

Doktori (PhD) értekezés tézisei

**A post-stroke depresszió jellegzetességei:
Hosszútávú prospektív vizsgálat magyar populáción**

Dr. Kellermann Mónika

Témavezető: Prof. Dr. Bereczki Dániel



DEBRECENI EGYETEM

Klinikai Doktori Iskola

Debrecen, 2021

**A post-stroke depresszió jellegzetességei:
Hosszútávú prospektív vizsgálat magyar populáción**

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
a Klinikai Orvostudományok tudományágban

Írta: Dr. Kellermann Mónika

okleveles orvosdoktor

Készült a Debreceni Egyetem Klinikai Orvostudományi doktori iskolája
(konzervatív orvostudományok és klinikai vizsgálatok programja) keretében

Témavezető: Prof. Dr. Bereczki Dániel

Az értekezés bírálói: Dr. Égerházi Anikó, PhD
 Dr. Valikovics Attila, PhD

A bírálóbizottság

elnök: Prof. Dr. Oláh László, az MTA doktora
tagok: Dr. Csépany Tünde, PhD
 Dr. Diószeghy Péter, PhD

Az értekezés védésének (online formában) időpontja: 2021. december 7. 13:30

A nyilvánosságot online módon biztosítjuk (Zoom). Amennyiben a vitán részt kíván venni, úgy jelezze rberecz@med.unideb.hu e-mail címre a vitát megelőző munkanap (2021. december 6) 12 óráig. A határidő lejártát követően, technikai okok miatt már nincs lehetőség a védéshez kapcsolódni.

Bevezetés

Mind a cerebrovaszkuláris megbetegedések mind pedig a depresszió világszerte népbetegségnek számítanak és a tartós vagy maradandó rokkantság leggyakoribb okai közé tartoznak. A stroke és a depresszió kapcsolata epidemiológiailag két szempontból vizsgálható: emeli-e a depresszió a stroke kockázatát; illetve milyen gyakori a depresszió előfordulása az agyérkatasztrófa után.

PhD dolgozatom a stroke után fellépő depresszív hangulatváltozás gyakoriságát, prediktorait és a post-stroke depresszió (PSD) szerepét az agyérkatasztrófa utáni esethalálozásban vizsgálja hazai populáción.

A stroke és a depresszió kapcsolatára vonatkozóan Kraepelin már 1910-ben leírta a gutaütést követő depresszív hangulatzavart. Az 1980-as években történtek meg az első célzott vizsgálatok a post-stroke depresszió tanulmányozására. A stroke-ot követő hangulatzavarok gyakoriságára vonatkozó szakirodalmi adatok a PSD definíciójától, a vizsgált betegcsoporttól, a vizsgálat időpontjától és a vizsgálatban használt tesztekől függően nagyon eltérőek. A legalacsonyabb érték 1,5%-ban, a legmagasabb értéket tartalmazó tanulmány 78%-ban jelöli meg a stroke-ot követő depresszió előfordulási gyakoriságát. Számos vizsgálat szisztematikus és kritikus elemzése után több munkacsoport is körülbelül 30%-nak találta a PSD előfordulását a stroke utáni első hónapban, 1-6 hónappal és 6-12 hónappal az agyérkatasztrófa után. Az egy évnél hosszabb követéses vizsgálatokban a betegek 25%-a, a stroke-ot követő első öt évben pedig 39-52%-a esik át depresszív hangulatzavaron.

A további vizsgálatok arra mutattak rá, hogy a PSD-t gyakran nem ismerik fel és így nem is kezelik. Az irodalomban számos utalást találhatunk arra, hogy a depresszív irányú hangulatzavar meghosszabbítja a kórházi akut ellátás időtartamát és növeli a kórházi kezelés költségeit, csökkenti a beteg rehabilitációjának hatékonyságát, funkcionális felépülését, napi aktivitását, rontja az életminőségét, negatív hatással van a párkapcsolatra, növeli a stroke utáni esethalálozást, valamint egy újabb stroke kockázatát.

Számos tanulmány keresett rizikófaktorokat, hajlamosító tényezőket, melyek valamilyen kapcsolatban állhatnak a PSD megjelenésével és a depresszió súlyosságával. A leggyakrabban vizsgált tényezők a beteg neme, életkora, a funkcionális károsodás mértéke, a lézió típusa, helye, oldalisága és mérete, a szociális támogatottság mértéke, az afázia, a kortikális atrófia, a kognitív deficit súlyossága és depresszió a beteg anamnézisében.

Az egyik leggyakrabban vizsgált és sokat vitatott kérdés a PSD és az agyi károsodás lokalizációja közötti összefüggés. Ugyanazon munkacsoport tagjai a bal frontális pólushoz való közelség, illetve a jobb okcipitális lézió és a depresszió összefüggését egyaránt hangsúlyozták.

Több áttekintő vizsgálat és metaanalízis is arra az eredményre jutott, hogy a PSD növeli a stroke-on átesett betegek esethalálózását. Az eddigi eredmények arra utalnak, hogy a stroke-ot követő első 2 évben nincs szignifikáns összefüggés a PSD és a stroke-ot követő esethalálózás között. A 2-5 éves és az 5 évnél hosszabb követéses vizsgálatokban azonban a depressziós tünetek és az esethalálózás kapcsolata már szignifikáns volt. A PSD-s betegek rövidebb túlélési idejének egyik lehetséges magyarázata a rosszabb adherenciája a kezeléseik során. Ezenkívül a depressziós betegek többet dohányoznak, kevesebbet mozognak, egészségtelenebbül táplálkoznak és kevésbé rendszeresen szedik a szükséges gyógyszereket, mely szintén negatív hatással van a halálzási mutatókra. A depresszió továbbá kapcsolatban áll a cukorbetegség, a magas vérnyomás, neuroendokrin megbetegedések, a trombocita-aggregáció zavarának és a gyulladási vagy immunológiai betegségek kialakulásával.

A post-stroke depresszió patomechanizmusa - az egyre nagyobb számban megjelenő közlemények ellenére - nem tisztázott. Elavultnak tekinthető az a nézet, miszerint a PSD az agy sérülésének következményeire, a betegségre adott törvényszerű reakció, mely az állapot javulásával magától megszűnik. Valószínű egy komplex multifaktoriális patomechanizmus, melyben örökletes tényezők, az agyi keringészavar következtében kialakuló neurobiológiai funkciózavarok mellett (monoaminerg elmélet, neuroinflammatorikus válasz elmélete, interleukin-6, a tumornekrózis-faktor-alfa és Brain Derived Neurotrophic Factor lehetséges szerepe) a beteg pszichoszociális problémái is szerepet játszanak.

Az agyérkatasztrófát követő depresszió felismerésére megbízhatóan alkalmazhatók a Hamilton Depresszió Becslő Skála (Hamilton Depression Rating Scale, HDRS), a Beck Depresszió Skála (Beck's Depression Inventory, BDI), Depresszió Szűrő Kérdőív (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale-t, (CES-D), Kérdőív az Ön egészségi állapotáról (Patient Health Questionnaire 9 kérdéses változatát, (PHQ-9) valamint a Montgomery-Åsberg Depresszióértékelő Skála (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale).

Célkitűzések

Témaválasztásunk egyik legfontosabb indoka az volt, hogy post-stroke depresszív hangulatváltozásokkal kapcsolatban hazai tartós követéses adatok nem álltak rendelkezésre. A szakirodalomban megjelent, részben ellentmondásos eredményeket mutató vizsgálatok szolgálták alapul a munkánk megtervezéséhez.

Célkitűzéseinket következőképpen fogalmaztuk meg:

1. A post-stroke depresszió előfordulásának felmérése a hazai betegpopulációban az agyérkatasztrófa akut és krónikus szakaszában.
2. A beteg nemének, életkorának, a stroke lokalizációjának, típusának, súlyosságának, a funkcionális károsodás mértékének és a kórelőzményben szereplő depresszió lehetséges szerepének vizsgálata a post-stroke depresszió kialakulásában.
3. A post-stroke depresszió szerepének vizsgálata a stroke-ot követő esethalálkozásban a világirodalomban egyedülállóan hosszú (18 éves) követéssel.

Betegek és módszerek

Vizsgálatunkba azokat a betegeket vontuk be, akik 1995. szeptember 19. és 1996. január 17. között akut iszkémiás, vagy vérzéses stroke diagnózissal kerültek felvételre a Debreceni Orvostudományi Egyetem Neurológiai Klinikájára. Átmeneti keringési zavar (tranzienis iszkémiás attack, TIA), tudatzavar (somnia, sopor, kóma), súlyos afázia és demencia kizáró tényező voltak. A vizsgálatokat a felvételt követő hetedik (7 ± 2 nap) napon végeztük el. Azok a betegek sem kerültek be a vizsgálatba, akik a tervezett vizsgálati időpont előtt valamilyen okból elhagyták az osztályt, nem kívántak részt venni a vizsgálatban vagy elhaláloztak. A vizsgálatban résztvevő minden beteg tájékoztatást kapott a vizsgálat céljáról és alkalmazott módszerekről és hozzájárulása esetén beleegyező nyilatkozatot írt alá, majd egy pszichiátriai és neurológiai vizsgálaton vett részt.

Négy évvel az osztályos kezelés után lakóhelyükön kerestük fel az akut fázisban vizsgált betegeket és beleegyezésük esetén ismét elvégeztük a pszichiátriai és neurológiai vizsgálatokat. A résztvevők fizikai és pszichés állapotát az akut fázisban is használt önbecslő és klinikai becslő skálák segítségével mértük.

A stroke után 18 évvel az egészségügyi dokumentációk alapján követtük tovább a vizsgálatban résztvevők túlélési státuszát.

A vizsgálatban a Beck Önértékelő skálát és a Hamilton-féle depresszió skálát használtuk a hangulatzavar súlyosságának mérésére. A neurológiai tünetek súlyosságát az Orgogozo stroke skálával és a Skandináv neurológiai stroke skálával becsültük meg, a stroke-ot követően kialakult neurológiai tünetek súlyosságának összehasonlítására a vizsgálatba bevont és a vizsgálatból kizárt betegcsoport között a Mathew score-t használtuk. A mindennapi funkciók korlátozottságát a Barthel index-szel mértük.

A depressziós tünetek súlyosságát leíró statisztikai analízissel értékeltük. A változók normáeloszlását Kolmogorov-Smirnov teszttel ellenőriztük. Az életkor, a Beck-féle skála, a stroke skálák, valamint a mindennapi aktivitás (Barthel index) akut és a 4-éves értékeit Wilcoxon párosított teszttel hasonlítottuk össze, míg a kapcsolatukat Spearman korrelációs teszttel vizsgáltuk. A kezdeti életkor, a stroke és a depressziós tünetek súlyosságát a 4. évben túlélők és az elhunytak között paraméteres t-teszttel (az életkor esetében) és nem-paraméteres Mann-Whitney teszttel (skála értékek) hasonlítottuk össze. Kruskal-Wallis varianciaanalízissel (ANOVA) vizsgáltuk, hogy a lézió helyének volt-e szignifikáns hatása a különböző skála értékekre. A PSD és az esethalálozás kapcsolatának vizsgálatára túlélési görbéket

szerkesztettünk Kaplan-Meier módszerrel és a betegcsoportok túlélési görbéinek összehasonlítására log-rank tesztet alkalmaztunk. Az Általános Lineáris Modell (Generalized Linear Model, GLM) többváltozós elemzésben az életkort (az akut stroke idején), a nemet, a stroke súlyosságát (SNSS) és a depresszió mértékét (BDI skála) használtuk bemeneti adatként, hogy a túlélés (években mérve) független prediktív tényezőit meghatározhassuk.

A Statistica for Windows v.11 (StatSoft, Tulsa, USA) szoftvert használtuk a statisztikai elemzéshez. Az értékeket átlag \pm standard deviációban (SD) adjuk meg. A $p < 0,05$ értéket tekintettük statisztikai szignifikancia határának.

Eredmények

A vizsgálati időszak alatt összesen 190 beteget vettek fel stroke vagy TIA diagnózissal a Debreceni Orvostudományi Egyetem Neurológiai Klinikájára. 19 beteg elhalálozott, 42 beteget pedig vagy hazabocsátottak, vagy más osztályra helyeztek, és emiatt a tervezett vizsgálati nap előtt elhagyták a klinikát. 10 beteget TIA diagnózis, 6 beteget súlyos afázia, 17 beteget tudatzavar, 7-et demencia, további 7 beteget pedig beleegyező nyilatkozat hiánya miatt ki kellett zárunk a vizsgálatból. A 82, vizsgálatba bevont beteg átlagéletkora 65,8 év volt és senkit sem kezeltek a stroke előtt depressziós tünetekkel. A nők és férfiak paraméterei között nem volt szignifikáns különbség. A stroke unit adatbázisa segítségével megállapítható volt, hogy a vizsgálatba be nem volt betegek (N=108) átlagosan 4 évvel idősebbek voltak; a stroke tünetei felvételekor nem voltak szignifikánsan súlyosabbak, de a kórházi tartózkodás alatti halálozás szignifikánsan magasabb volt a vizsgálatból kizárt betegeknél.

A vizsgálatba bevont személyek 27%-ának voltak depressziós tünetei (Beck-féle pontszám ≥ 5) a vizsgálat akut szakaszában. A betegek 19,5%-ának közepesen súlyos vagy súlyos depressziós tünetei voltak (Beck-féle pontszám ≥ 10). A betegcsoportban az akut szakaszban nem volt összefüggés a depressziós tünetek súlyossága és a beteg neme és kora között, ami megfelel a szisztematikus áttekintő vizsgálatok eredményeinek. Az akut szakaszban vizsgált 82 betegből 79-nél készült a computertomográfias (CT) vizsgálat. A vizsgálatunk az alacsony betegszám miatt ugyan nem tért ki a lézió lokalizációjának részletes elemzésére, de megállapíthatuk, hogy az általunk vizsgált betegcsoportban nem volt szignifikáns összefüggés a lézió oldalisága, illetve helye és a depressziós tünetek előfordulása között. A vizsgálat akut szakaszában egyedül a depresszió súlyossága és a stroke súlyossága között találtunk szignifikáns összefüggést: azoknál a betegeknél, akiknél depresszív irányú hangulatzavar alakult ki, mindhárom stroke skála pontszáma alapján súlyosabbak voltak a stroke tünetei.

A stroke-ot követő 4. évben 48 beteg (59%) volt még életben, közülük 41 beteget tudtunk bevinni a követéses vizsgálatba. A 41-ből 14 betegnél találtunk depressziós tüneteket, melyek 6 betegnél közepes, vagy súlyos depresszió tüneteinek feleltek meg. Antidepresszív (mianszerin, illetve szertralin) kezelésben azonban csak 3 vizsgált személy részesült.

A négyéves követéses vizsgálat eredményei korreláltak az akut fázisban mért stroke súlyosságával és a depressziós tünetek súlyosságával. Ezenkívül azt találtuk, hogy az akut állapotban súlyosabb neurológiai deficítchez súlyosabb depressziós tünetek társultak 4 évvel az agyérkatasztrófa után is.

Eredményeink azt mutatták, hogy a 4 éves követésnél a túlélő betegek szignifikánsan fiatalabbak voltak, a túlélés legerősebb prediktora a beteg életkora a stroke bekövetkeztekor volt. A depresszió súlyossága 4 évvel a stroke után és stroke-ot követő mortalitás között bár összefüggést találtunk, szignifikáns kapcsolat a PSD és a stroke-ot követő túlélési idő között csupán a négyéves követésnél súlyos depressziós tüneteket mutató betegek alcsoportjánál volt.

A stroke után 18 évvel az egészségügyi dokumentációk alapján követtük tovább a vizsgálatban résztvevők túlélési státuszát. A stroke után 18 évvel 13 beteg volt még életben (13%), 69-en elhaláloztak. Azok a betegek, akiknek közepesen súlyos vagy súlyos depressziója volt (Beck-féle pontszám >10) a négyéves követés vizsgálat során, rövidebb ideig éltek túl az agyérkatasztrófát a 4-18 éves követési időszakban, mint azok, akiknek a pontszáma a követés 4. évében 10 alatt volt.

Egyváltozós analízisben, összefüggést találtunk a kor, a stroke súlyossága az akut szakaszban és a depresszió súlyossága a 4 éves követés vizsgálat során és a stroke utáni túlélési idő között. Az akut szakaszban fennálló depressziós tünetek és túlélési idő között ez az összefüggés nem volt megfigyelhető

A Kaplan-Meier görbe alapján rövidebb túlélés lenne várható azoknál a betegeknél, akik a stroke akut szakaszában és a 4 éves követés vizsgálat során is súlyosabb depressziós tüneteket mutattak. A többváltozós elemzés után azonban csak a kor, a nem (férfi nem) és a stroke súlyossága maradtak független prediktorai a stroke-ot követő túlélési időnek.

Összefoglalás

Vizsgálatunk kezdetén kevés hazai epidemiológiai adat állt rendelkezésre a post-stroke depresszióról. A nemzetközi irodalomban közölt eredmények részben ellentmondásosak, 10 évnél hosszabb követéses vizsgálatra, mely a stroke-ot követő depresszív hangulatzavar és az esethalálozás közötti összefüggés vizsgálja, csak kevés közleményt találunk.

82 beteget vontunk be a vizsgálatba, a stroke-ot követő 4. évben 48 beteg (59%) volt még életben, közülük 41 beteg vett részt a követéses vizsgálatban. A stroke után 18 évvel 13 beteg volt még életben (13%).

Tudományos munkánk legfontosabb eredményei:

A stroke-ot követő 7±2-ik napon a betegek 27%-ánál, a követéses vizsgálatban a 41-ből 14 betegnél találtunk depressziós tüneteket. Bár vizsgálatunkban a PSD előfordulása valamivel alacsonyabb volt, mint amire az áttekintő tanulmányok alapján számítottunk, eredményeink nem térnek el jelentősen a nemzetközi irodalomban talált adatoktól.

A vizsgált betegcsoportban az akut szakaszában nem volt összefüggés a depressziós tünetek súlyossága és a beteg neme és kora között. Szintén nem volt szignifikáns összefüggés a lézió oldalisága, illetve helye és a depressziós tünetek előfordulása között. Az akut szakaszban egyedül a depresszió súlyossága és a stroke súlyossága között találtunk szignifikáns összefüggést.

A négyéves követés eredményei korreláltak az akut szakaszban mért depressziós tünetek és neurológiai deficitek súlyosságával. Ezenkívül azt találtuk, hogy a stroke következtében kialakult neurológiai tünetek mértéke összefüggésben volt a depressziós tünetek súlyosságával 4 évvel az agyérkatasztrófa után is.

A depressziós tünetek súlyossága sem az akut fázisban, sem pedig a stroke után 4 évvel nem volt független előrejelzője a túlélési időnek. Csupán a négyéves követésnél súlyos depressziós tüneteket mutató betegek csoportjánál volt szignifikáns kapcsolat a PSD és a stroke-ot követő túlélési idő között az agyérkatasztrófát követő 4-18 éves követési időszakban. A túlélési idő legerősebb prediktorainak az életkor, a férfi nem és a stroke súlyossága bizonyultak, melynek következtében csak egy trend volt megállapítható a depresszió súlyossága és a stroke-ot követő esethalálozás között.



Nyilvántartási szám: DEENK/288/2020.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

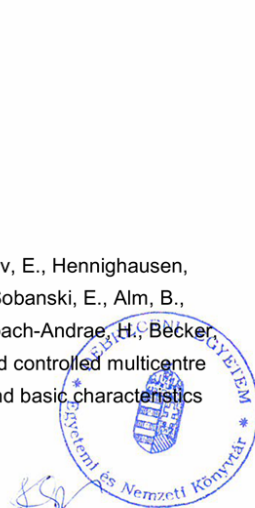
Jelölt: Kellermann Mónika
Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola
MTMT azonosító: 10070204

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Kellermann, M.**, Berecz, R., Bereczki, D.: Does the severity of depressive symptoms after stroke affect long-term survival? An 18-year follow-up.
PLoS One. 13 (12), 1-11, 2018.
DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209157>
IF: 2.776
2. **Kellermann, M.**, Fekete, I., Gesztelyi, R., Csiba, L., Kollár, J., Sikula, J., Bereczki, D.: Screening for depressive symptoms in the acute phase of stroke.
Gen. Hosp. Psych. 21 (2), 116-121, 1999.
DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0163-8343\(98\)00067-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0163-8343(98)00067-X)
IF: 1.4

További közlemények

3. **Kellermann, M.**, Bereczki, D.: Post-stroke depression.
Orv. hetil. 155 (34), 1335-1343, 2014.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2014.29968>
4. Jans, T., Graf, E., Jacob, C., Zwanzger, U., Groß, L. S., Matthies, S., Perlov, E., Hennighausen, K., Jung, M., Rösler, M., **Kellermann, M.**, Gontard, A. v., Hänig, S., Sobanski, E., Alm, B., Poustka, L., Bliznak, L., Colla, M., Gentschow, L., Burghardt, R., Salbach-Andrae, H., Becker, K., Holtmann, M., Freitag, C., Warnke, A., Philipsen, A.: A randomized controlled multicentre trial on the treatment for ADHD in mothers and children: enrolment and basic characteristics of the study sample.
Atten Defic Hyperact Disord. 5 (1), 29-40, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12402-012-0092-4>





5. Bereczki, D., **Kellermann, M.**: Stroke és depressio.
In: Vascularis Neurológia. Szerk.: Nagy Zoltán, B+V Lap- és Könyvkiadó Kft., Solymár, 395-403, 2006.
6. Berecz, R., LLerena, A., Rubia, A. d. I., Gómez, J., **Kellermann, M.**, Dorado, P., Degrell, I.:
Relationship between risperidone and 9-hydroxy-risperidone plasma concentrations and CYP2D6 enzyme activity in psychiatric patients.
Pharmacopsychiatry. 35 (6), 231-234, 2002.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-2002-36389>
IF: 1.844
7. Schulte-Altdorneburg, G., Droste, D. W., Felszeghy, S. B., **Kellermann, M.**, Popa, V., Hegedűs, K., Hegedűs, C., Schmid, M., Módis, L., Ringelstein, E. B., Csiba, L.: Accuracy of in vivo carotid B-mode ultrasound compared with pathological analysis: intima-media thickening, lumen diameter, and cross-sectional area.
Stroke. 32 (7), 1520-1524, 2001.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.32.7.1520>
IF: 5.33
8. **Kellermann, M.**, Gesztelyi, R., Kovács, A., Bereczki, D.: Post-stroke depresszió: irodalmi áttekintés.
Psychiatr Hung. 16 (4), 412-422, 2001.
9. Berecz, R., Glaub, T., **Kellermann, M.**, Rubia, A. d. I., LLerena, A., Degrell, I.: Clozapine withdrawal symptoms after change to sertindole in a schizophrenic patient.
Pharmacopsychiatry. 33 (1), 42-44, 2000.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-2000-7963>
IF: 2.681
10. Schulte-Altdorneburg, G., Droste, D. W., Popa, V., Wohlgemuth, W. A., **Kellermann, M.**, Nabavi, D. G., Csiba, L., Ringelstein, E. B.: Visualization of the basilar artery by transcranial color-coded duplex sonography: comparison with postmortem results.
Stroke. 31 (5), 1123-1127, 2000.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.31.5.1123>
IF: 6.008
11. Gesztelyi, R., Fekete, I., **Kellermann, M.**, Csiba, L., Bereczki, D.: Screening for depressive symptoms among post-stroke outpatients in eastern Hungary.
J. Geriatr. Psychiatry Neurol. 12 (4), 194-199, 1999.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/089198879901200405>
IF: 0.881





12. Nagy, E., Berecz, R., **Kellermann, M.**, Degrell, I., Nagy, E. T., Dinya, Z.: The measurement of haloperidol and reduced haloperidol in plasma of psychiatric patients and their relationship to the administered.
1, 151-159, 1998.
IF: 3.059
13. Berecz, R., Nagy, E., **Kellermann, M.**, Degrell, I.: The measurement of the plasma levels of risperidone and its metabolite 9-hydroxyrisperidone in psychiatric patients.
Adv. Chrom. Electrop. 1, 19-23, 1998.
IF: 3.059

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 27,038

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
4,176**

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

Debrecen, 2020.10.14.

