0,51) találtuk. A lissencephalia háttérben mutációt találtunk a *LIS1* génben egy fiúban, egy leányban pedig a subcorticalis szalag heterotopia a *DCX* gén mutációjának következtében alakult ki. Az agyria/pachygyria a pszichomotoros fejlődés súlyos késlekedésével társult, a subcorticalis szalag heterotopia tünetei enyhébbek voltak. A lissencephalia népesség alapú epidemiológiájáról egy holland adat áll rendelkezésünkre a 80-as évekből, amely alacsonyabb prevalenciát tükröz, azóta azonban az agyi képalkotó eljárások fejlődésének következtében javult a diagnózis felállításának esélye.

12. *Neuronalis heterotopia* mindössze 3 betegben (1 fiú és 2 leány) került diagnosztizálásra, így az éveszületési prevalencia 0,16/10 000 (95% CI:-0,02-0,34) volt. A heterotop neuron csoportok mindhárom esetben subependymalisan helyezkedtek el. A fejlődésneurológiai kimenetel kedvezőtlen volt valamennyi betegben. Népesség alapú adatok nem állnak rendelkezésünkre, a kohort felmérések szerint az epilepsziát okozó agyi fejlődési rendellenességek több mint 10%-a neuronalis heterotopia.

13. *Polymicrogyria* 8 betegben (7 fiú és 1 leány) igazolódott, az éveszületési prevalencia 0,43/10 000 (95% CI: 0,13-0,73) volt. Számos esetben találtunk társuló malformációt, amelyek közül különösen figyelemre méltó a polymicrogyria és a mega corpus callosum együttes előfordulása egyik fejlődésében késlekedő epilepsziás betegünkben. Az epilepszia igen gyakori volt a polymicrogyriában szenvedő gyermekekben. A polymicrogyria gyakoriságáról nem áll rendelkezésünkre népesség alapú epidemiológiai adat. A felmérést nehezíti a heterogén klinikai megjelenés és a változatos etiológia. Újabb irodalmi adatok arra utalnak, hogy molekuláris citogenetikai és új generációs szekvenálási módszerekkel az esetek egy részében megtalálhatók a rendellenesség genetikai okai, de körültekintő vizsgálatok szükségesek az esetleges környezeti etiológiai tényezők felismerésére is.

14. *Schizencephaliát* 10 esetben (6 fiú és 4 leány) diagnosztizáltunk. Az éveszületési prevalencia 0,54/10 000 (95% CI: 0,20-0,87) volt. A hasadék 7 gyermeknél egyoldali (5 zárt ajkú, 2 nyitott ajkú), 3 gyermeknél kétoldali (2 zárt ajkú, 1 nyitott ajkú) volt. Az egyoldali hasadékok legtöbbször a perisylvicus régióra lokalizálódtak, a kétoldaliaknak nem volt predilekciós helye. Megkésett fejlődés,

cerebrális paresis és epilepszia állt a klinikai tünetek előterében. Egyoldali, a Sylvius-hasadékra lokalizálódó schizencephalia és ellenoldali perisylvicus polymicrogyria egyik betegünkben klinikailag bilaterális operculum szindrómával társult.

Kaliforniából közöltek népesség alapú epidemiológiai adatot, amely az 1 éves kor alatt diagnosztizált schizencephalia gyakoriságát alacsonyabbnak találta a mi adatainknál. A schizencephaliát azonban az esetek felében egy éves kor után diagnosztizálják, ami magyarázza az általunk leírt magasabb prevalenciát.

15. *Fokális corticalis dysplasiát* 1 fiúnál találtunk, amely 0,05/10 000 (95% CI: -0,05-0,16) éveszületési prevalenciának felel meg. Betegünkben frontális fokális corticalis dysplasia okozta az epilepsziát. Népesség alapú felmérés nem áll rendelkezésünkre, az epilepszia-sebészeti kohort felmérésekben a rendellenesség gyakorinak tűnik, mint fokális rohamok forrása.

A hátsó skálában elhelyezkedő képletek rendellenességeinek epidemiológiája (16-22 csoport)

A hátsó skálában elhelyezkedő malformáció összesen 30 betegben került felismerésre, a csoport éveszületési prevalenciája 1,62/10 000 (95% CI: 1,04-2,20) volt, 1,36/10 000 (95% CI: 0,62-2,11) a fiúk és 1,88/10 000 (95% CI: 0,99-2,78) a leányok között. Az általunk talált prevalencia közel áll a Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program által közzétett adathoz

16. *Molaris fogra* emlékeztető komplex malformációt láttunk a mesencephalon és a cerebellum dysgenesise következtében 2 betegben (1 fiú és 1 leány). Az éveszületési prevalencia így 0,11/10 000 (95% CI: -0,04-0,26) volt. A fiú esetében Joubert szindróma igazolódott, amelyet a *CEP290* génben talált compound heterozigóta mutáció is megerősített. A Joubert és a hozzá hasonló, molaris fog malformációval társuló rendellenességek a ciliopátiák közé tartoznak, amelyek háttérében számos gén (*ARL13B*, *AH11*, *CC2D2A*, *CEP290*, *RPGRIP1L*, *MKS/TMEM67*, *NPHP1*) mutációja állhat. A vizsgálat során igazolt egyetlen Joubert szindrómás esetre számított regionális éveszületési prevalencia más szerzők adataival teljesen egyező.

A leány betegünkben a molaris fog malformáció egyéb központi idegrendszeri fejlődési rendellenesség kíséretében rövid borda-polydactylia szindróma tüneteivel társult.

17. *Dandy-Walker malformációt* 6 esetben (1 fiú és 5 leány) találtunk. Az éveszületési prevalencia 0,32/10 000 (95% CI: 0,06-0,58) volt. Hatból 5 esetben a

malformáció multiplex rendellenességgel társult. Hasonló prevalencia adatok találhatóak az irodalomban. Egy leányban a Dandy-Walker malformáció a PHACE szindróma részeként volt jelen, amelynek a prevalenciáját 1/1 000 000-ra becsülik. Három beteg újszülöttkorban meghalt.

18. *Cerebellaris vermis hypoplasia molaris fog tünet nélkül* 9 gyermekben (3 fiú és 6 leány) fordult elő. Az élveszületési prevalencia 0,49/10 000 (95% CI: 0,17-0,80) volt. Az esetek közel felében találtunk társuló rendellenességet. A fejlődésneurológiai kimenetel a legtöbb esetben kedvezőtlen volt, epilepszia 44%-ban fordult elő. Népeesség alapú epidemiológiai adatok nem állnak rendelkezésre. Vizsgálataink során valószínűleg alulértékeltük a rendellenesség előfordulási gyakoriságát, mert a helyes diagnózist elfedheti, ha cisterna magna vagy Dandy-Walker variáns kerül leírásra vermis hypoplasia helyett a radiológiai leletekben.

19. *Unilateralis cerebellaris hypoplasia* 2 gyermekben (1 fiú és 1 leány) látszott. Az élveszületési prevalencia 0,11/10 000 (95% CI: -0,04-0,26) volt. A fiúban Down szindrómához társult a rendellenesség, míg a leány szindromatológiai besorolása nem sikerült. Mindkét beteg epilepsziás volt. A rendellenesség születési prevalenciája ismeretlen, korábban csupán néhány esetet írtak le. Kialakulásában a perinatalis időszakban elszenvedett vérzés roncsoló szerepét inkább feltételezik, mint genetikai, vagy környezeti ártalmat, így hát a rendellenesség valószínűleg nem is tekinthető valódi dysgenesisnek.

20. A cerebellaris hemisphaeriumokat és a vermist is érintő *cerebellaris aplasia/hypoplasia* 7 esetben (5 fiú és 2 lány) került észlelésre. Az élveszületési prevalencia 0,38/10 000 (95% CI: 0,10-0,66) volt. Cerebellaris aplasia egy esetben fordult elő többszörös idegrendszeren kívüli fejlődési rendellenességhez társulva. Az esetek többségében a cerebellaris hypoplasia is társult egyéb rendellenességgel és a kimenetel kedvezőtlen volt. Összehasonlításként szolgáló népeesség alapú epidemiológiai adatok nem állnak rendelkezésre erről a fejlődési rendellenességről sem.

21. A *Chiari malformáció* I-es típusa 2 betegben (2 fiú) volt kimutatható, ami 0,11/10 000 (95% CI: -0,04-0,26) élveszületési prevalenciának felelt meg. Fejfájás, illetve autizmus kivizsgálása során derült ki a rendellenesség. Anyagunkban ritkábbnak tűnik ez a malformáció, mint más felmérésekben, aminek az lehet az oka, hogy a tünetek gyakran a gyermekkor végén, vagy korai felnőttkorban jelentkeznek.

22. A *pontocerebellaris hypoplasia* egy prenatalis kezdetű, autoszomális recesszíven öröklődő, súlyos neurodegeneratív megbetegedés, amelynek több típusa

van. A kórképet a neurodegeneratív folyamat ellenére a fejlődési rendellenességek közé szokták sorolni. Pontocerebellaris hypoplasia 2-es típusát 2 gyermekben (2 leány) észleltük, így az élveszületési prevalencia 0,11/10 000 (95% CI: -0,04-0,26) volt. Mentális retardáció és mozgászavar jellemezte az egyik és microcephalia, súlyos mentális retardáció, spasztikus quadriplegia és idegi hallásvesztés a másik esetet. Anyagcsere betegség vagy kromoszóma rendellenesség nem igazolódott és a *TSEN54* génben sem lehetett mutációt kimutatni egyik betegben sem.

Egyéb központi idegrendszeri malformációk epidemiológiája

23. *Arachnoidealis cystát* 24 esetben (21 fiú és 3 lány) találtunk. Az élveszületési prevalencia 1,29/10 000 (95% CI: 0,78-1,81) volt. A legtöbb cysta a középső koponyagödörben helyezkedett el. Társuló rendellenességet csak néhány esetben észleltünk. Az arachnoidealis cysták gyakran véletlenszerűen kerültek felismerésre változatos tünetek miatt kért agyi képalkotó vizsgálatok során. Betegeink 29%-a volt epilepsziás.

Összegezés, következtetések

Több fejlődési rendellenesség (pl. holoprosencephalia, corpus callosum rendellenességek, moláris fog és Dandy-Walker malformáció) élveszületési prevalenciája hasonló volt a vizsgált régióban a más országokból közölt adatokkal. Vizsgálataink azonban kiderítettek új, eddig nem közölt születési prevalencia adatokat is számos fejlődési rendellenességre vonatkozóan (pl. primer microcephalia, corticalis dysgenesis különböző típusai). A myelomeningocele és az anencephalia teljes prevalenciájának növekedése felhívja a figyelmet a primer prevenció terén folyó felvilágosító tevékenység javítására. Négy szindrómát (otopalatodigitalis szindróma spektrum rendellenesség, mega corpus callosum, polymicrogyria, epilepszia, psychomotoros retardáció szindróma, kétoldali operculum szindróma és PHACE szindróma) diagnosztizáltunk, továbbá három új esetben sikerült gén mutációt (*LISI*, *DCX*, *CEP290*) azonosítani betegeinkben. Adataink alapján felbecsülhető az a terhelés, amit a központi idegrendszeri fejlődési rendellenességek rónak az egészségügyi ellátó rendszerre. Munkánk során egy adatbázist is létrehoztunk, amely alapjául szolgál olyan molekuláris genetikai és környezet egészségügyi vizsgálatoknak, amelyek elősegítik a központi idegrendszeri dysgenesis okainak feltárását, megkönnyítve a fogamzás előtti és a prenatális genetikai tanácsadást.

A tézis alapjául szolgáló közlemények jegyzéke

- I. Szabó N, Szabó H, Hortobágyi T, Túri S, Sztriha L. Pontocerebellar hypoplasia type 1. *Pediatr Neurol* 2008;39:286-8. *IF: 1,505*
- II. Szabó N, Hegyi A, Boda M, Páncsics M, Pap C, Zágonyi K, Romhányi E, Túri S, Sztriha L. Bilateral operculum syndrome in childhood. *J Child Neurol* 2009;24:544-50. *IF: 1,592*
- III. Szabó N, Pap C, Kóbor J, Svékus A, Túri S, Sztriha L. Primary microcephaly in Hungary: epidemiology and clinical features. *Acta Paediatr* 2010;99:690-3. *IF: 1,955*
- IV. Szabó N, Gyurgyinka G, Bereg E, Túri S, Sztriha L. Epidemiology and clinical spectrum of schizencephaly in South-Eastern Hungary. *J Child Neurol* 2010;25:1335-9. *IF: 1,668*
- V. Szabó N, Gergev G, Kóbor J, Szűcs P, Túri S, Sztriha L. Holoprosencephaly in Hungary: birth prevalence and clinical spectrum. *J Child Neurol* 2011;26:1029-32. *IF: 1,668*
- VI. Szabó N, Gergev G, Kóbor J, Bereg E, Túri S, Sztriha L. Corpus callosum anomalies: birth prevalence and clinical spectrum in Hungary. *Pediatr Neurol* 2011;44:420-6. *IF: 1,513*

A tézis alapjául szolgáló közlemények kumulatív impakt faktora (ISI 2012): 9,901

Egyéb közlemények jegyzéke

- VII. Sztriha L, Panzeri C, Kálmánchey R, Szabó N, Endreffy E, Túri S, Baschiroto C, Bresolin N, Vekerdy Z, Bassi MT. First case of compound heterozygosity in ALS2 gene in infantile-onset ascending spastic paralysis with bulbar involvement. *Clin Genet* 2008;73:591-3. *IF: 3,206*

Az összes közlemény kumulatív impakt faktora (ISI 2012): 13,107

Köszönetnyilvánítás

Hálás köszönettel és mély tisztelettel tartozom tanáromnak és témavezetőmnek, Sztriha László professzor úrnak, aki megszerettette velem a kutatást, rávezetett a kitaró és precíz munkavégzésre, a tudományos gondolkodásra és a szakma csodálatára.

Köszönet illeti Túri Sándor professzor urat, aki lehetővé tette és támogatta munkámat a Klinikai Orvostudományi Doktori Iskolában és a SZTE Gyermekgyógyászati Klinika és Gyermek Egészségügyi Központban.

Külön köszönetem szeretném kifejezni Bereg Edit, Kóbor Jenő, Svékus András és Szűcs Péter gyermekneurológusoknak készséges együttműködésükért, bizalmukért, és azért, hogy beteganyagukat önzetlenül rendelkezésünkre bocsátották.

Köszönet illeti Paulik Editet útmutató tanácsaiért, Kaizer Lászlót, a Pathologiai Intézetben történt felmérés megszervezéséért, Eller Józsefet, a statisztikai számításokban nyújtott segítségével és a VRONY munkatársait, Csáky-Szúnyogh Melindát és Valek Andreát együttműködésükért.

Hálával tartozom a régió gyermek házi orvosainak, gyermekneurológusainak valamint a gyermekotthonok és a szakértői bizottságok vezetőinek, akik áldozatos munkája nélkül nem jöhetett volna létre ez a kutatás.

Köszönöm betegeink és családjaik megtisztelő bizalmát és a SZTE Gyermekgyógyászati Klinika és Gyermek Egészségügyi Központ valamennyi dolgozójának munkáját.

Nagyon köszönöm családom szüntelen biztatását, támogató közösségét és férjem szeretetét, aki mindvégig mellettem állt.

Munkánk anyagi támogatásban részesült az EU 6. Keretprogram keretében elnyert Marie Curie International Reintegration Grant (MIRG-CT-2005-030967) révén (Dr. Túri Sándor és Dr. Sztriha László).