

Doktori (PhD) értekezés tézisei

**Az enyhe baleseti agysérülés endokrin
következményeinek előrejelzése**

Dr. Frenzl István

Témavezető: Prof. Dr. Nagy V. Endre



DEBRECENI EGYETEM

Egészségtudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2023

Az enyhe baleseti agysérülés endokrin következményeinek előrejelzése

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
az Egészségtudományok tudományágban

Írta: Dr. Frenzl István okleveles általános orvos

Készült a Debreceni Egyetem Egészségtudományok doktori iskolája
(Anyagszere és endokrin betegségek megelőzése és kontrollja programja) keretében

Témavezető: Prof. Dr. Nagy V. Endre

A doktori szigorlati bizottság:

elnök:	Prof. Dr. Harangi Mariann, az MTA doktora
tagok:	Dr. Kovács Gábor László, PhD
	Dr. Novák László, PhD

A doktori szigorlat helyszíne és időpontja:

Debreceni Egyetem, ÁOK, Belgyógyászati Intézet, „A” épület könyvtára
2023. május 3., 11 óra

Az értekezés bírálói:

Prof. Dr. Fülesdi Béla, az MTA doktora
Dr. Szücs Nikolette, PhD

A bírálóbizottság:

elnök:	Prof. Dr. Harangi Mariann, az MTA doktora
tagok:	Dr. Kovács Gábor László, PhD
	Dr. Novák László, PhD
	Prof. Dr. Fülesdi Béla, az MTA doktora
	Dr. Szücs Nikolette, PhD

Az értekezés védésének helye és időpontja:

Debreceni Egyetem, ÁOK, Belgyógyászati Intézet „A” épület tanterme
2023. május 3., 13 óra

1. BEVEZETÉS

1.1 A fejsérülés gyakorisága - a csendes járvány

A baleseti agysérülés (traumatic brain injury = TBI) az agy külső erők hatására létrejövő szerkezeti károsodása és/vagy ideiglenes vagy maradandó működési zavara. A trauma világszerte a vezető halálok a munkaképes korosztályban, ezen belül a TBI felelős a halálozások 55 - 66 %-áért. Magyarországon a 1997-2003 évek között kérdőívvél/kérdezőbiztossal végzett felmérések eredménye alapján 100 000 lakosra körülbelül 2000 koponyasérülés jut.

Azonban a TBI-t szenvedett betegek legalább 80%-nak enyhe az agysérülése (mild traumatic brain injury = mTBI), akiknél a Glasgow Coma Scale (GCS) 13-15 között van. A kórházban kezelt mTBI betegek incidenciája 100-300 per 100000 lakos. A legtöbb mTBI-t szenvedett beteget azonban nem kezelik kórházban, ennél fogva az enyhe agysérülések száma valószínűleg sokkal magasabb. A mTBI sokkal gyakoribb férfiaknál, tizenéveseknél és fiatal felnőtteknél. A mTBI-t szenvedett betegek többsége éjszaka érkezik a kórházakba. Mivel kezdetben a neurológiai tünetek hiányoznak, vagy nem jelentősek, így gyakran nem súlyos kategóriába sorolják őket, és a vizsgálatok után alap utasításokkal ellátva hazabocsátásra kerülnek.

1.2 A mTBI következményei

TBI esetén primer és szekunder agykárosodás alakul ki. A primer agysérülés közvetlenül az erőbehatáskor kialakuló mechanikai roncsolódás, mely az ellátáskor terápiásan nem befolyásolható. A szekunder agysérülés - vagy nem mechanikai késői károsodás - egy többdimenziós biokémiai kaszkád, mely a kiváltó trauma után később alakul ki, ezt van módunk kezelni.

Enyhe TBI esetén legtöbbször képalkotó diagnosztikai eszközökkel nem találunk morfológiai eltérést, azonban a mTBI is magában hordozza mind az intracraniális vérzés, mind a diffúz axonális károsodás nem lebecsülendő veszélyét, és hosszú távú

vagy maradandó fogyatékossgot okozhat. Sok beteg számára mTBI után nehéz visszatérni a normális napi tevékenységekhez, és sokan közülük nem tudnak visszatérni a munkájukhoz.

1.3 A mTBI lehetséges szövődménye - a késői agyalapi mirigy működési zavar

A TBI később kialakuló agyalapi mirigy működési zavart is okozhat. Az irodalmi adatok szerint a TBI-t szenvedett betegek 15-50%-ánál maradandó különböző súlyosságú hypopituitarismus alakul ki. Ez arra utal, hogy a TBI indukálta hypopituitarismus gyakori probléma. Enyhe TBI után is kialakulhat agyalapi mirigy működési zavar.

Az intracranialis struktúrák közül az agyalapi mirigy elhelyezkedése miatt különösen ki van téve a sérüléseknek. Míg az agyféltekék számára a liquor és az agyhártyák függesztőrendszere ütődés - vongálódás esetén bizonyos mozgást lehetővé tesz az agyszövet károsodása nélkül, ugyanez az elmozdulás a hypophysisnyél sérülését okozza, ami következményes átmeneti vagy végleges agyalapi mirigy diszfunkcióval járhat.

Azonban a kialakuló endokrin hypofunkció gyakran nem kerül felismerésre, mivel a tünetek enyhék, és azokat a sérülés általános következményeinek tekintik. Súlyos és közép-súlyos TBI után leggyakrabban növekedési hormon hiányt és centrális hypogonadizmust, míg enyhe TBI után növekedési hormon hiányt és centrális hypothyreosist figyeltek meg.

A TBI-t szenvedett betegeknél a késői agyalapi mirigy működési zavar kimutatására a felépülés során végzett funkcionális teszt az elfogadott módszer. Ha endokrin diszfunkciót diagnosztizálunk, mely a mellékvese vagy a pajzsmirigy tengelyt érinti, hormon pótlás válik szükségessé. Ha csak a növekedési hormon és/vagy a gonadotropin tengely érintett, 6 - 12 hónappal később kontroll vérvizsgálat indokolt, hogy igazoljuk, hogy a hiány maradandó-e. Ha igen, hormonpótló terápia indokolt.

1.4 Az agyalapi mirigy anatómiája

Az agyalapi mirigy a direkt traumától védett helyen, a koponyaalapon, a pillangó alakú os sphenoidale (ékcson) sella turcica-jában (török nyereg), annak védelmet nyújtó csontos falai között helyezkedik el. Azt feltételezzük, hogy az agyalapi mirigy szára, az infundibulum, mely összeköti azt a hypothalamussal, és amely a diaphragma sellae-n áthatolva éri el a sella turcica-t, az agy eltolódása közben sokkal sérülékenyebb mechanikai erők hatására, úgymint a kompresszóra és a nyújtásra; amelyeket a TBI elszívódása alatti gyorsulás és lassulás okoz.

Az agyalapi mirigy vérellátásának nagy része a hosszú hypophysealis erekből, az úgynevezett hypothalamo-hypophysealis portalis érrendszerből származik, amely a hypophysis első lebenyét az infundibulumon keresztül éri el. Ez a rendszer szállítja a hypothalamus eredetű releasing faktorokat, melyek a hypophysis funkcióját kontrollálják. Az első lebeny több mint 90%-át a portalis vérellátás táplálja. További vérellátást ad a felső hypophysealis arteria; mindkét ér az infundibulumon át éri el a sella turcica-ban lévő hypophysist, mely érzékenyvé teszi ezeket az ereket az intracranialis sérülésekre.

1.5 A TBI indukált hypopituitarismus pathofiziológiája

A TBI indukált hypopituitarismus pathofiziológiája nem teljesen ismert. Több faktor szerepét feltételezik a kialakulásában: 1) az agyalapi mirigy primer közvetlen direkt traumás sérülése (pl.: koponya alapi töréskor); 2) vasculáris mechanizmus: a hosszú hypophysealis portalis erek traumás károsodása és a későbbi vénás infarktuskok, microbevérzések hatása; és 3) szekunder sérülések a hypotensio, hypoxia, anaemia, ödéma, agy duzzanat, és megemelkedett intracranialis nyomás következtében, melyek az agyalapi mirigy ischaemiáját okozzák és változásokat hoznak létre annak metabolizmusában.

1.6 A mTBI és a vérárvadás zavarai

A vérалvadási paraméterek potenciális biomarkerek lehetnek a maradandó agyalapi mirigy működési zavar korai jelzésére, mivel az agyalapi mirigy károsodása valószínűleg vascularis pathogenezisű. A traumával társult koagulopátia gyakori TBI-t szenvedett betegeken. Az agyszövet nagy mennyiségben tartalmaz vérlemezke aktiváló és vérалvadási előanyagokat. A TBI penetráló sérülés nélkül is képes aktiválni a vérалvadási útvonalakat.

TBI után a cerebrális véráramlás csökken, melyet a vérlemezke aktiváció és a későbbi thrombus képződés okoz a cerebrális microkeringésben. Ezeknek a microér thrombózisoknak a kialakulását csökkentheti a plazminogén aktivátor rendszer, különösen a szöveti plazminogén aktivátor (tissue type plasminogen activator = tPA), melynek jelentős szerepe van a központi idegrendszer pathofiziológiájában. Az 1-es típusú plazminogén aktivátor inhibitor (plasminogen activator inhibitor type 1 = PAI-1) a fő gátlója a tPA-nak.

TBI-t szenvedett betegeknél bizonyos faktorkok - mint az apolipoprotein E polimorfizmus, antihypothalamus és agyalapi mirigy ellenes ellenanyagok, valamint néhány microRNS - hajlamosítanak agyalapi mirigy működési zavarra.

1.7 A mTBI és az alkoholfogyasztás

A TBI-t szenvedett betegek jelentős része a sérüléskor alkohol intoxikált állapotban van, és sokuk kórtörténetében szerepel a sérülés előtti krónikus alkoholizmus. Az akut alkoholos intoxikáció és a TBI-t szenvedett betegek sérülésének súlyossága között jelentős összefüggés van. Ugyanakkor néhány klinikai vizsgálat és állatkísérlet az alkohol előnyös hatásáról számol be a TBI kimenetelével kapcsolatban.

Az alkoholfogyasztás direkt biomarkerei elsősorban az etilalkohol, valamint az alkohol-dehidrogenáz, az etil-glukuronid, az etil-szulfát, a foszfatidil-etanol és a zsírsav-etil-észter szintek mérése.

A vér és a szérum közvetlen etanol szint mérésén túl, az alkohol fogyasztásnak indirekt markerei is vannak, mint például a vörösvértestek átlagos testtérfogata, a gamma-glutamil-transzferáz (GGT), a glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT), a glutamát-piruvát-transzamináz, az 5-hidroxi-triptofán szintek vagy a szénhidrát deficiens transferrin (carbohydrate deficient transferrin = CDT) aránya.

A CDT a krónikus alkohol fogyasztás legspecifikusabb indikátora. Azoknak a betegeknek a vérében, akik tartósan alkoholt fogyasztanak, a transferrin szénhidrát hiányos formája nagyobb arányban fordul elő, ami lehetővé teszi a megelőző 1 - 3 hétben történt alkohol fogyasztás kimutatását. Az akut és krónikus alkohol fogyasztás hatását a mTBI után kialakuló késői hypophysis működési zavar kialakulására nem vizsgálták részletesen.

Az S100B az astrocytákban lévő, kalcium kötő fehérje, melynek a szintje aktív idegi károsodás esetén a biológiai folyadékokban emelkedik. Az S100B-t széles körben vizsgálták, mint a TBI utáni neurológiai kimenetelt jelző biológiai markert, de nem vizsgálták a késői agyalapi mirigy működési zavar kialakulásával összefüggésben.

2. CÉLKITŰZÉSEK

Jelenleg a klinikai gyakorlatban nincs olyan igazolt korai biomarker, mellyel azonosíthatnánk azokat a TBI-t szenvedett betegeket, akiknél később agyalapi mirigy működészavar alakul ki. Pedig nagy szükség lenne olyan korai biomarkerre, melynek mérésével előre jelezhető lenne a betegek egy részében később kialakuló endokrin diszfunkció.

1. Célul tűztük ki olyan potenciális haemostasis paraméter(ek) azonosítását, melynek a fejtraumát követő ellátás során való vizsgálatával detektálhatók

azok a betegek, akiknél a tartós agyalapi mirigy működészavar kialakulása valószínű.

2. Célunk volt annak eldöntése, hogy egyes, a fejsérülés súlyosságával párhuzamosan változó neuromarkerek alkalmasak-e a hypophysis funkciózavar előrejelzésére a mTBI csoportban.
3. Célunk volt a fejsérültek esetén gyakori akut vagy krónikus alkoholfogyasztásnak a késői endokrin eltérések kialakulására kifejtett hatásának, esetleges súlyosbító vagy protektív szerepének a vizsgálata mTBI sérültekben. Az alkoholfogyasztást objektív paraméterekkel jellemeztük.

3. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

3.1 Betegek

Egy 4 éves periódusban 508 TBI-t szenvedett beteget vizsgáltunk. A betegek a vizsgálatokhoz írásban hozzájárultak. A vizsgálati protokollt a Debreceni Egyetem Intézeti Etikai Bizottsága jóváhagyta. A sérülés után közvetlenül, a beteg kórházi jelentkezésekor (1. minta) szérum és citrátos plazma mintákat vettünk le, hogy az agyalapi mirigy funkcióját vizsgáljuk és biomarkereket keressünk az esetleg később majd kialakuló agyalapi mirigy működési zavar előrejelzésére. Csak a diagnosztizált 406 enyhe TBI-t szenvedett beteget vontuk be az analitikai vizsgálatokba.

Kizártuk a vizsgálatból a 17 év alatti betegeket, valamint akiknél a sérülés pontos ideje nem volt ismert, vagy a sérülés és az első mintavétel között több mint 24 óra telt el, ismételt fejsérülést szenvedtek, ismert endokrin működési zavaruk volt, vagy a kórelőzményükben agyvérzés, agyi műtét, vagy a fej és a nyak régió irradiációja szerepelt. Azokat a betegeket is kizártuk a vizsgálatból, akiknek a traumás agysérülése progrediált, és mTBI-ből közepsúlyos és súlyos TBI kategóriába kerültek.

A sérülés után 6 - 12 hónappal, azoktól a betegektől, akik elérhetőek voltak, ismételt vérmintákat vettünk az utánvizsgálathoz (2. minta). A betegek a traumatológiáról való távozáskor írásban emlékeztetőt kaptak a későbbi endokrin utánvizsgálat lehetőségéről és elérhetőségeiről. Azok, akik közülük nem jelentek meg az endokrin utánvizsgálaton, három alkalommal írásban, majd negyedjére telefonon kaptak ismételt értesítést.

Minden mTBI-t szenvedett betegnél a sérülés után közvetlenül levett vérmintából az esetleges késői hypophysis diszfunkciót előrejelző biomarkereket kerestünk, és meghatároztuk az akut és a krónikus alkoholfogyasztást jelző markereket. A sérülés után közvetlenül, majd 6 - 12 hónappal később vizsgáltuk az agyalapi mirigy funkcióját. Mindkét mintából ugyanazokat az endokrin teszteket végeztük el. A mintákat -70 °C-on tároltuk.

3.2 Hormonmeghatározások és az S100B mint biomarker

Szérum inzulinszerű növekedési faktor-1 (insulin like growth factor-1 = IGF-1), plazma adrenocorticotrop hormon (ACTH), és kortizol koncentrációkat mértünk kemilumineszcens immunoassay-t használva (chemiluminescence immunoassay = CLIA) Liaison XL készülék segítségével (DiaSorin S.p.A., Saluggia, Olaszország). Szérum pajzsmirigyserkentő hormon (thyroid-stimulating hormone = TSH) és szabad thyroxin (free T4 = fT4) koncentrációkat mértünk elektrokemilumineszcens immunoassay-t (electrochemiluminescence immunoassay = ECLIA) használva Modular Analytics E170 készülék segítségével (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Németország). Szérum folliculus-stimuláló hormon (FSH), luteinizáló hormon (LH), és tesztoszteron szinteket mértünk ECLIA-t használva Cobas 8000 készülék segítségével (Roche Diagnostics GmbH). A vizsgálati kritériumunk mind az agyalapi mirigy, mind a célszerv által termelt hormonszintek mérésén alapult, hogy teszteljük a gonadális, mellékvese vagy pajzsmirigy eltéréseket, és az IGF-1 szint mérésén, hogy kimutassuk a növekedési hormon (growth hormone = GH) hiányt. Agyalapi mirigy működési zavart állapítottunk meg, ha a célszerv hormonok (testoszon, kortizol vagy fT4) a normál

értékek alatt voltak, a hozzátartozó agyalapi mirigy hormonok (FSH, LH, ACTH vagy TSH) normál tartományban vagy az alatt voltak, és ha a korhoz- és nemhez kötött IGF-1 értékek a normál tartomány alatt voltak. A referencia tartományok az alábbiak voltak: tesztoszteron (férfi) 9,9-27,8 mmol/l, kortizol 138-690 nmol/l, fT4 12-22 pmol/l, FSH férfi 1,5-12,4 IU/l; FSH nő 1,7-25,0 IU/l, FSH nő post-menopausa 26-135 IU/l, LH férfi 1,7-8,6 IU/l, LH nő 1-85 IU/l, LH nő post-menopausa 7-70 IU/l, ACTH <75 ng/l, TSH 0,3-4,2 mU/l. A pre- és postmenopausában lévő nőknél különböző FSH és LH tartományokat használtunk.

3.3 Haemostasis vizsgálatok

Az alábbi véralvadási paramétereket mértük, melyek a TBI-t szenvedett betegeknél kialakuló vascularis mechanizmusú agyalapi mirigy sérülésre utalhatnak: protrombin idő (PI); aktivált partialis thromboplastin idő (APTI); D-dimer és fibrin monomer (FM), melyeket Siemens BCS XP System (Siemens Healthineers, Erlangen, Németország) rendszerrel mértük. A partialis thromboplastin időhöz Innovin reagenst (Siemens); az APTI-hez Pathromtin SL reagenst (Siemens); a D-dimerhez INNOVANCE D-dimer reagenst (Siemens); és a FM-hez Liatest FM-et (Diagnostica Stago, Asnieres, Franciaország) használva. A standardizált PI értékeket (international normalized ratio; INR) is mértük. A plazma PAI-1 koncentrációkat enzimhez kötött immunszorbens próba (enzyme-linked immunosorbent assay = ELISA) módszerrel human Serpin E1/PAI-1 DuoSet ELISA Kit (R&D Systems Inc., Minneapolis, MN, USA) segítségével mértük. A kit mind a szabad, mind a vitronektinhez kötött PAI-1 kimutatására alkalmas, de nem méri a plazminogen aktivátorokhoz kötött PAI-1-et. Egy külön kísérletben ugyanezt az ELISA Kit-et használva, egészséges, fejsérülésnek nem kitett kontroll csoport (n = 32) plazma PAI-1 szintjeit mértük, akiknek átlag életkora 42 ± 6 év volt, hogy meghatározzuk a PAI-1 normál tartományát.

Thrombin generációs tesztet végeztünk Thrombinoscope CAT segítségével (Calibrated Automated Thrombogram, Maastricht, Hollandia), a gyártó instrukcióinak megfelelően

(Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA). Röviden összefoglalva: 80 µl citrátos plazmát inkubáltunk 20 µl PPP-reagensselTM (mely 5 pM rekombináns szöveti faktort és 4 µM foszfolipidet tartalmazott) 10 percig kerek aljú 96 lyukú fekete microlemezen. Mindegyik mintával párhuzamosan egy kalibrátor (Thrombin CalibratorTM) futott, hogy korrigáljuk a fluoreszcens jelet, a szubsztrát fogyasztáshoz és a plazma szín variabilitáshoz. A thrombin képződést 20 µl FluCa-KitTM hozzáadásával (Fluo-puffer és fluorogén CaCl₂ tartalmú szubsztrát keverékével) indítottuk el. Minden mintát duplikátumban vizsgáltunk. A fluoreszcenciát Fluorocan Ascent[®] fluoriméterrel (Thermo Fisher Scientific), a thrombin képződési görbéket Thrombinoscope software segítségével (Thrombinoscope BV, Maastricht, Hollandia) analizáltuk. A thrombin képződési görbéket az alábbi paraméterek alapján jellemeztük:

- 1) lagtime (perc): a thrombin képződés kezdetéig eltelt idő
- 2) endogén thrombin potenciál (ETP, nM x perc): a görbe alatti terület
- 3) peak thrombin (nM): a legmagasabb thrombin koncentráció
- 4) time to peak (perc): a legmagasabb thrombin koncentráció létrejöttéig eltelt idő
- 5) start tail (perc): a thrombin képződés végéig eltelt idő
- 6) velocity index (nM/perc): a thrombin képződés kezdete és a csúcspont közötti görbe meredeksége.

3.4 Az akut és a krónikus alkoholfogyasztás vizsgálata

A szérumszénhidrát deficiens transferrin (CDT) immunnephelometriával mértük (N Latex CDT Kit, Siemens Healthineers, Erlangen, Németország). A CDT-t az össztranszferrin százalékában adtuk meg. Azokat a betegeket, akiknél a CDT szint 2,5% felett volt, nagyivóknak, míg azokat a betegeket, akiknek a CDT szintje 1,5 és 2,5% között volt, mértékletes alkoholfogyasztóknak tekintettük. A szérumszénhidrát deficiens transferrin szintet immunturbidimetria alkalmazásával mértük (Tina-quant, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Németország). A szérumszénhidrát deficiens transferrin szintet gázkromatográfia (GC) segítségével

mértük. A 10 mg/dl szérum etanol szintnél magasabb értékeket tekintettük akut (24 órán belüli) alkohol fogyasztásnak.

3.5 Statisztikai elemzés

A statisztikai analízist STATISTICA 12 szoftver (Statsoft Inc., Tulsa, OK, USA) alkalmazásával végeztük. A folyamatos változók eloszlását Kolmogorov-Smirnov teszttel ellenőriztük. A csoportok közötti folyamatos változók összehasonlítására a normál eloszlású adatok esetében t-tesztet, míg a nem normál eloszlású adatok esetében Mann-Whitney U tesztet használtunk. Az eredményeket normál eloszlás esetén átlag $\pm$ szórás, nem normál eloszlás esetén medián (interkvartilis terjedelem; interquartile range - IQR) formában adtuk meg. A diszkrét változók sztochasztikus kapcsolatát Khi négyzet teszt segítségével vizsgáltuk. A plazma PAI-1 szint mTBI után kialakuló agyalapi mirigy működési zavar előrejelzés pontosságának diagnosztikai hatékonyságának megítélésére ROC (receiver-operator characteristic curve - hatásfokmérő jelleggörbe) analízist végeztünk.

4. EREDMÉNYEK

A betegek közül 76 (59 férfi és 17 nő; átlag életkor: 45 ± 18 év) volt elérhető az utánvizsgálatokhoz, és a későbbi agyalapi mirigy funkció mérésére, így őket vontuk be a vizsgálatba. Közülük 15 betegnél már a TBI elszenvedésekor is fennálló valamilyen szintű agyalapi mirigy működési zavar volt kimutatható, ezért őket kizártuk a további vizsgálatokból. A fennmaradó 61 beteg közül 10 betegnél (16%) diagnosztizáltunk agyalapi mirigy működési zavart a követés során. Kilenc betegnél egy agyalapi mirigy hormon hiányt (4 betegnél növekedési hormon hiányt, 3 betegnél gonadotropin hiányt, és 2 betegnél TSH hiányt), egy betegnél két hormonális tengely funkciózavarát (gonadotropin és TSH hiányt) állapítottunk meg. Azok a betegek, akiknek agyalapi mirigy működési zavaruk alakult ki az mTBI elszenvedését követően fiatalabbak voltak ($p < 0,03$), mint a nem érintett társaik, és a nők hajlamosabbak voltak a későbbi agyalapi mirigy működési zavar kialakulására ($p < 0,04$), mint a férfiak. Sem a sérülést kiváltó

ok, sem a sérülés szövődményei (intracranialis vérzés, koponyatörés) nem utaltak a késői agyalapi mirigy működési zavar kialakulására.

Minden mTBI-t szenvedett beteg kórházi felvételénél vett mintákból haemostasis paramétereket és plazma PAI-1 szinteket mértünk. Azoknál a betegeknél, akiknél később agyalapi mirigy funkciózavar alakult ki, szignifikánsan alacsonyabb PAI-1 szinteket mértünk, összehasonlítva azokkal a betegekkal, akiknek az mTBI elszenvedése után normális agyalapi mirigy működésük volt. A statisztikai analízis nem mutatott különbséget az egészséges, fejsérülést nem szenvedett populáció PAI-1 szintje (median: 2,9 ng/ml; IQR: 1,8-5,2 ng/ml) és a TBI után késői agyalapi mirigy funkciózavart nem szenvedett betegek PAI-1 szintje között (median: 2,1 ng/ml; IQR: 0,8-7,1 ng/ml; $p = 0,53$), míg a TBI után késői agyalapi mirigy funkciózavart szenvedett betegeknél alacsonyabb PAI-1 szinteket találtunk ($p < 0,005$). Azoknál a betegeknél, akiknél az mTBI előtt már meglévő agyalapi mirigy működési zavart diagnosztizáltunk (median: 2,3 ng/ml; IQR: 1,5-5,9 ng/ml), ugyanolyan PAI-1 szinteket találtunk (median: 2,1 ng/ml; IQR: 0,8-7,1), mint azoknál a betegeknél, akiknél mTBI után nem fejlődött ki agyalapi mirigy diszfunkció.

ROC analízist végezve, 1,25 ng/ml PAI-1 határértéket használva, mTBI-t szenvedett betegeknél a PAI-1 szint előre jelezte a késői agyalapi mirigy működési zavar kialakulását. A szenzitivitás 80%, a specificitás 67%, a pozitív és a negatív prediktív érték ennél a tesztnél 32% és 94% volt. A ROC görbe alatti terület 0,714 (95%-os megbízhatósági tartomány: 0,571-0,859) volt ($p = 0,043$).

A sérülés utáni közvetlen vizsgálatkor az alkohol fogyasztás markereit - a szérum etanol szintet és a CDT szintet - vizsgáltuk: a kórházi felvételnél a betegek 36%-ának a szérumában volt mérhető alkoholszint; a szérum etanol szintek 33 mg/dl és 287 mg/dl között mozogtak.

A szérumban etanol szintekben, azaz a sérülés előtti akut alkohol fogyasztásban nem volt szignifikáns különbség a hypophysis működési zavart szenvedett és nem szenvedett csoportok között. A CDT szintek viszont szignifikánsan alacsonyabbak voltak ($p=0,02$) azoknál a betegeknél, akiknél később agyalapi mirigy működési zavar alakult ki, összehasonlítva a hypophysis működési zavart nem szenvedett betegekével.

A rendszeres nagyivók (CDT szint 2,5 % felett) és a mérsékelten (CDT szint 1,5 – 2,5 % között) alkohol fogyasztók együtt nagyobb gyakorisággal voltak jelen abban a csoportban, ahol normális hypophysis funkciót mértünk.

A sérülés napján történt alkohol fogyasztás a rendszeres alkohol fogyasztóknál jellemzőbb volt, azaz azoknál a betegeknél, akiknél a CDT szint 1,5 % felett volt, mint azoknál a betegeknél, akiknél a CDT szint 1,5 % alatt vagy azzal egyenlő volt (53 % vs 9 %, $p < 0,001$). Computer tomográfiai vizsgálatokat végezve sem az akut, sem a krónikus sérülés előtti alkohol fogyasztás nem utalt a sérülés kimenetelének a súlyosságára.

A hypophysis diszfunkciót szenvedett és nem szenvedett betegek szérumban S100B protein szintjeiben nem volt különbség, továbbá az S100B szintek nem korreláltak a computer tomográfiai vizsgálatok eredményeivel. Nem találtunk összefüggést az S100B szintek és az alkohol fogyasztás markerei között sem.

5. MEGBESZÉLÉS

5.1 A mTBI indukált hypophysis diszfunkció gyakorisága

A TBI utáni késői agyalapi mirigy diszfunkció prevalenciája széles határok között mozog a különböző tanulmányokban, ami valószínűleg a vizsgálati kritériumok eltérő voltának és a vizsgált populációk különböző súlyosságú TBI sérüléseinek tulajdonítható. A TBI-t szenvedett betegek többségénél enyhe TBI-t diagnosztizálnak. Eredményeink megegyeznek a korábbi beszámolókkal, melyek szerint mTBI esetén is

kialakulhat késői agyalapi mirigy diszfunkció. Vizsgálatunk során az utánkövetési periódusban 16%-ban újonnan diagnosztizált agyalapi mirigy diszfunkciót állapítottunk meg az mTBI-t szenvedett betegeknél az agyalapi mirigy hormonszintek, az endokrin célmirigyek hormontermelésének és a kor- és nonspecifikus IGF-1 szinteknek a mérésével.

5.2 A PAI-1 szint prediktív szerepe

A hypophysis complex vérellátása miatt a haemostasis bármilyen változásának káros hatása lehet az agyalapi mirigy működésére. Számos véralvadási paramétert mértünk a TBI elszívődésekor, és vizsgáltuk őket, mint lehetséges biomarkereket a késői agyalapi mirigy működési zavar előrejelzésére. Ahhoz, hogy az extrinsic és intrinsic véralvadási utakat is vizsgáljuk, PI (a normalizált értékével, INR) és APTI értékeket mértünk. A D-dimert és a fibrin monomert is meghatároztuk, mint az aktivált fibrinolysis és a fokozott véralvadási aktivitás markereit. A PAI-1 koncentrációt, mint a fibrinolysis inhibitorát, is mértük. Globális alvadási tesztként thrombin képződési tesztet végeztünk.

Azt találtuk, hogy az mTBI után közvetlenül mért alacsonyabb plazma PAI-1 szint előre jelezte a késői agyalapi mirigy működési zavar kialakulását, míg a többi haemostasis paramétereknek nem volt ilyen prognosztikus értéke. A PAI-1 egy szerin proteáz inhibitor (serpin), melynek fő funkciója a szöveti plazminogén aktivátor (tissue plasminogen activator, tPA) és az urokináz típusú plazminogén aktivátor (uPA) gátlása. A tPA és az uPA szerin proteáz enzimek, melyek a plazminogént plazminná alakítják. A plasmin a fibrin lebontását végzi, ennélfogva a tPA és az uPA a fibrinolysis aktivátorai. Az emelkedett PAI-1 szint a thrombosis ismert rizikó faktora, míg a PAI-1 veleszületett hiánya vérzékenységhez vezet. A PAI-1 szint számos kórképben emelkedett lehet. Ide tartoznak a rosszindulatú daganatok, az anyagcsere betegségek, az obesitás, az arteriosclerosis és a cerebrovasculáris események is. Krónikus gyulladás

esetén fibrin rakódik le a szövetekben. Ilyenkor a PAI-1 jelentős szerepet játszik a fibrosis kialakulásában.

A PAI-1-et nagyrészt az endothelium termeli, de más szövetek is szekretálják, így a zsírszövet is. A vérben a PAI-1 fő forrásai a vérlemezkék alfa granulumai, melyek a keringő PAI-1 90%-át tartalmazzák. Bár úgy gondolják, hogy az agyban a domináns szerpin a neuroserpin, azonban a PAI-1 is jelen van, főleg az astrocyták termelik. Az erekben a PAI-1 fokozza a thrombus sérülés utáni fennmaradását, míg az agysejtek által termelt PAI-1 védelmet nyújt a tPA indukált neuron-sérülések ellen. Ugyanakkor a tPA és a PAI-1 közötti komplex képződés megkönnyíti az agysérülés után kialakuló cerebrovascularis károsodások kialakulását. Mindezek alapján a PAI-1 szerepe a neurovascularis pathofiziológiában nem teljesen tisztázott.

Azt találtuk, hogy a plazma alacsony PAI-1 szintje az mTBI után kialakuló hypophysis diszfunkció rizikófaktora. Az mTBI után tapasztalt alacsony PAI-1 szint okát nem vizsgáltuk, de feltételezzük, hogy a tPA többlet a PAI-1 inaktív komplexben való megkötését eredményezi. Súlyos esetben ez hyperfibrinolysishez és koagulopáthiához vezethet. A TBI utáni koagulopáthia súlyossága összefüggésben van a cerebrális intravascularis microthrombusok sűrűségével. Az intravascularis véralvadás elindítását a sérült agyszövetből felszabaduló szöveti faktornak tulajdonítják, mely koagulopáthiát okozhat. A TBI bizonyítottan tPA felszabadulást is indukál, mely lokális fibrinolysishez vezet; az idő előtti véralvadék-oldás intracerebrális vérzést okozhat. Azt feltételezzük, hogy ez a folyamat a hypophysisben is létrejöhet, annak neurovascularis károsodását okozhatja, mely maradandó agyalapi mirigy funkciózavarhoz vezet. A PAI-1, mint a tPA fő inhibitora, ebben a tekintetben védő faktorként szerepelhet. Bár inkább súlyosabb TBI esetén várható, mTBI után is megfigyeltek disseminált intravascularis koagulációt.

A PAI-1 mellett számos haemostasis paramétert határoztunk meg a kórházi felvételt követő mintákból. Ezekben a laborértékekben nem találtunk eltérést az agyalapi mirigy

diszfunkciót szenvedett és nem szenvedett betegek között. Fontos hangsúlyozni, hogy a haemostasis eltérések kialakulásához 48-72 órára is szükség lehet a kórházi felvétel után. Ez az időpont túl van az általunk vizsgált mintavétel időpontján, azonban mi korai biomarker indentifikálására törekedtünk, mivel mTBI esetén a betegek jelentős része 48-72 órával a beérkezés után már nincs az intézményben.

A mTBI elszenvedését követően rövid időn belül meghatározott hypophysis funkció lehetővé tette, hogy csak olyan betegeket vizsgáljunk, akiknek az mTBI után újonnan kialakult agyalapi mirigy funkciózavara volt. A TBI elszenvedésekor általunk diagnosztizált, azaz korábban meglévő, szokatlanul magas prevalenciájú hypophysis diszfunkcióra (19%) nem találtunk magyarázatot. Az általunk vizsgált hormonok felezési ideje alapján a keringésben nem valószínű, hogy a TBI endokrin rendszerre gyakorolt korai hatása lenne ezért felelős. A nem diagnosztizált hypophysis diszfunkció gyakorisága átlagos populációban nem ismert. A referencia tartomány számításához használt referencia populációban GH hiányos egyének is lehetnek, illetve nem végeznek GH stimulációs tesztet egészséges egyéneken, akiknek a mért IGF-1 értékei a normál tartomány alsó 2,5%-ába esnek.

5.3 Az alkoholfogyasztás hatása

Az akut alkohol intoxikáció gyakori TBI esetén, és hatással lehet a fejsérüléssel kapcsolatos morbiditásra és mortalitásra. A sérülés előtti akut és krónikus alkohol fogyasztással kapcsolatos vizsgálatok eredményei a TBI utáni funkcionális kimenetel vonatkozásában nem egységesek. Ugyanakkor a legtöbb vizsgálat a közép súlyos és súlyos TBI betegekre fókuszál. Az alkoholfogyasztás késői agyalapi mirigy működészavar kialakulására való hatását eddig nem vizsgálták.

Azt találtuk, hogy a mTBI-t szenvedett betegek 36 %-ának a szérumában a felvételnél mérhető szintű alkohol volt. Kimutattuk, hogy a sérülés előtti alkohol intoxikáció nem volt hatással a sérülés súlyosságára és kimenetelére, és az akut alkohol fogyasztásnak a

prevalenciája nem volt statisztikailag különböző a hypophysis diszfunkciót szenvedett és nem szenvedett betegcsoportokban.

A vérben a krónikus alkoholfogyasztást jelző biomarkerek hosszabb ideig pozitívak maradnak. A CDT a krónikus alkohol fogyasztás legspecifikusabb laboratóriumi markere, ezért a sérülés előtti hosszabb távú rendszeres alkohol fogyasztás kimutatására a szérum CDT szintet mértük. A CDT olyan transferrin, melyhez csak egy vagy két teljes szénhidrát oldallánc, vagy nem teljes szénhidrát oldallánccok kötődnek. Mivel az alkohol hat azokra az enzimekre, amelyek szabályozzák a transferrin glükozilációját, a krónikus alkohol fogyasztás (50 - 80 g ethanol/nap legalább egy hétig) emeli a CDT arányát az összes transferrinen belül. Alkohol absztinencia esetén a CDT szint néhány hét alatt normalizálódik. Kis mennyiségű alkohol krónikus fogyasztása (20 g/nap) megemeli az átlagos CDT szintet, míg nagy mennyiségű alkohol rövid időn belüli fogyasztása nem emeli meg. A CDT szint emelkedhet a glükoziláció ritka veleszületett rendellenessége és súlyos májbetegségek esetén is.

Azon betegeknél, akiknek CDT színje 1,5 % alatt volt (azaz, akiknél rendszeres alkohol fogyasztásra nem volt gyanú) nagyobb valószínűséggel alakult ki mTBI után késői hypophysis diszfunkció.

Eredményeink azt mutatják, hogy a rendszeres alkoholfogyasztásnak, mely magasabb CDT szintet eredményez, protektív szerepe lehet a mTBI után kialakuló késői agyalapi mirigy működési zavar kialakulásával szemben. A rendszeres alkoholfogyasztás mértéke ezt az összefüggést nem befolyásolta. A fejsérülés súlyosságában a magas és alacsony CDT szinttel rendelkező betegeknél nem volt különbség.

A klinikai vizsgálatok többsége a fejsérülés előtti akut alkohol fogyasztás előnyös hatását mutatja a sérülés hatásának rövid távú kimenetelére, az akut ellátás alatti szövődeményekkel és a mortalitással kapcsolatban. Azonban azok a vizsgálatok, melyek

az akut és a krónikus alkohol fogyasztás TBI utáni funkcionális kimenetelét elemzik, változó eredményeket mutatnak.

A rendszeres alkohol fogyasztásnak mTBI utáni késői agyalapi mirigy működészavar megelőzésében játszott védő szerepének a mechanizmusa nem ismert. Az etanol különböző mechanizmusú neuroprotektív hatását feltételezik, ilyen lehet az N-methyl-D-aszparaginsav receptorok gátlása, vagy a szimpatikus idegrendszer blokádja. A TBI-t szenvedett betegek kezelésekor a fő cél a szekunder agykárosodás csökkentése, és az agy ischaemia elleni védelme. Számos gyógyszer (sedatívumok, mannitol, hypertóniás sóoldatok) alkalmazható a TBI hatására megemelkedett intracraniális nyomás csökkentésére; úgy gondoljuk, hogy az alkohol diuretikus szerepe a protektív hatás tényezője lehet.

Kimutattuk, hogy a krónikus alkohol fogyasztásnak kedvező hatása van a mTBI után kialakuló endokrin eltérések kialakulásával szemben. A mTBI előtt 2 - 4 hétben absztinens betegek jobban ki vannak téve a késői agyalapi mirigy működési zavar kialakulásának. A betegeknek az mTBI elszenvedése előtti hónapban tanúsított alkohol fogyasztási szokásai azonosíthatják azokat a beteg alcsoportokat, akiknél nagyobb vagy kisebb veszélye van a mTBI utáni hypophysis diszfunkció kialakulásának.

Kimutattuk, hogy a magasabb plazminogén aktivátor inhibitor-1 (PAI-1) szint védelmet nyújthat a mTBI után kialakuló késői hypophysis diszfunkció ellen. Mind az alkohol, mind a PAI-1 a fibrinolysis inhibitorai, ami protektív hatásuk közös hátterét adhatja.

5.4 Az S100B szerepe

Az astrocytákból származó S100B fehérje szinteket is mértük, hogy annak esetleges prognosztikus szerepét a mTBI után kialakuló hypophysis diszfunkcióban vizsgáljuk. Agysérülés után az astrocytákból felszabaduló, és a sérült vér - agy gáton átjutó S100B koncentráció növekszik, ami a TBI súlyosságának az előrejelzésére és monitorizálására

alkalmas eszköz. A krónikus alkohol fogyasztás neurotoxikus hatása szintén megemeli a szérum S100B protein szintet. Vizsgálatainkban a mTBI-t szenvedett betegek S100B szintje nem korrelált az agysérülés súlyosságával vagy a CDT által jelzett krónikus alkoholfogyasztással. Az agyalapi mirigy diszfunkciót szenvedett és nem szenvedett betegcsoportok S100B protein szintjei nem különböztek.

5.5 A vizsgálat erősségei és korlátai

Prospektív vizsgálatunk egyik gyenge pontja az, hogy relative kevés beteg volt elérhető a hosszú távú utánvizsgálatokhoz. Ez általános nehézség a traumán átesett betegek esetén; az aktívan dolgozók nehezen hívhatók be vérvételre fél - egy évvel a baleset után, míg a rendszeres alkoholfogyasztók compliance-e alacsony. Ugyanakkor ez a jelenség emeli egy potenciális korai biomarker, esetünkben a PAI-1 értékét, ami a kórházi felvételkor már jelezheti a késői hypophysis működési zavar kialakulásának a veszélyét.

Vizsgálatunk másik korlátja, hogy mely kritériumok alapján határoztuk meg a hypophysis diszfunkciót. Az agyalapi mirigy működési zavar szűrési kritériumait használtuk, azaz normális vagy alacsony hypophysis hormon szint együtt a hozzá tartozó célszerv hormon alacsony szintjével hypophysis diszfunkciót jelentett. Nem végeztük el az ilyenkor szokásos megerősítő stimulációs teszteket, hanem a betegeket további vizsgálatra és kezelésre a területi endokrinológia gondozókba irányítottuk. Stimulációs próba elvégzése elsősorban GH hiányra utaló szűrővizsgálat, azaz alacsony IGF-1 esetén indokolt.

A vizsgálatunk további hiányossága, hogy néhány hormonális és véralvadási paraméternél, melyeket mértünk, nem volt saját kontroll csoportunk. A referencia tartományokat a felhasznált kereskedelmi kitek esetén a gyártók adták meg. A PAI-1 szint esetén normál tartomány nem állt rendelkezésünkre, ezért ennek referencia tartományát saját kontroll csoportban határoztuk meg.

Elképzelhető, hogy a vizsgálat kis esetszáma miatt nem találtunk az akut alkoholfogyasztás következtében kialakuló eltéréseket. A fejsérülés és az első mintavétel között 3,5 óra telt el (medián: 3,5; IQR: 2,0-6,0), így a sérüléskor akut alkohol intoxikált betegek számát alá is becsülhattuk, mivel az alkohol metabolizálódása következtében a véralkohol szint óránként átlagosan 15 mg%-kal (15 mg/dl-rel) csökken. Az alkohol lebomlás egyéni sebességi rátája ugyancsak zavaró tényező lehet, ha a vérvétel a fejsérülés után, már az intézetbe érkezéskor történik.

A látszólagos diffúziós együttható (apparent diffusion coefficient, ADC) vizsgálata MRI készülék alkalmazásával a microthrombusok sűrűségének a kimutatására egy ígéretes, viszonylag új módszer a TBI indukálta koagulopáthia súlyosságának a megítélésére. Jövőbeni prospektív vizsgálataink tervezésekor ezen módszer alkalmazását is figyelembe vesszük.

6. ÖSSZEFOGLALÁS

Baleseti agysérülés esetén primer és szekunder agykárosodás alakul ki. A primer agysérülés a sérüléskor közvetlenül kialakuló elsődleges mechanikai roncsolódás, míg a szekunder agysérülés egy többdimenziós biokémiai kaszkád, mely a kiváltó trauma után jön létre. A TBI-t szenvedett betegek többségének enyhe agysérülése (GCS 13-15) van, sokszor képalkotó diagnosztikai eszközökkel nem kimutatható, látszólag morfológiai eltérés nélkül. Azonban a mTBI-nek is lehetnek maradandó szövödményei; ilyen a késői agyalapi mirigy diszfunkció.

Az általunk vizsgált mTBI betegcsoportban az utánkövetési periódusban 16%-ban újonnan diagnosztizált késői agyalapi mirigy diszfunkciót állapítottunk meg. Vizsgálatunk az agyalapi mirigy hormonszinteknek, az endokrin célmirigyek hormontermelésének és a kor- és nemspecifikus IGF-1 szinteknek a mérésén alapult. Eredményeink megegyeznek a korábbi beszámolókkal, melyek szerint mTBI után is gyakran alakulhat ki késői hypophysis működési zavar.

Bár az agyalapi mirigy viszonylag védett helyen található a koponyaalapon a töröknnyereg csontos üregében, mégis complex vérellátása, mely a hypophysis nyélen keresztül éri el, sérülékennyé teszi. Feltételeztük, hogy a hypophysis speciális portalis vérkeringése érzékeny a vérárvadás és a fibrinolysis egyensúlyában a trauma hatására bekövetkező változásokra. Vizsgálatunkban számos vérárvadási paramétert mértünk a TBI elszenvedésekor, mint lehetséges biomarkereket a késői agyalapi mirigy működési zavar előrejelzésére.

Azt találtuk, hogy az mTBI után közvetlenül mért alacsonyabb plazma PAI-1 szint 80%-os szenzitivitással és 67%-os specificitással előre jelezte a késői agyalapi mirigy működési zavar kialakulását, míg a többi haemostasis paramétereknek nem volt ilyen prognosztikus értéke.

Az astrocytákból származó S100B fehérje szinteket is mértük, hogy annak esetleges prognosztikus szerepét a mTBI után kialakuló hypophysis diszfunkcióban vizsgáljuk. Agysérülés után az astrocytákból felszabaduló, és a sérült vér - agy gáton átjutó S100B koncentráció növekszik, ami a TBI súlyosságának az előrejelzésére és monitorizálására alkalmas eszköz. Vizsgálatainkban a mTBI-t szenvedett betegek S100B szintje nem korrelált az agysérülés súlyosságával vagy a CDT által jelzett krónikus alkoholfogyasztással. Az agyalapi mirigy diszfunkciót szenvedett és nem szenvedett betegcsoportok S100B protein szintjei nem különböztek.

Az akut alkohol intoxikáció gyakori TBI esetén. Az általunk vizsgált mTBI betegcsoportban a sérültek 36 %-ának a szérumában a felvételnkor mérhető szintű alkohol volt. A CDT a krónikus alkohol fogyasztás legspecifikusabb laboratóriumi markere, ezért a sérülés előtti rendszeres alkohol fogyasztás kimutatására a szérum CDT szintet mértük. Kimutattuk, hogy a krónikus alkohol fogyasztásnak, mely magasabb CDT szintet eredményez, protektív hatása van a mTBI után kialakuló endokrin eltérések kialakulásával szemben. A mTBI előtt 2 - 4 hétben absztinens betegek jobban ki vannak téve a késői agyalapi mirigy működési zavar kialakulásának. A rendszeres

alkoholfogyasztás mértéke ezt az összefüggést nem befolyásolta. A fejsérülés súlyosságában a magas és alacsony CDT szinttel rendelkező betegeknél nem volt különbség.

Következtetéseink megerősítéséhez nagyobb számú betegcsoportokon további vizsgálatokat tartunk szükségesek, és bízunk benne, hogy eredményeinket más, független munkacsoportok is megerősítik.

7. ÖNÁLLÓ ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK

1. Megerősítettük, hogy mTBI esetén is jelentős számban fordul elő késői agyalapi mirigy diszfunkció. Vizsgálatainkban mTBI-t szenvedetteken 16 %-ban újonnan kialakult agyalapi mirigy funkciózavart találtunk.
2. Új biomarkert írtunk le a késői hypophysis diszfunkció előrejelzésére. A fejtraumát követő 24 órában mért alacsonyabb PAI-1 szint a késői hypophysis diszfunkció kialakulásának prediktora. A többi általunk vizsgált haemostasis paraméternek nem volt ilyen prediktív értéke.
3. A krónikus alkoholfogyasztás protektív hatású a késői hypophysis diszfunkció kialakulásával szemben. Az mTBI előtti 2 - 4 hétben absztinens betegek jobban ki vannak téve a késői agyalapi mirigy működési zavar kialakulásának.
4. Az eseti akut szesziesital fogyasztásnak, magasabb szérum alkohol szintnek nincs protektív hatása ebben az összefüggésben.
5. Az astrocyták károsodását jelző S100B szint mTBI sérülteknél nem volt prediktív a késői agyalapi mirigy funkciózavar kialakulásával kapcsolatban.

8. SAJÁT KÖZLEMÉNYEK LISTÁJA



**DEBRECENI
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400

Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/41/2023.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Frenzl István

Doktori Iskola: Egészségtudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Frenzl, I.**, Erdei, A., Zsíros, N., Katkó, M., Galgóczi, E., Némethi, Z., Bhattoa, H. P., Kappelmayer, J., Posta, J., Turchányi, B., Urbán, F., Nagy, E. V.: Alcohol consumption affects the late endocrine consequences of mild traumatic brain injury.
Neuroendocrinol. Lett. 43 (4), 239-245, 2022.
IF: 0.638 (2021)
2. **Frenzl, I.**, Katkó, M., Galgóczi, E., Boda, J., Zsíros, N., Némethi, Z., Bereczky, Z., Hudák, R., Kappelmayer, J., Erdei, A., Turchányi, B., Nagy, E. V.: Plasminogen Activator Inhibitor Type 1: a Possible Novel Biomarker of Late Pituitary Dysfunction after Mild Traumatic Brain Injury.
J. Neurotrauma. 34 (23), 3238-3244, 2017.
DOI: <https://doi.org/10.1089/neu.2017.5198>
IF: 5.002

További közlemények

3. **Frenzl, I.**, Péter, Z., Nagy, E., Turchányi, B., Juhász, I.: Bioszintetikus irhapótló anyag és negatív nyomású sebkezelés együttes alkalmazása áramütés okozta csukló és alkar teljes mélységű égés kezelésére: esetbemutató.
Magyar Traumatol. Ortop. Kézseb. Plaszt. Seb. 60 (1-2), 45-51, 2017.
DOI: <http://dx.doi.org/10.21755/MTO.2017.060.0102.006>
4. **Frenzl, I.**: A bőr- és lágyrész-pótlás lehetőségei a traumatológiában.
In: Traumatológia / Fekete Károly, Ács Géza, Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 90-98, 2016.
5. **Frenzl, I.**: A kéz vizsgálata.
In: Traumatológia / Fekete Károly, Ács Géza, Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 99-102, 2016.





6. **Frendl, I.:** Csonkolásos sérülések, az amputatio szabályai a kézen, a hüvelykujj-rekonstrukció és -pótlás módszerei.
In: Traumatológia / Fekete Károly, Ács Géza, Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 124-127, 2016.
7. **Frendl, I.:** Kéz extensor ín sérülések.
In: Traumatológia / Fekete Károly, Ács Géza, Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 111-117, 2016.
8. **Frendl, I.:** Kéz flexor ín sérülések.
In: Traumatológia / Fekete Károly, Ács Géza, Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 103-110, 2016.
9. **Frendl, I.,** Balázs, J., Urbán, F., Turchányi, B.: Betegutak és sürgősségi osztály tervezés.
Magyar Traumatol. Ortop. Kézseb. Plaszt. Seb. 58 (4), 219-231, 2015.
10. **Frendl, I.,** Molnár, L., Urbán, F., Turchányi, B.: Tapasztalataink lábszár és láb lágyrészhiányainak fedésével.
Magyar Traumatol. Ortop. Kézseb. Plaszt. Seb. 4 (56), 293-303, 2013.
11. Hunya, Z., Molnár, L., **Frendl, I.,** Kovács, I., Fekete, K.: Idiopathiás kalcifikálódott daganat okozta carpalis alagútszindróma: esetismertetés.
Magyar Traum. Ort. Kézseb. Plaszt. Seb. 53 (3), 271-275, 2010.
12. **Frendl, I.,** Molnár, L., Muraközy, K., Fekete, K.: Új típusú kéz kisízületi press-fit kerámia protézisekkel szerzett tapasztalataink.
Magyar Traum. Ort. Kézseb. Plaszt. Seb. 51 (4), 355-363, 2008.
13. Furka, I., Mikó, I., Serfőző, J., **Frendl, I.,** Hauck, M.: Autotransplantation of the spleen.
In: Second World Week of Professional Updating in Surgery and in Surgical and Oncological Disciplines of the University of Milan. Eds.: M. Montorsi, F. Zennaro, Monduzzi Editore, Bologna, 767-769, 1990.

A közlő folyóiratok összesített impact faktora: 5,64

A közlő folyóiratok összesített impact faktora (az értekezés alapján szolgáló közleményekre):
5,64

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományos ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2023.02.14.

