

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Dr. Frenzl István

**Az enyhe baleseti agysérülés endokrin következményeinek
előrejelzése**

DEBRECENI EGYETEM

EGÉSZSÉGTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2023

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

**Az enyhe baleseti agysérülés endokrin következményeinek
előrejelzése**

Dr. Frenzl István

Témavezető: Prof. Dr. Nagy V. Endre



DEBRECENI EGYETEM

EGÉSZSÉGTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2023

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke	4
1. BEVEZETÉS	5
2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS	10
2.1 A baleseti agysérülés	10
2.2 Történeti előzmények	10
2.3 Előfordulás - a csendes járvány („the silent epidemic”)	11
2.4 A TBI mechanizmusa	11
2.5 A TBI súlyossága – Glasgow Kóma Skála	12
2.6 A TBI kiváltó okai	13
2.7 TBI típusai a kialakuló agyi eltérések szerint	13
2.8 Az enyhe TBI lehetséges késői következményei	13
2.9 Agyrázkódás protokoll (concussion protocol) sportolóknál	15
2.10 mTBI gyermekkorban	15
2.11 Rizikócsoportba tartozó mTBI-t szenvedett betegek CT vizsgálata	16
2.12 A TBI pathomechanizmusa - a szekunder agykárosodás	17
2.12.1 Hypoxia - sejtmembrán permeabilitási zavar - ödéma	18
2.12.2 Neurokémiai változások - glutamát többlet és a vér-agy gát károsodása	18
2.12.3 A szabadgyökök hatása	19
2.12.4 Inflammatio TBI-ben	19
2.12.5 Necrosis és apoptosis (programozott sejt halál) TBI-ben	19
2.13 Az agyalapi mirigy anatómiája és fiziológiája	20
2.14 A TBI indukált hypopituitarismus pathofiziológiája	22
2.15 A haemostasis megítélése thrombin generációs teszttel (TGT)	23
2.16 Lehetséges biomarkerek a TBI kimenetelének előrejelzésére	25
2.16.1 TBI biomarkerek	26
2.16.2 A leggyakrabban vizsgált TBI biomarkerek	28
2.16.3 A klinikumban jelenleg engedélyezett TBI biomarkerek - külföldi gyakorlat	28
2.17 A leggyakrabban vizsgált TBI biomarkerek jellemzői	29
2.17.1 Az idegsejt-test sérülés biomarkerei	29
2.17.2 A gliasejt sérülés biomarkerei	30
2.17.3 Az axon sérülés biomarkerei	31
2.18 Inflammációs biomarkerek	32
2.19 Exosómák és microRNS-ek	32
3. CÉLKITŰZÉSEK	33
4. ANYAG ÉS MÓDSZER	34

4.1 Beteg	34
4.2 Hormonmeghatározások és az S100B mint biomarker	36
4.3 Haemostasis vizsgálatok	37
4.4 Az akut és a krónikus alkoholfogyasztás vizsgálata	38
4.5 Statisztikai elemzés	39
5. EREDMÉNYEK	40
6. MEGBESZÉLÉS	47
6.1 Hormonszintek, PAI-1	47
6.2 Alkohol, S100B	51
6.3 A vizsgálat erősségei és korlátai	53
7. ÖSSZEFOGLALÁS	56
9. IRODALOMJEGYZÉK	62
10. AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK	79
11. TÁRGYSZAVAK, KEYWORDS	81
12. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	82
13. FÜGGELÉK	83

Rövidítések jegyzéke

ACTH	adrenocorticotrop hormon
ADC	apparent diffusion coefficient (látszólagos diffúziós együttható)
APTI	aktivált partiális thromboplastin idő
CDC	United States Centers for Disease Control and Prevention (az USA Betegség Ellenőrző és Megelőző Központja)
CDT	carbohydrate deficient transferrin (szénhidrát-deficiens transzferrin)
CLIA	chemiluninescence immunoassay (kemilunineszcens immunoesszé)
CTE	chronic traumatic encephalopathy (krónikus traumás encephalopathia)
ECLIA	electrochemiluminescence immunoassay (elektrokemilumineszcens immunoesszé)
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay (enzimhez kötött immunoszorbens teszt)
ETP	endogén thrombin potenciál
FDA	Food and Drug Administration (Élelmiszer és Gyógyszer Felügyelet, USA)
FM	fibrin monomer
FSH	folliculus-stimuláló hormon
fT4	free thyroxine (szabad thyroxin)
GCS	Glasgow Coma Scale (Glasgow kóma súlyossági skála)
GFAP	glial fibrillary acidic protein (glia fibrilláris savas fehérje)
GH	growth hormone (növekedési hormon)
IGF-1	insulin-like growth factor-1 (inzulinszerű növekedési faktor-1)
INR	international normalized ratio (prothrombin)
IQR	interquartile range (alsó és felső kvartilis tartomány)
LH	luteinizáló hormon
MBP	myelin basic protein (myelin bázikus fehérje)
MCV	mean corpuscular volume (vörösvértest átlagos testtérfogata)
mTBI	mild traumatic brain injury (enyhe baleseti agysérülés)
NSE	neuron specifikus enoláz
NF	neurofilament proteinek
PAI-1	plasminogen activator inhibitor type 1 (1-es típusú plazminogén aktivátor inhibitor)
PPP	platelet poor plasma (thrombocytaszegény plazma)
PRP	platelet rich plasma (thrombocytagazdag plazma)
PI	protrombin idő
ROC	receiver operator characteristic curve (vevő-kezelő működési jelleggörbe)
SERPIN	serine protease inhibitor (szerin proteáz gátló)
S100B	S100 béta protein
TAU	tubulin associated unit proteins (microtubulus stabilizáló fehérjék)
TBI	traumatic brain injury (baleseti agysérülés)
TGT	thrombin generációs teszt
TSH	thyroidea stimuláló hormon
tPA	tissue type plasminogen activator (szöveti típusú plazminogén aktivátor)
UCH-L1	ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 (ubiquitin C-terminális hidroláz)
uPA	urokináz típusú plazminogén aktivátor

1. BEVEZETÉS

Az Amerikai Egyesült Államokban évente több mint 2,5 millió ember szenved fejsérülést. A betegség nevének rövidítéseként hazánkban is a világszerte használt TBI (Traumatic Brain Injury) terjedt el, ezért a dolgozatban is ezt használom. A fejsérültek több mint 80%-a enyhe agysérülést szenved el (mild traumatic brain injury, rövidítve mTBI), a Glasgow Coma Scale (GCS) ilyenkor 13-15 között van (Vollmer 1991; Yealy 1991; Capizzi 2020). A TBI súlyos népegészségügyi probléma (Langlois 2006), a kórházban kezelt mTBI incidenciája 100-300/100 000 lakos. A legtöbb mTBI-t elszenvedő beteg azonban nem kerül kórházba, ennél fogva az enyhe agysérülések száma valószínűleg lényegesen magasabb. A mTBI sokkal gyakoribb férfiaknál, valamint tizenéveseknél és fiatal felnőttek között (Cassidy 2004; Galgano 2017). A mTBI betegek többsége éjszaka érkezik a sürgősségi és traumatológiai osztályokra. Mivel kezdetben a neurológiai tünetek hiányoznak vagy nem jelentősek, így gyakran „nem súlyos” kategóriába sorolják őket, és a vizsgálatok után a szokásos utasításokkal ellátva hazabocsájtásra kerülnek. Azonban a mTBI is magában hordozza mind az intracraniális vérzés, mind a diffúz axonális károsodás veszélyét (Benvenga 2000; Kelly 2000; Stein 2009), és hosszú távú vagy maradandó fogyatékoságot okozhat. Sok beteg az mTBI után nehezen tud visszatérni a normális napi tevékenységekhez, és sokan munkaképtelenné válnak. Az mTBI-t elszenvedett betegek kezelési költsége az Egyesült Államokban évente csaknem 17 milliárd dollár.

A TBI-ról ismert, hogy később kialakuló agyalapi mirigy működészavart okozhat (Owens 2004; Bondanelli 2004; Schneider 2007; Tanriverdi 2010; Vos 2012). Az irodalmi adatok szerint a TBI-t szenvedett betegek 15-50%-ánál maradandó, különböző súlyosságú hypopituitarismus alakul ki. A TBI indukálta hypopituitarismus, ha gondolunk rá, kezelhető betegség (Aimaretti 2005; Schneider 2006; Tanriverdi 2008; Tanriverdi 2015). Már enyhe TBI

után is kialakulhat az agyalapi mirigy működési zavara. Bondanelli és munkatársai arról számoltak be, hogy mTBI esetén a betegek 37,5%-ánál, míg TBI esetén a betegek 59,3 %-ánál alakult ki hypophysis diszfunkció (Bondanelli 2004). A súlyosabb endokrin eltéréseket a panaszok és a tünetek alapján diagnosztizálni lehet, míg az enyhébb eseteket 3 hónappal, 6 hónappal és egy évvel a mTBI után végzett hormon-státusz követéssel kell megállapítani (Tanriverdi 2010).

Az intracranialis struktúrák közül az agyalapi mirigy anatómiai helyzete miatt különösen ki van téve a sérüléseknek. Míg az agyféltekék számára a liquor és az agyhártyák függesztőrendszere ütődés - vongalódás esetén bizonyos mozgást lehetővé tesz az agyszövet károsodása nélkül, ugyanez az elmozdulás a hypophysisnyél vongalódását okozza, ami következményes átmeneti vagy végleges agyalapi mirigy diszfunkcióval járhat. A kialakuló endokrin hypofunkció gyakran nem kerül felismerésre, mivel a klinikai tünetek enyhék, és azokat gyakran a fejsérülés vagy polytraumatizáció általános következményeinek tekintik. Súlyos és középsúlyos TBI után leggyakrabban növekedési hormon hiányt (Bondanelli 2004) és centrális hypogonadizmust (Benvenga 2000), míg enyhe TBI után növekedési hormon hiányt és centrális hypothyreosist figyeltek meg (Giuliano 2016). A TBI-t szenvedett betegeknél a késői agyalapi mirigy működési zavar kimutatására a felépülés során végzett funkcionális teszt az elfogadott módszer. Endokrin diszfunkció esetén, ha a mellékvese vagy a pajzsmirigy szabályozás érintett, azonalli hormonpótlás szükséges, míg a növekedési hormon és/vagy a gonadotropin tengely érintettsége esetén a spontán javulás gyakoribb, a várakozás megengedett. Ilyenkor 6 - 12 hónappal később kontroll vizsgálat indokolt annak eldöntésére, hogy a hormon kiesés maradandó-e. Ha igen, hormonpótló terápia indokolt.

A véralvadási paraméterek potenciális biomarkerek lehetnek a maradandó agyalapi mirigy működészavar korai jelzésére, mivel az agyalapi mirigy károsodás pathogenezisének valószínűleg vascularis komponense is van. A traumához társuló koagulopáthia gyakori TBI-t

szenvedett betegeknél (Hulka 1996; Stein 2004; Sun 2011; Nakae 2016). Az agyszövet nagy mennyiségben tartalmaz vérlemezke aktiváló és vérárvadási előanyagokat (Zhang 2012). A TBI penetráló sérülés nélkül is képes aktiválni a vérárvadási útvonalakat (Hulka 1996). Schwarzmaier és munkatársai egereken TBI után a cerebrális véráramlás csökkenéséről számoltak be, melyet a vérlemezke aktiváció és a későbbi thrombus képződés okozott a cerebrális mikrokeringésben (Schwarzmaier 2010). Ezeknek a kísér-thrombózisoknak a kialakulását csökkentheti a plazminogén aktivátor rendszer, különösen a szöveti plazminogén aktivátor (tissue type plasminogen activator, tPA) melynek szerepe van a központi idegrendszer pathofiziológiájában (Medcalf 2016). A tPA által iniciált endogén thrombolysis fő gátlója az 1-es típusú plazminogén aktivátor inhibitor (plasminogen activator inhibitor type 1, PAI-1) (Tjarnlund-Wolf 2012). Irodalmi adatok alapján TBI-t szenvedett betegeknél agyalapi mirigy működészavarra hajlamosít az apolipoprotein E polimorfizmusa (Tanriverdi 2008), a hypothalamus és az agyalapi mirigy ellenes autoantitestek jelenléte (Tanriverdi 2013), és bizonyos microRNS-ek (Taheri 2016),

Az alkoholfogyasztás viszonylag gyakori a fejsérüléseket megelőzően. Corrigan szerint a TBI-t szenvedett betegek 35 - 81 %-a a sérüléskor alkohol intoxikált állapotban volt, és 42 %-uk kórtörténetében szerepelt a sérülés előtt krónikus alkoholizmus (Corrigan 1995). Az akut alkoholos intoxikáció és a TBI-t szenvedett betegek sérülésének súlyossága között jelentős összefüggés van (Pories 1992), de az alkohol hatása azon betegek sérülésének a kimenetelére, akik túlélnek a sérülés helyszínét, és eléri a kórházat, kevésbé tisztázott. A TBI vonatkozásában néhány állatkísérlet és klinikai vizsgálat is az alkohol előnyös hatásáról számolt be a TBI kimenetelével kapcsolatban (Porter 2000; Opreanu 2010; Lin 2014).

Az alkoholfogyasztás sérumból meghatározható direkt biomarkerei elsősorban az etilalkohol szint, de mérhető a metabolizmusához szükséges enzim, az alkohol-dehidrogenáz, és a lebomlási termékek, az etil-glukuronid, az etil-szulfát, a foszfatidil-etanol és a zsírsav-

etilészter szintek is. Az alkoholfogyasztásnak indirekt markerei is vannak; a vörösvértestek átlagos térfogata (MCV), a gamma-glutamil-traszferáz (GGT), a glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT), a glutamát-piruvát-transzamináz (GPT), az 5-hidroxi-triptofán és a szénhidrát deficiens transferrin (carbohydrate deficient transferrin, CDT) (Andresen-Streichert 2018).

A CDT a krónikus alkohol fogyasztás indikátora. Azoknak a betegeknek a vérében, akik tartósan alkoholt fogyasztanak, a transferrin szénhidrát hiányos formája nagyobb arányban fordul elő (Stibler 1991), ami lehetővé teszi a megelőző 1 - 3 hétben történt alkohol fogyasztás mértékének kimutatását (Jeppsson 1993). Az akut és krónikus alkohol fogyasztás hatását a mTBI után kialakuló késői hypophysis működési zavar kialakulására eddig nem vizsgálták.

Az S100B az astrocytákban lévő, kalciumkötő fehérje, melynek a szintje aktív idegi károsodás esetén a biológiai folyadékokban emelkedik (Michetti 2018). Az S100B-t széles körben vizsgálták, mint a TBI utáni neurológiai kimenetelt potenciálisan jelző biomarkert (Undén 2010; Mercier 2013). Azonban jelentőségét az mTBI-t követő késői agyalapi mirigy működési zavar kialakulásával összefüggésben nem vizsgálták.

Feltételezésünk szerint mivel a hypophysis mTBI során létrejövő károsodásának valószínűleg jelentős vascularis komponense van, ezért a véralvadási paraméterek potenciális biomarkerek lehetnek a mTBI után kialakuló késői agyalapi mirigy működési zavar előrejelzésére. Vizsgálatunkban a mTBI elszenvedését követően haemostasis paramétereket, PAI-1 szintet, valamint agyalapi mirigy és célszerv hormonszinteket mértünk, majd a sérülés után 6-12 hónappal pedig az agyalapi mirigy működését vizsgáltuk, az esetlegesen kialakult tartós károsodás, működészavar felismerésére.

Mivel az alkoholfogyasztás viszonylag gyakori a fejsérülteknél, a mTBI elszenvedésének az idején az akut alkohol fogyasztást jelző szérumban az alkohol szintet, és a krónikus alkoholfogyasztásra utaló CDT szintet, valamint a TBI súlyosságára utaló szérumban az S100B szint mérését is elvégeztük. Vizsgáltuk, hogy ezen faktorok előrejelzik-e a későbbi agyalapi mirigy diszfunkció kialakulását.

2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

2.1 A baleseti agysérülés

A baleseti agysérülés (TBI) az agy külső erők hatására létrejövő szerkezeti károsodása és/vagy ideiglenes vagy maradandó működési zavara. Az enyhe TBI sokszor tünetmentes vagy minimális tünetekkel jár, azonban progresszió esetén az így újonnan kialakuló tünetek széles tartományban, dinamikusan változhatnak. Látszólag enyhe, banálisnak tűnő fejsérülésnek is lehet súlyos következménye (Büki 2017).

Az enyhe baleseti agysérülés (mTBI) és az ugyancsak ebbe a csoportba tartozó agyrázkódás - ami eszméletvesztéssel is jár - tünetei igen változatosak lehetnek. Ilyen tünet a fejfájás, hányinger-hányás, fáradtság, álmoság, beszédzavar, szédülés, a mozgáskoordináció zavara. Érzékszervi tünetek a homályos látás, fülszűrés, rossz szájíz, szaglászavar, fény vagy hang túlérzékenység. A tudatzavar különböző fokozatai léphetnek fel, vagy bár nincs eszméletvesztés, de zavart vagy dezorientált a beteg. Emlékezetkiesés, a memória és a koncentráció zavarai, hangulatváltozások, agresszió, impulzivitás, depresszió, szorongás, alvászavarok vagy a szokásosnál nagyobb alvási igény is gyakori (Cassidy 2004).

2.2 Történeti előzmények

A legkorábbi, fejsérülések leírásáról és kezeléséről szóló orvosi szöveg Kr.e. 1650 - 1550 körül keletkezett. A megtalálóját Edwin Smith papirusznak nevezett dokumentumban szerepel (Kamp 2012). Valószínűleg az óegyiptomi Imhotep főpap írta, a papiruszt jelenleg a New Yorki Orvosi Akadémia könyvtárában őrzik. A dokumentum a világ legrégebbi sebészeti témájú,

főleg sérülések ellátásáról szóló írása, mely a fejsérülések leírásával kezdődik. Ókori csaták helyszínén számos nyílt koponyatörés utáni trepanáció nyomát találták, melyekkel a súlyos agysérüléseket próbálták gyógyítani. Az ógörög Hippokrates (Kr.e. 460 - 377) szerint „A koponyasérülés sohasem lehet olyan jelentéktelen vagy annyira súlyos, hogy az ellátást megtagadjuk.” (Panourias 2005).

2.3 Előfordulás - a csendes járvány („the silent epidemic”)

A TBI napjainkban az egyik vezető halálok a munkaképes korosztályban és gyakran maradandó fogyatékossgal gyógyul (Mollayeva 2018). Évente világszerte 50 millió ember szenved TBI-t (Jiang 2019). Az Egyesült Államok Betegség Ellenőrző és Megelőző Központja szerint (United States Centers for Disease Control and Prevention, CDC) évente megközelítőleg 1,7 millió ember szenved TBI-t az USA-ban. Közülük 52 000-en nem élék túl a sérülést, és 85 000 ember szenved hosszabb távon maradandó fogyatékossgot. Másrészt azonban a TBI-t szenvedett betegek legalább 80%-nak enyhe agysérülése van (Lumba-Brown 2018), ami ugyancsak fokozott figyelmet igényel.

2.4 A TBI mechanizmusa

Traumás agysérülés alakul ki, ha egy külső erő hatására a zárt csontos koponyában az agy gyors elmozdulásra kényszerül. A trauma lehet kontakt: ütés vagy áthatoló koponyasérülés, és lehet nem-kontakt: robbanás lökéshulláma vagy a fej hirtelen gyorsulása és lassulása (Prins 2013).

A fejet ért tompa ütés esetén a zárt koponyában a liquor cerebrospinalis-ban „lebegő” agy a beható erő oldalán, majd az ellenoldalon is a koponyacsontnak ütközik. Ez a csapódás-visszacsapódás mechanizmusú sérülés (un. „coup-contracoup injury”) kétszeres primer

károsodást okozhat. A további következményeket és a pathomechanizmus eseménysorozatát a 2.12 fejezetben tárgyalom.

2.5 A TBI súlyossága – Glasgow Kóma Skála

A baleseti agysérülések enyhe, közepsúlyos és súlyos kategóriába sorolhatók. A sérülés súlyosságának osztályozására leggyakrabban használt rendszer a Glasgow Kóma Skála (Glasgow Coma Scale, GCS). A GCS az ingerekre adott szemnyitás, verbális és motoros reakciók alapján 3-15 skálán osztályozza a beteg állapotát (1. táblázat). A 13-15 közötti GCS enyhe, a 9-12 közötti közepsúlyos, míg a 9-nél kisebb érték súlyos mértékű TBI-t jelent.

1. táblázat. A Glasgow Kóma Skála (Glasgow Coma Scale, GCS)

Tevékenység	Reakció	Pontszám
1. Legjobb szemnyitási válasz	spontán	4
	felszólításra	3
	fájdalomra	2
	nincs szemnyitás	1
2. Legjobb verbális válasz	tájékozott, adekvát	5
	zavart	4
	oda nem illő szavak	3
	érthetetlen hangok	2
3. Legjobb motoros válasz	nincs verbális válasz	1
	utasítást végrehajtja	6
	lokalizálja a fájdalmat	5
	védekezik, elhúzza a végtagját a fájdalmas stimulustól	4
	fájdalomingerre kóros flexió (decortikált testpozíció)	3
	fájdalomingerre kóros extenzió (decerebrált testpozíció)	2
	nincs motoros válasz, petyhüdt	1

A GCS kiszámítása: 1. reakciócsoport pontszám + 2. reakciócsoport pontszám + 3. reakciócsoport pontszám = GCS (maximum 15, minimum 3 pont). Enyhe TBI: GCS 13-15; közepsúlyos TBI: GCS 9-12; súlyos TBI: GCS 3-8. Kilenc pont alatt intubálni kell, 3 pont esetén mély kóma van vagy halott a beteg.

2.6 A TBI kiváltó okai

A TBI-t leggyakrabban elesés, leesés, ütés, ütődés, közlekedési baleset, különösen motoros és kerékpár-baleset okozza. Emellett TBI sportbaleset és háborús sérülés következtében is jelentős számban fordul elő. A TBI-t okozó sportsérülések között a kontakt sportok (bokszt, futball, jégkorong amerikai futball, rögbi) és a kerékpározás vezetnek, egyben ezek fiatal korban a TBI leggyakoribb okai.

2.7 TBI típusai a kialakuló agyi eltérések szerint

Az agy strukturális sérülésekor az elváltozások lehetnek fokálisak vagy diffúzak. A fokális agysérülések közé tartoznak a contusiók, lacerációk és az intracraniális vérzések: az epidurális-, subdurális-, intracerebrális-, intravesiculáris-, subarachnoidalis haematómák. Diffúz elváltozás a diffúz axonális károsodás (diffuse axonal injury, DAI), diffúz neuron károsodás, diffúz hypoxiás károsodás, diffúz agyduzzadás, és a rapid lefolyású diffúz vasculáris sérülés.

A diffúz elváltozások közül a DAI a leggyakoribb és a legjelentősebb. A DAI minden olyan esetben kialakul, amikor a fej hirtelen akcelerációt vagy decelerációt létrehozó erők érik. A klinikumban a DAI rossz prognózisú, súlyos tudatzavarral jár, de képalkotó vizsgálatokkal nem mutatható ki térfoglaló folyamat, és gyakran az intracranialis nyomás sem emelkedett. Enyhe TBI esetén képalkotó diagnosztikus eszközökkel vagy egyáltalán nem mutatható ki kóros eltérés, vagy csak diszkrét elváltozásokat találunk (Humble 2018).

2.8 Az enyhe TBI lehetséges késői következményei

Ismert profi amerikai-futballistán 2005-ben írtak le először pathológiailag igazolt krónikus traumatikus encephalopathiás (chronic traumatic encephalopathy, CTE) dementiát, melynek

eredetét a pályafutása során elszenvedett ismétlődő mTBI-nek tulajdonították (Omalu 2005). A sportoló agyának postmortem vizsgálata során többszörös diffúz amyloid plakk lerakódást és tau proteinek jelenlétét mutatták ki. A nagy érdeklődést kiváltó eset után, számos profi kontakt sportoló autopsziás vizsgálatával igazolódott, hogy esetükben az egyéb neurodegeneratív betegségek és a CTE demencia előfordulása a populáció átlagánál sokkal magasabb (Fakhran 2014). A CTE tünetei közé tartozik a memóriavesztés, a zavartság, az ítélőképesség romlása, az impulzuskontroll problémák, agresszió, depresszió, szorongás, öngyilkossági hajlam, valamint viselkedési, hangulati és gondolkodási eltérések. A betegség gyakran fokozatosan rosszabbodik és demenciához vezethet. A CTE-t eredetileg angol bokszolókön írták le az 1920-as években, mint „punch-drunk” (ütéstől tántorgó) szindrómát. Leggyakrabban kontakt sportokban: bokszban, kickboxban, vegyes harcművészetekben (ang.: mixed martial arts) - innen ered a latin neve a „dementia pugilistica” („ökölharcos demenciája”) - és amerikai futballban, rögbiben, jégkorongban, birkózásban és európai futballban résztvevőkön alakul ki CTE (Tanriverdi 2010). Az ismétlődő enyhe agysérülések neurodegeneratív betegségek, Alzheimer kór (Lye 2000), a Parkinson betegség (Hutson 2011) és a krónikus traumás encephalopathia kialakulásának a fokozott veszélyével járnak (McKee 2009).

Az utóbbi két évtizedben vált ismertté, hogy TBI következtében gyakran alakul ki agyalapi mirigy működészavar (Bondanelli 2004), és az ismétlődő mTBI hasonló következményekhez vezethet. Ezután számos vizsgálat hívta fel a figyelmet a repetitív mTBI kumulatív hosszútávú veszélyeire (Cornejo 2021).

2.9 Agyrázkódás protokoll (concussion protocol) sportolóknál

A repetitív mTBI hosszútávú kumulatív hatásai miatt a mTBI-t szenvedett kontakt sportoknál „agyrázkódás protokoll” formanyomtatványt és kérdéseket vezettek be, annak kiszűrésére, hogy kit kell azonnal kiállítani a játékból és további vizsgálatokra küldeni (Silverberg 2020).

2.10 mTBI gyermekkorban

Az Amerikai Egyesült Államokban a CDC által készített Gyermekek mTBI Útmutató (CDC Pediatric mTBI Guideline) szerint a gyermekek agya sérülékenyebb, mert az axonjaik nem olyan jól myelinizáltak, így érzékenyebbek a mechanikai, kémiai behatásokra és a radioaktív sugárzásra (Lumba-Brown 2018). A CDC gyermekben észlelt vagy feltételezett mTBI esetén röntgen és CT vizsgálatok rutinszerű alkalmazását - az ionizáló sugárzás daganatkeltő veszélye, a pajzsmirigy, a nyálmirigyek és a nyirokcsomók esetleges károsodása miatt - nem javasolja. Az útmutató gyermekeknél validált, életkornak megfelelő tünetskálákat javasol a mTBI diagnózisának a felállításához, valamint felhívja a figyelmet az ismétlődő enyhe fejsérülés elleni prevencióra és a védőfelszerelések használatának fontosságára (bukósisak, biztonsági öv, stb.).

Ezzel kapcsolatos az U12 (Under age 12) korcsoportban bevezetett fejelési tilalom is, melyet az ismétlődő enyhe fejsérülések hosszútávú veszélyeinek ismertté válása következtében gyermekeknél 2016-ban elsőként az USA Futball (európai futball) Szövetsége vezetett be. Az Egyesült Királyság Labdarúgó Egyesülete 2022-ben úgy döntött, hogy a 2022-2023-as szezonban a U12-es, illetve ennél fiatalabb korosztályokban kísérletképpen megtiltja a fejelést, a játékosok nem gyakorolhatják edzéseken a fejelést, és a meccseken nem fejelhetnek szándékosan.

2.11 Rizikócsoportha tartozó mTBI-t szenvedett betegek CT vizsgálata

A hazai gyakorlatban az alábbi rizikócsoportha tartozó enyhe baleseti agysérülést szenvedett (GCS \geq 13) betegeknél kötelező a CT vizsgálat (Büki 2017):

1. Progresszív, erősödő fejfájás
2. Ismételt hányás
3. Posttraumás epilepsziás görcs
4. Koponyaalapi törés fizikális jelei (liquor vagy vér csorgás orrból/fülből, periorbitális haematoma)
5. Koponyatörés röntgenjelei
6. Áthatoló koponyasérülés, impressio koponyatörés gyanúja
7. Posttraumás amnézia
8. Alkohol vagy drog intoxikáció
9. Ismeretlen eredetű/korú focalis neurológiai tünetek
10. Megbízhatatlan anamnézis, anamnézis nem nyerhető
11. Többszörösen ismételt trauma
12. Súlyos maxillo-facialis sérülés
13. Bántalmazott gyermek szindróma
14. Nagy kiterjedésű subgalealis vérzés és duzzanat.
15. Ismert koagulopáthia, antikoaguláns kezelés, dekompenzált májbetegség
16. Veszélyes mechanizmusú, nagyenergiájú sérülés (közlekedési baleset, magasból leesés)

A nemzetközi gyakorlatban használt „kanadai fej CT vizsgálati szabály” (Canadian CT head rule) kritériumai hasonlóak a magyarországi gyakorlathoz, eszerint az alábbi rizikócsoporthoz tartozó mTBI betegeknek (GCS 13-15) kell CT vizsgálatot készíteni (Stiell 2001):

Nagy rizikójú mTBI betegek:

GCS < 15 két órával a sérülés után

Nyílt vagy impressziós koponyatörés gyanúja

Koponya alapi törés jele (liquor vagy vér csorgás orrból/fülből, haemotympanum, periorbilális haematoma, Battle jel = a processus mastoideus duzzanata)

Hányás több mint egyszer

Életkor \geq 65 év

Közepes rizikójú mTBI betegek:

Több mint 30 perces retrográd amnézia

Veszélyes mechanizmusú sérülések: gépjármű által elütött gyalogos, gépjárműből való kirepülés, magasból leesés (minimum egy méter vagy 5 lépcsőfok)

2.12 A TBI pathomechanizmusa - a szekunder agykárosodás

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 kaskád, mely a kiváltó trauma után órákkal vagy napokkal alakul ki (Pearn 2017). A szekunder agysérülés kezelése meghatározó a későbbi kimenetel és gyógyulás szempontjából (Werner 2007).

2.12.1 Hypoxia - sejtmembrán permeabilitási zavar - ödéma

A primer direkt mechanikai szöveti károsodás hatására az agyban csökken a véráramlás és fokális és globális ischaemia is létrejön. Az ischaemia és hypoxia következtében anaerob glükolysis indul be és felszaporodik a tejsav. Az anaerob metabolizmus azonban nem elégséges a sejtek energiellátásának a fenntartására. A sejtmembránon keresztüli ioncserét az energiatartó adenosin-trifoszfát (ATP) pumpa szabályozza, mely fenntartja a normál membránpotenciált. A TBI következtében károsodik a sejtmembrán, mely zavart okoz az ion és a neurotransmitter eloszlásban. Az energiatartó ionpumpa kimerül, sejtmembrán depolarizáció alakul ki, növekszik a membrán permeabilitás és következményes szöveti ödéma jön létre. Az agyi ödéma, az agy duzzanata és a megemelkedett koponyán belüli nyomás eredményeként az agyi perfúziós nyomás tovább csökken, és az ischaemia fokozódik. Cerebrovasculáris autoregulációs zavar alakul ki. Ha a koponyán belüli nyomás túl magasra emelkedik, az beékelődést és halált okozhat.

2.12.2 Neurokémiai változások - glutamát többlet és a vér-agy gát károsodása

TBI esetén masszív neurotransmitter kiáramlás jön létre (Werner 2007), főleg glutamát szabadul fel a preszinaptikus végződéseken (excitotoxicitás). Ez a nagy mennyiségű glutamát túlstimulálja a glutamát receptorokat, és következményes ion beáramlást okoz. A kalcium és nátrium koncentrációgradiens kiegyenlítődik, és nagy mennyiségű kalcium és nátrium áramlik a citoplazmába. Ezek az események katabolikus folyamatokat indítanak el, többek között a vér-agy gát károsodását. A sejt energetikai mechanizmusai megpróbálják kompenzálni az iongradiens változást, megnövelve az adenosin-trifoszfát (ATP) aktivitást, ezáltal önpusztító intracelluláris katabolikus ördögi kört indítanak be. Energia krízis alakul ki, az energiaraktárak kimerülnek.

2.12.3 A szabadgyökök hatása

TBI esetén a megnövekedett intracelluláris kalcium szint aktiválja a lipid peroxidázt, proteázt és foszfolipázt, melyek végeredményben a szabadgyökök koncentrációját növelik. Mindez sejtmembrán, fehérje és DNS károsodáshoz vezet. A mitokondriumok membránpotenciálja leesik, és a mitokondriumok masszív oxidatív károsodást szenvednek (Capizzi 2020).

2.12.4 Inflammatio TBI-ben

A TBI komplex immunológiai választ indukál sejtmediátorok felszabadulásával, a citokinek, a prosztaglandinok, a komplement rendszer, gyulladássos és adhézios molekulák termelődésével (Dixon 2017).

2.12.5 Necrosis és apoptosis (programozott sejt halál) TBI-ben

Mindezen folyamatok következtében a TBI hatására a sejtpusztulás kétféle mechanizmussal jön létre. A necrosis részben az agyszövet direkt mechanikus károsodásának, részben a vérellátás hiányának a következménye. Apoptózis következik be, ha a sejtet olyan károsodás éri, amit nem lehet kijavítani. Az intrinsic apoptózis útvonal elindításában központi szerepet játszanak a mitokondriumok és a megnövekedett intracelluláris kalcium szint, míg az extrinsic apoptózis útvonal iniciálásában sejt felszíni receptorok vesznek részt. A programozott sejthalál egyébként fontos szerepet játszik a szervezet állandó sejtszámának fenntartásában, az egyedfejlődésben, a szövetek differenciálódásában, és a rákos folyamatok megakadályozásában is (McGinn 2016).

2.13 Az agyalapi mirigy anatómiája és fiziológiája

Az agyalapi mirigy vagy agyfüggelékmirigy (lat.: hypophysis) belső elválasztású mirigy. Régi neve turhamirigy (lat.: glandula pituitaria). Az angol nyelvű irodalomban „pituitary gland” az elnevezése.

A nagyjából cseresznye nagyságú szerv (kb. 10-15 mm átmérőjű) a direkt traumától védett helyen, a koponyaalapon, a középső koponyaárokban, a pillangó alakú os sphenoidale (ékcson) sella turcica-jában (töröknyereg), annak védelmet nyújtó csontos falai között helyezkedik el. A sella turcica előtt található a chiasma opticum, a sella turcica két oldalán helyezkedik el a sinus cavernosus. Ezen bonyolult járatrendszerű vénás öböl mellett található az arteria carotis interna, az azt körülvevő vegetatív idegfonat (plexus caroticus) és a III., IV., V./1. és VI. agyidegek.

A hypophysis a nyélen keresztül (lat.: infundibulum) kapcsolódik a fölötte elhelyezkedő hypothalamushoz; ily módon mintegy függ az agyon, innen ered az agyfüggelékmirigy elnevezés.

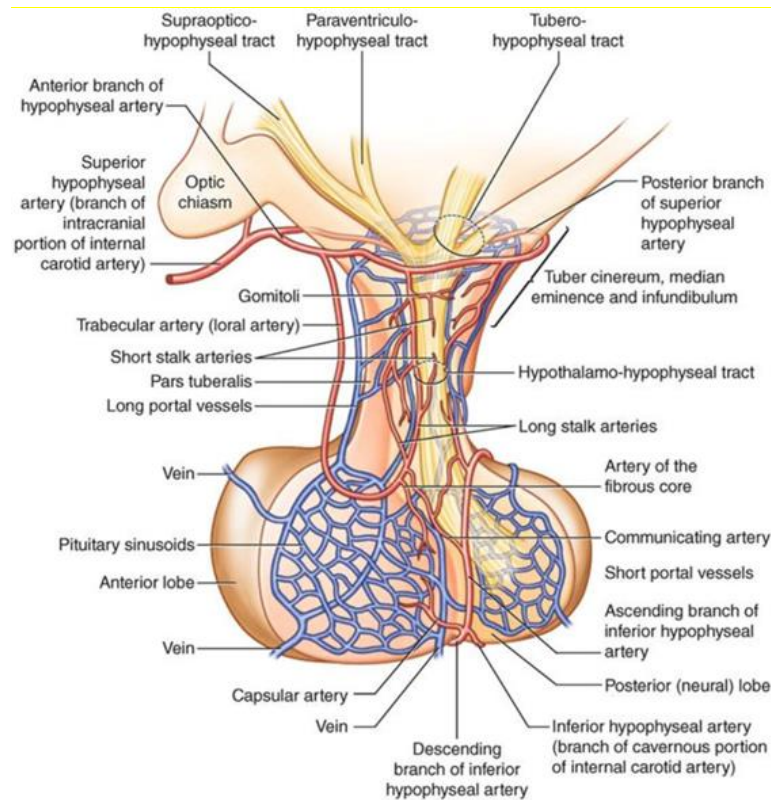
Az agyalapi mirigynek két lebenye van: az elülső lebeny vagy adenohypophysis, és a hátsó lebeny vagy neurohypophysis. Az agyalapi mirigy hátsó lebenye két hormont raktároz és ürít: az arginin vasopressint (antidiureticus hormon, ADH), mely a vesében a víz reabszorpciót fokozza, és az oxytocint, mely - többek között - uterus contractiót okoz. A hypophysis hátsó lebeny ezen két hormonja nem a hypophysisben, hanem a hypothalamus paraventricularis és supraopticus agyidegmagjainak neuroszekréciós sejtjeiben termelődnek, és ezen idegsejteknek az infundibulumban futó axonjai révén jutnak az agyalapi mirigy hátsó lebenyébe. Az agyalapi mirigy elülső lebenye termeli a luteinizáló hormont (LH), mely az ivarmirigyek szexuáliszteroid szekrécióját stimulálja, a folliculus-stimuláló hormont (FSH), mely az ovulációt és a spermium termelést serkenti, a prolactint (PRL), mely az emlőmirigy tejtermelését indítja el és

tartja fenn, az adrenocorticotrop hormont (ACTH), mely az adrenalis cortexre hatva fokozza a glucocorticoid termelést, a thyroidea stimuláló hormont (TSH), mely a pajzsmirigyre hatva a thyroxin elválasztást fokozza, a növekedési hormont (más néven somatotrop hormon, growth hormone = GH), mely a növekedést befolyásolja, és a melanocyta-stimuláló hormont (MSH), mely a bőr pigmentációját fokozza az ultraibolya sugárzás kivédésére; továbbá endorfinokat, melyeknek fájdalomcsökkentő és eufórizáló hatásuk van.

Azt feltételezzük, hogy az infundibulum, mely összeköti az agyalapi mirigyet a hypothalamussal, és amely a diaphragma sellae-n áthatolva éri el a sella turcica-t, az agy eltolódása közben sokkal sérülékenyebb mechanikai erők hatására, kompresszóra és a nyújtásra. Ilyen behatás lehet a fejet ért trauma következtében létrejövő gyorsulás és lassulás (Gasco 2021).

Az agyalapi mirigy vérellátásának nagy része a hosszú hypophysealis erekből, az úgynevezett hypothalamo-hypophysealis portális érrendszerből származik (Halász 1962; Halász 1985; Halász 1992). A portális keringés jellegzetessége, hogy az elágazó erek másodszor is kapillárisokra oszlanak. Hasonló másodszori kapillarizáció figyelhető meg a máj esetében is. Ezek a kapillárisok aztán ismét nagyobb gyűjtőerekbe szedődnek össze.

A hypothalamo-hypophysealis portális érrendszer a hypophysis elülső lebenyét az infundibulumon keresztül éri el (1. ábra). Ez a rendszer szállítja a hypothalamus eredetű releasing faktorokat, melyek a hypophysis funkcióját szabályozzák. Az elülső lebeny több mint 90%-át a portális vérellátás táplálja. További vérellátást ad az elülső lebenyhez a felső hypophysealis arteria; mindkét ér az infundibulumon át éri el a sella turcica-ban lévő hypophysist, mely érzékennyé teszi őket az intracranialis sérülésekre (Dusick 2012). A hátsó lebenyt az alsó hypophysealis arteria táplálja.



1. ábra. Az agyalapi mirigy vérellátása. Forrás: Famini P, Melmed S. Pituitary Apoplexy. In: Loriaux L, editor. Endocrine Emergencies. Contemporary Endocrinology, vol. 74. Totowa, NJ: Humana Press; (2014). p. 175–211.

2.14 A TBI indukált hypopituitarismus pathofiziológiája

Vizsgálatok szerint a TBI-t szenvedett betegek 15-50%-ánál maradandó, különböző súlyosságú hypopituitarismus alakul ki (Owens 2004; Bondanelli 2004; Schneider 2007; Tanriverdi 2010; Vos 2012). Bondanelli és munkatársai mTBI esetén a betegek 37,5%-ánál, míg TBI esetén a betegek 59,3 %-ánál állapítottak meg hypophysis diszfunkciót (Bondanelli 2004).

A TBI indukált hypopituitarismus pathofiziológiája nem tisztázott. Több faktor szerepét feltételezik a kialakulásában: 1) az agyalapi mirigy primer közvetlen direct traumás sérülése (pl.: koponya alapi töréskor); 2) vasculáris mechanizmus: a hosszú hypophysealis portalis erek traumás károsodása és a későbbi vénás infarktuszok, microbevérzések hatása; és 3) secunder sérülések a hypotensio, hypoxia, anaemia, ödéma, agy duzzanat, és megemelkedett

intracranialis nyomás következtében, melyek az agyalapi mirigy ischaemiáját okozzák következményes funkciózavarral (Fernandez-Rodriguez 2011).

Zheng és munkatársai azt találták, hogy a hypophysisben MR-rel mérhető 'apparent diffusion coefficient' (ADC) csökken TBI-t szenvedett betegeknél, és a csökkenés mértéke korrelál a hypophysis diszfunkcióval. Épnek tűnő agyszövetben az ADC változása alkalmas a TBI utáni microstrukturális károsodások felismerésére (Zheng 2014).

2.15 A haemostasis megítélése thrombin generációs tesztel (TGT)

A thrombin generációs teszt a véralvadás egészét leíró próba, mely tükrözi a plazma thrombin képzési hajlamát a véralvadási kaszkád beindítása után (Depasse 2021). Az extracellularis vesiculumok, más néven exosómák foszfolipid membránnal határolt, 0,1 - 1,0 μm méretű, a sejtek felszínéről lefűződő képződmények. Fiziológias körülmények között is jelen vannak egészséges egyének vérében, de különböző betegségekben (pl. diabetes mellitus, daganatos betegségek, cardiovasculális kórképek, szepszis) számuk megemelkedik (Owens 2011). A legnagyobb mennyiségben a vérben a thrombocytá eredetű exosómák vannak jelen (kb. 80 %), de endothelsejt, vörösvértest, granulocytá és monocytá eredetű exosómák is előfordulnak (Falanga 2012a; Falanga 2012b; Falanga 2012c). Az exosómák membránja arra a sejtre jellemző tulajdonságokat hordoz, amelyikből lefűződött, azonban más sejtekből származó fehérjéket is tartalmazhatnak, melyek fúzió útján kapcsolódhatnak hozzájuk. A sejteket ért stressz hatására exosómák nagyobb számban képződnek. A felszínükön expresszálandó foszfatidil-szerin felelős a prokoaguláns hatásukért, oly módon, hogy prothrombináz és tenáz komplexek kialakulását serkenti. Ennek következtében az exosómák jelentős thrombin generációs potenciállal rendelkeznek (Geldof 2014); szerepet játszanak a tumoros és egyéb betegségek prokoaguláns állapotának kialakításában is.

A thrombin a véralvadási kaszkád kulcsenzime. Aktiválja a trombocytákat, a fibrinogént fibrinné alakítja és pozitív visszacsatolást végez a koagulációs kaszkádban. Ezáltal a thrombin képződés a véralvadás egyik legfontosabb lépése (Crawley 2007). A véralvadék létrejöttéhez, vagyis a fibrinogén fibrinné való átalakításához az összes képződött thrombin mennyiség alig 5%-a elegendő (Baglin 2005). A legtöbb diagnosztikus alvadási teszt esetén (prothrombin idő, thrombin idő, aktivált partialis thromboplastin idő) a mérés végpontja a véralvadék, vagyis a fibrin képződés. Azonban ennek az alvadéknak a képződését valójában csak a teljes rendelkezésre álló thrombin mennyiség 5 %-a befolyásolja. Vagyis az összes képződött thrombin több mint 95 %-a a véralvadék kialakulását követően keletkezik. Így a hagyományos véralvadási tesztek nem adnak pontos képet a képződött thrombin mennyiségéről. A thrombin generációs teszt (TGT) egy olyan globális haemostasis teszt, mely az adott időtartam alatt termelődött teljes thrombin mennyiségét méri, és annak kinetikájáról is tájékoztat.

A thrombin generáció mérésére szolgáló első módszert 1953-ban fejlesztették ki (Macfarlane 1953; Pitney 1953). Hemker és munkatársai továbbfejlesztették az eredetileg több lépésből álló, nehézkes és pontatlan tesztet ((Hemker 1986), és 1993-ra a módszert már egylépéses, pontos alvadási tesztté alakították (Hemker 1993), mely alkalmas a thrombin aktivitás folyamatos detektálására. A Hemker által 2003-ban ismét módosított thrombin generációs tesztet használjuk napjainkban is (Hemker 2003). A TGT a képződött thrombin szintet fluoreszcens szubsztrát segítségével méri. A fibrinhez kötött és a szabad thrombin mennyiséget is kimutatja, nem kell a mintát fibrinmentesíteni, valamint alkalmas thrombocytadús plazma vizsgálatára is.

A thrombin generációs teszt globális képet ad a haemostasis állapotáról. Mivel a thrombin képződést prokoaguláns és antikoaguláns folyamatok is befolyásolják, így a TGT alkalmas a vérzékenység és a fokozott thrombosis hajlam kimutatására is. A thrombin

generációs tesztet eredetileg thrombocyta szegény plazma (platelet poor plasma, PPP) vizsgálatára fejlesztették ki (Hemker 1993). A TGT-et továbbra is leginkább a PPP mintából végzett thrombin generáció mérésére alkalmazzák. Ez a módszer lehetővé teszi a minták fagyasztását és későbbi vizsgálatát is. Azonban a TGT alkalmas thrombocytadús plazma (platelet rich plasma, PRP) vizsgálatára is, mivel a minta turbiditása és a thrombocyták jelenléte nem befolyásolja a thrombin mérés pontosságát (Hemker 2000). A teszt a teljes vér thrombin szintjének a vizsgálatára is használható (Ninivaggi 2012), de ezek a módszerek a PPP minták méréséhez képest kevésbé terjedtek el.

A TGT újabb generációja hyper- és hypokoagulabilis állapotok kimutatására széles körben elterjedt technika (Kern 2014; Tripodi 2016). A teszt alkalmas vérzeshajlammal járó betegek (öröklött faktorhiány, gátlótesttel járó haemofília) mintáinak elemzésére is (Brummel-Ziedins 2009; Millet 2011). Használható vénás thromboembóliás és artériás érrendszeri betegek vizsgálatára (Marchetti 2008; Tripodi 2008; Carcaillon 2011; Tripodi 2016). A TGT során a különböző minták mérésekor kis mennyiségű aktivátort, szöveti faktort és/vagy foszfolipid tartalmú reagenst kell adni a rendszerhez.

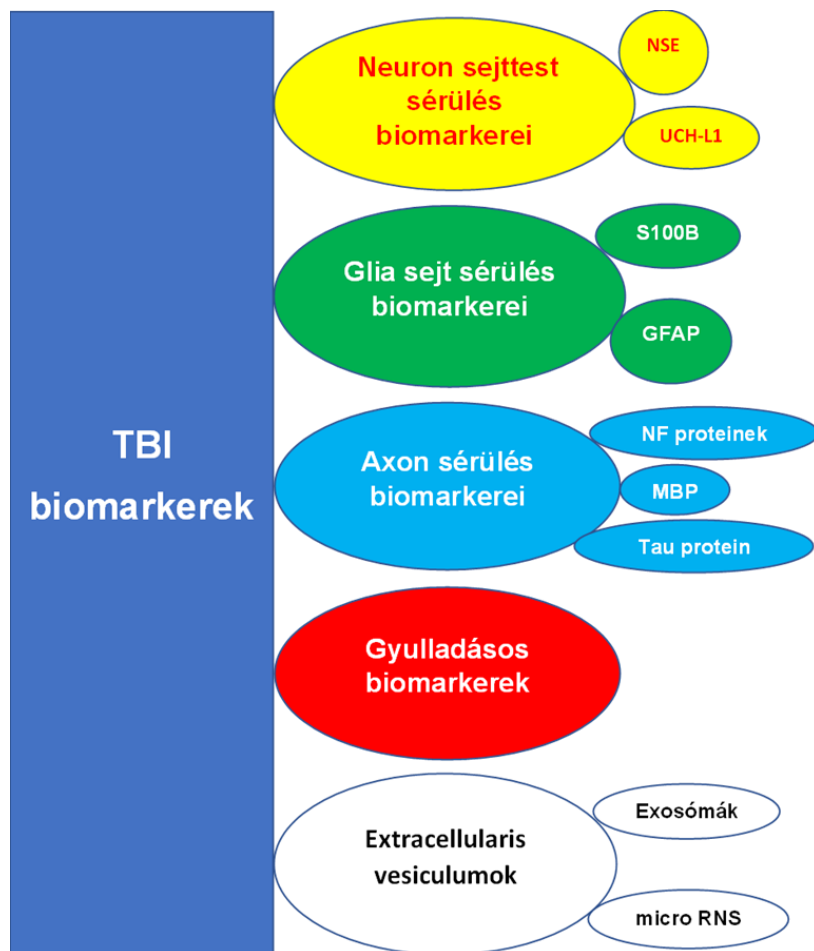
2.16 Lehetséges biomarkerek a TBI kimenetelének előrejelzésére

Nagy erőfeszítések történnek olyan a vérből és a liquorból kinyerhető új neuron-biomarkerek kimutatására, amelyekkel az agysérülés súlyossága, progressziója és kimenetele megbecsülhető lenne, és így a szekunder agysérülés kiterjedésének a csökkentése céljából új neuroprotektív gyógyszerek hatékonyságának a vizsgálata válna lehetővé (Mondello 2011; Zetterberg 2013; Ghai 2022). A TBI heterogén etiológiája, patológiája, klinikai képe és lefolyása miatt nehéz megfelelő prognosztikus biomarkereket találni. A potenciális markerek kis mennyiségben vannak jelen, és így nagyon szenzitív vizsgálómódszerekre van szükség a kimutatásukhoz. Először a liquorban jelennek meg, a vérbe nagyobb mennyiségben csak a vér-agy gát

károsodása után jutnak. A fehérje természetű markerek proteolitikus degradáció révén gyorsan lebomlanak, és a szintjüket a májban és a vesében történő kiválasztásuk is befolyásolja. A liquorból való kinyerésük technikailag körülményesebb, költségesebb és a beteg számára is megterhelőbb. Az exosómák és a microRNS-ek vizsgálata ígéretes, teljesen új kutatási terület a TBI súlyosságának és progressziójának a prognosztizálására (Ghaith 2022).

2.16.1 TBI biomarkerek

A leggyakrabban vizsgált neurotraumatológiai biomarkereket a 2. ábra mutatja. A TBI biomarker proteinek az idegsejt axonjának - hosszú nyúlványának -, valamint az idegsejt és a gliasejt sejttesteinek a sérüléséből származnak.



2. ábra. A TBI biomarkerek neurális, gliális, axonális vagy gyulladásos károsodásokra utalnak. NSE: neuron-specific enolase; UCH-L1: ubiquitin C-terminal hydrolase-L1; GFAP: glial fibrillary acidic protein; NF: neurofilament proteins; MBP: myelin basic protein; TAU: tubulin associated unit protein. (Ghaith 2022 alapján)

A biomarkerek olyan paraméterek, amelyek biológiai folyamatokat, válaszokat jeleznek, és objektív értékkel mérhetőek. Szenszitivitásuk és specificitásuk felhasználhatóságukat jelentősen befolyásolja. Emiatt gyakran korlátot jelent lebomlási időgörbéjük.

Az agyi biomarkerek tipikusan fehérjék. Az ideális biomarker (i) jelen van a központi idegrendszerben és szintje tükrözi az agysérülés súlyosságát (ii) szenzitív, azaz megfelelő koncentrációban van jelen és így detektálható és (iii) mutatja a terápia hatékonyságát, szintjének változása jelzi a kezelés eredményességét (Wang 2018).

2.16.2 A leggyakrabban vizsgált TBI biomarkerek

Mondello és mtsai (Mondello 2021) metaanalízise a hat leggyakrabban mért vér fehérje természetű neurotrauma biomarkert vizsgálta. Azt találták, hogy felnőttek mTBI-je esetén az S100B szint mérése segítséget nyújthat annak eldöntésében, hogy szükséges-e CT vizsgálatot végezni intracraniális károsodást keresve, és így elkerülhető lehet a felesleges CT vizsgálat. Ezzel ellentétben felnőttek mTBI-je esetén a glial fibrillary acidic protein [GFAP], a neuron specific enolase [NSE], az ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 [UCH-L1], a tau protein és a neurofilament proteineket nem találták alkalmasnak az intracraniális sérülés valószínűsítésére.

Czeitel és mtsai hat szérumbiomarkert (S100B, NSE, GFAP, UCH-L1, NF és tau) mérték különböző súlyosságú TBI esetén egy prospektív, multicentrikus alapvizsgálatban (CENTER-TBI: Collaborative European Neuro Trauma Effectiveness Research-TBI). Eredményeik szerint a GFAP jelezheti leginkább előre a CT eltéréseket. Enyhe TBI esetén is a GFAP volt a leginkább előrejelző a TBI kimenetelével kapcsolatban. A biomarkerek kombinációja nem javított az előrejelzés pontosságán (Czeitel 2020).

2.16.3 A klinikumban jelenleg engedélyezett TBI biomarkerek - külföldi gyakorlat

Skandináv TBI biomarker protokoll

Az S100B szint mérést felnőtteknél mTBI és moderate TBI esetén a skandináv országokban a Skandináv Neurotrauma Bizottság (Scandinavian Neurotrauma Committee) a vizsgálati protokoll részévé tette a felesleges CT vizsgálatok elkerülése érdekében (Ingebrigtsen 2000; Maas 2022).

USA TBI biomarker protokoll

Az Amerikai Egyesült Államokban az FDA által jóváhagyott első vér neurotrauma teszt felnőtteknél a GFAP/UCH-L1 tandem teszt (Brain Trauma Indicator™), melyet mTBI esetén alkalmaznak annak kimutatására, hogy szükséges-e CT vizsgálat (Nishimura 2022). A Brain Trauma Indicator teszt 99%-ban jelzi az intracraniális lézió jelenlétét, ha a sérülés után 12 órán belül alkalmazzák.

2.17 A leggyakrabban vizsgált TBI biomarkerek jellemzői

2.17.1 Az idegsejt-test sérülés biomarkerei

Neuron-specific enolase (NSE)

A neuron-specifikus enoláz az idegsejt citoplazma egyik enzimje, amely a glükolysisben vesz részt. Az extracellularisan kimutatható NSE jelenléte neuron sérülést jelez. A NSE használatának a hátránya, hogy nagy mennyiségben megtalálható a vörösvértestekben is, ezért haemolysis esetén megnövekszik a szérum NSE szint, agysérülés nélkül is (Ghaith 2022).

Ubiquitin C-Terminal Hydrolase-L1 (UCH-L1)

Az ubiquitin C-terminális hydroláz enzim a neuronok citoplazmájában található. Funkciója az abnormális vagy szükségtelen idegsejt fehérjék eltávolítása. Emelkedett szérum szintje TBI-re utal (Wang 2017).

2.17.2 A gliasejt sérülés biomarkerei

S100B protein

Az S100B az astrocytákban jelenlévő kalcium kötő fehérje. Az agysérülés és az ischaemia aktiválja az astroglia sejteket, melyek az extracelluláris térbe ürítik az S100B proteint. Az S100B először a liquorba kerül, és a vér-ágy gát sérülése révén jut a véráramba. Bár az S100B védi a neuronokat az agysérülés utáni károsodástól, ugyanakkor növeli a tau proteinek foszforilációját, mely neurodegenerációt okoz (Hearst 2011).

Az S100B szint emelkedése TBI után pozitív összefüggést mutat az intracraniális nyomás fokozódásával, a CT lelettel és a klinikai kép súlyosságával. Enyhe és közép súlyos TBI esetén, ha az S100B szintje nem emelkedik, elkerülhető a felesleges CT vizsgálat, ezért a skandináv országokban felnőtteknél mTBI és közép súlyos TBI esetén vizsgálata a protokoll része lett. Az S100B szint vizsgálatának a hátránya, hogy szív- és vázizom, illetve zsírszövet károsodás esetén is felszabadulhat (Ingebrigtsen 2000; Maas 2022).

Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP)

A glia fibrilláris savas fehérje (Glial Fibrillary Acidic Protein, GFAP) az astrocyta sejtekben található. A GFAP-t a központi idegrendszer nem myelinizált Schwann sejtei is tartalmazzák. A GFAP támogatja a neuronokat, fenntartja struktúrájukat és segíti a glia sejtek működését. A TBI aktiválja az asztroglia sejtek proliferációját és glia heg képződését, így a GFAP termelődés fokozódik. A GFAP szint és a TBI súlyossága között pozitív korreláció van: enyhe TBI esetén a GFAP szint mérése segíthet a felesleges CT vizsgálatok elkerülésében (Nishimura 2022).

2.17.3 Az axon sérülés biomarkerei

Neurofilament proteinek

A neurofilament proteinek (neurofilament protein, NF) az elsődleges alkotórészei az idegsejtek citoszkeletonjának, szerkezeti integritást és mechanikai támogatást biztosítanak. A NF protein foszforilációs folyamaton megy át. A foszforilált filamentumok interakcióba lépnek egymással és növelik a neuronok stabilitását. TBI után az intracelluláris kalcium szint emelkedik és különböző kalcium függő enzimeket aktivál. Ezek az enzimek a NF proteineket defoszforilálják, ami proteolysishez és a NF fehérjék destrukciójához vezet. Az NF protein extracelluláris megjelenése axon sérülésre utal (Ghaith 2022).

Myelin Basic Protein (MBP)

A myelin bázikus fehérje (myelin basic protein) megjelenése a vérben axonális sérülésre utal. A MBP szint TBI után csak több nappal nő meg, és nem korrelál a sérülés súlyosságával, így a sürgősségi ellátásban biomarkerként nem alkalmazható. Ráadásul a MBP nem specifikus a központi idegrendszer sérülésére, mivel a perifériás idegek sérülése esetén is megnő a vérben a szintje (Mehta 2020).

Tau proteinek

A Tau (Tubulin Associated Unit) proteinek az axonok microtubulusait stabilizáló proteinek. A tau fehérjék foszforiláción mennek át, hogy a microtubulus mozgást befolyásolják. Ha ez a foszforiláció túlságosan nagy fokú, a Tau fehérjék csomók - plakkok formájában lerakódnak, gátolják a neuron funkcióit és neurodegeneratív betegségekhez vezetnek. A TBI okozta

cerebrális ischaemia Tau hyperfoszforilációt indukál, ami beindítja ezt a folyamatot. A Tau szérum koncentráció pozitív korrelációt mutat a TBI súlyosságával (Edwards 2020).

2.18 Inflammációs biomarkerek

A gyulladáshoz vezető biomarkerek szintje minden sejt-sérülést okozó betegség esetén emelkedik, így nem specifikusak a TBI tekintetében. Mind a primer, mind a szekunder TBI sérülés aktiválja a gyulladáshoz vezető proteinek, melyek főleg citokinek; ezeket az aktivált microglia és leukocita sejtek termelik. A keringésben TBI után emelkedik számos citokin szintje, így az interleukin (IL)-1, IL-6, IL-8, IL-10 és a tumor necrosis factor- α szint (Visser 2022).

2.19 Exosómák és microRNS-ek

Az exosómák, vagy más néven extracelluláris vesikulumok membrán részecskék, melyeket különböző sejtek szekretálnak a testfolyadékokba és az intercelluláris kommunikációban vesznek részt. Extracelluláris vesikulumot minden típusú agyi sejt kiválaszt. Az extracelluláris vesikulum bilipid fallal rendelkezik, bennük DNS, RNS, proteinek és metabolitok vannak, melyek a neuronok és gliasejtek állapotára utalnak. Részt vesznek az agyi sejtek sérülés utáni regenerációjában és patológiai folyamataiban is (Goetzl 2020).

A microRNS-ek olyan nem kódoló RNS-ek nagy csoportja, melyek a protein szintézist és a gén expressziót post-transcripcionalisan modulálják. A microRNS fontos szerepet játszik a szinapszisok létrehozásában, differenciációjában, érlelésében és a neuronok genézisében. Így szerepe jelentős az agy fejlődésében és az agyi hálózatok kialakításában. TBI, ischaemia és neurodegeneratív betegségek esetén microRNS szint eltéréseket írtak le. A microRNS szint mérése azonban a mindennapi klinikai gyakorlatba még nem került be (Hiskens 2022).

3. 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 későbbi, a betegek egy részében kialakuló endokrin diszfunkció.

1. Célul tűztük ki olyan potenciális haemostasis paraméter(ek) azonosítását, melynek a fejtraumát követő ellátás során való vizsgálatával azonosíthatók azok a betegek, akinél a tartós agyalapi mirigy működészavar kialakulása valószínű.
2. Célunk volt annak eldöntése, hogy egyes, a fejsérülés súlyosságával párhuzamosan változó markerek 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.

4. ANYAG ÉS MÓDSZER

4.1 Betegek

Egy négy és fél éves periódusban, 2009 május és 2013 november között 508 TBI-t szenvedett beteget vizsgáltunk. A betegek a vérminták gyűjtéséhez és tudományos célú feldolgozásához írásos beleegyezésüket adták. A vizsgálati protokollt a Debreceni Egyetem Regionális és Intézményi Kutatásetikai Bizottsága jóváhagyta (engedély száma: 2977-2009). A fejsérülés után közvetlenül, a beteg kórházba érkezésekor vért vettünk (első minta) és a szérumot és a citráttal alvadásgátolt plazma mintákat a felhasználásukig -70 °C -on fagyasztva tároltuk. Csak a Glasgow Coma Skála kritériumrendszer alapján enyhe, azaz mTBI súlyosságú eseteket vontuk be a további vizsgálatba.

Kizártuk a 17 év alatti fejtraumát szenvedetteket ($n=7$), valamint akiknél a sérülés pontos ideje nem volt ismert, vagy megállapítható, vagy a sérülés és az első mintavétel között több mint 24 óra telt el ($n=15$). Nem vontuk be a nem első fejsérülésüket elszenvedőket ($n=3$), a baleset idején már ismert endokrin működési zavarban szenvedőket ($n=30$), és azokat, akiknek a kórelőzményében agyvérzés ($n=2$), agyi műtét ($n=2$), vagy a fej-nyak régió irradiációja ($n=1$) szerepelt. Azokat a betegeket is kizártuk a vizsgálatból, akiknek a traumás agysérülése a megfigyelés alatt progrediált, és mTBI-ből középsúlyos vagy súlyos TBI kategóriába kerültek.

A sérülés után 6 - 12 hónappal azoktól a betegektől, akik elérhetőek voltak, ismételt vérmintákat vettünk a késői endokrin diszfunkció megerősítésére vagy kizárására (második minta). A betegek a traumatológiai ambulanciáról vagy osztályról való távozáskor írásos

emlékeztetőt kaptak a későbbi endokrin utánvizsgálat szükségességéről és elérhetőségeiről (3. ábra).

*„Kérjük fejsérülése után hat hónappal (év, hó, nap) csütörtöki napon 7.45-kor a Debreceni Egyetem Belgyógyászati Klinika Endokrinológiai Szakrendelésén a baleset utáni esetleges késői hormonális károsodás kizárása céljából kontroll vizsgálatra jelentkezzen.
Szükséges annak eldöntése, hogy kialakult-e a fejsérülése után maradandó, gyógyszeres kezelést igénylő hormonhiány, mely enyhe esetben tünetmentes is lehet. A vizsgálatra érkezők elsőbbséget élveznek, beutaló és előjegyzés nem szükséges. Ezt a zárójelentését vigye magával. Kérjük éhgyomorral érkezzen, a vizsgálat egy vérvételből áll. Hormonális károsodás kimutatása esetén, az gyógyszeresen jól kezelhető. Amennyiben a megadott dátum nem megfelelő az Ön számára, a 255 600 telefonszámon kérhet új időpontot.”*

3. ábra. A fejsérülést szenvedett betegek elbocsátási záródokumentációjának utolsó bekezdése

Azokat, akik nem jelentek meg az endokrin utánvizsgálaton, három alkalommal írásban értesítettük, eredménytelenség esetén telefonon is megkíséreltük elérni.

A korai (első minta) és a késői (második minta) hormonmeghatározások lehetővé tették a sérüléskor már fennálló és az esetleges következményes endokrin eltérések azonosítását. Az első vizsgálatkor levett mintákból végeztük el a potenciális biomarkerek vizsgálatát is.

A késői mintavételkor az endokrin utánvizsgálat keretében a betegek egy szubjektív kérdőívet is kitöltöttek. Ebben vizuális analóg skála felhasználásával véleményezték általános állapotukat, erőnlétüket, koncentráció képességüket és nemi életük minőségét. A nők beszámoltak menstruációs státuszukról és az abban bekövetkezett esetleges változásokról. Dokumentáltuk a szedett gyógyszereket, a baleset előtti és az aktuális testsúlyt, a dohányzást, illetve a baleseti utáni bármilyen változást az egészségi állapotukban.

4.2 Hormonmeghatározások és az S100B mint biomarker

A szérumban inzulinszerű növekedési faktor-1 (IGF-1), kortizol, S100B, és a plazma adrenocorticotrop hormon (ACTH) koncentrációkat kemilumineszcens immunoassay-vel (CLIA) mértünk Liaison XL készülék segítségével (DiaSorin S.p.A., Saluggia, Olaszország).

A szérumban pajzsmirigy stimuláló hormon (TSH) és a szabad thyroxin (fT4) koncentrációkat elektrokemilumineszcens immunoassay-vel (ECLIA) határoztuk meg Modular Analytics E170 készülék segítségével (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Németország).

A szérumban folliculus-stimuláló hormon (FSH), luteinizáló hormon (LH), és tesztoszteron szinteket ugyancsak ECLIA-val mértük Cobas 8000 készüléken (Roche Diagnostics GmbH).

Az endokrin eltérések kritériumrendszere az adott agyalapi mirigy hormon és annak célmirigye által termelt hormon szintjének mérésén alapult. Teszteltük a gonád, mellékvese és pajzsmirigy működését. A növekedési hormon hiányra (GH hiány) az IGF-1 szint alapján következtettünk. Agyalapi mirigy működési zavart állapítottunk meg, ha a célszerv hormonok (tesztoszteron, kortizol vagy fT4) a normál értékek alatt voltak, és a hozzátartozó agyalapi mirigy hormonok (FSH, LH, ACTH vagy TSH) a normál tartományban vagy a normál tartomány alsó határa alatt voltak. Az IGF-1 szintet a kornak és nemnek megfelelő referencia tartománnyal vetettük össze, alacsonyabb érték GH hiányra utal. 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.

4.3 Haemostasis vizsgálatok

Az alábbi véralvadási paramétereket mértük Siemens BCS XP System (Siemens Healthineers, Erlangen, Németország) rendszerrel: protrombin idő (PI); aktivált partialis thromboplastin idő (APTI); D-dimer; fibrin monomer (FM). 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) használtunk. A standardizált PI értékeket (international normalized ratio; INR) is meghatároztuk.

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 is lemértük, hogy meghatározzuk a PAI-1 normál tartományát. A kontroll csoport átlagéletkora 42 ± 6 év volt.

Thrombin generációs tesztet végeztünk Thrombinoscope segítségével (Calibrated Automated Thrombogram, Maastricht, Hollandia), a gyártó [Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA] leírásának megfelelően (Hemker 2013). Röviden összefoglalva: 80 μ l citrátos plazmát inkubáltunk 20 μ l PPP-reagensselTM (mely 5 pM rekombináns szöveti faktort és 4 μ M foszfolipidet tartalmazott) 10 percig kerek aljú 96 lyukú fekete plate-en. Mindegyik mintával párhuzamosan egy kalibrátor (Thrombin CalibratorTM) futott, ezzel korrigáltuk a fluoreszcens jelet a szubsztrát fogyasztáshoz és a plazma szín variabilitáshoz. A thrombin képződést 20 μ l FluCa-KitTM hozzáadásával (Fluo-puffer és fluorogén CaCl₂ tartalmú

szubsztrát keverékével) indítottuk el. Minden mintát duplikátumban vizsgáltunk. A fluoreszcenciát Fluoroscán Ascent[®] fluorimeterrel (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 csúcserőke közötti görbe meredeksége.

4.4 Az akut és a krónikus alkoholfogyasztás vizsgálata

A szérumban etanol szintet gázkromatográfia segítségével mértük. A 10 mg/dl szérumban etanol szintnél magasabb értékeket tekintettük akut (24 órán belüli) alkoholfogyasztásnak.

A szérumban szénhidrát deficiens transferrin (CDT) mennyisége a keringésben az utolsó néhány hét alkoholfogyasztásával párhuzamosan alakul. A CDT-t immunnephelometriával (N Latex CDT Kit, Siemens Healthineers, Erlangen, Németország), míg a szérumban transferrin szintet immunturbidimetria alkalmazásával mértük (Tina-quant, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Németország). A CDT-t az össz- transferrin százalékában adjuk 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 (Hock 2005). A 1,5% alatti CDT szint nem rendszeres alkoholfogyasztást jelent, valamint az alkoholt nem fogyasztókra is ez a szint jellemző.

4.5 Statisztikai elemzés

A statisztikai feldolgozást STATISTICA 12 szoftverrel (Statsoft Inc., Tulsa, OK, USA) végeztük. A folyamatos változók eloszlását Kolmogorov-Smirnov teszttel ellenőriztük. A folyamatos változók csoportok közötti összehasonlítására normál eloszlású adatok esetében t-tesztet, míg nem normál eloszlású adatok esetében Mann-Whitney U tesztet használtunk. Az eredményeket normál eloszlás esetén átlag \pm szórás, nem normál eloszlás esetén medián és interkvartilis terjedelem (interquartile range, IQR) formában adtuk meg. A diszkrét változók sztochasztikus kapcsolatát Khi négyzet teszt segítségével vizsgáltuk. A plazma PAI-1 szint alkalmasságát az mTBI után kialakuló agyalapi mirigy működészavar előrejelzésére ROC (receiver-operator characteristic curve) analízissel vizsgáltuk.

5. EREDMÉNYEK

A betegek közül 76-an (59 férfi és 17 nő; átlag életkor 45 ± 18 év) voltak elérhetőek az utánvizsgálatokhoz és a késői hypophysis funkció megítélésére, így őket vontuk be a vizsgálatba. Az első minta alapján közülük 15 betegnél már a TBI elszenvedésekor is fennállt valamilyen szintű agyalapi mirigy működészavar, ezért őket kizártuk a további vizsgálatokból.

Az 2. táblázat a vizsgált populáció jellegzetességeit mutatja.

2. táblázat. A vizsgált populáció jellemzése

A vizsgált mTBI betegek	n = 61
Életkor (év), átlag \pm SD	44 ± 19
Nem, férfi/nő	46/15
A traumás agysérülés oka, n (%)	
elesés	32 (52%)
közlekedési baleset	19 (31%)
véletlen tompa trauma	3 (5%)
fizikai bántalmazás	4 (7%)
más/ismeretlen	3 (5%)
Súlyosság, n (%)	
GCS = 15	50 (82%)
GCS = 14	6 (10%)
GCS = 13	5 (8%)
Intracraniális vérzés, n (%)	15 (25%)
Koponya törés, n (%)	25 (41.0%)
A sérüléstől az első vérvételig eltelt idő (óra), medián (kvartilisek)	3,5 (2,0-6,0)

SD: standard deviáció - szórás, GCS: Glasgow Coma Scale

A fennmaradó 61 beteg közül 10 betegnél (16%) találtunk agyalapi mirigy működészavart jelző eltéréseket a követés során. Kilenc betegnél egy agyalapi mirigy hormon hiányát (4 betegnél növekedési hormon hiányt, 3 betegnél gonadotropin hiányt, és 2 betegnél TSH hiányt), egy betegnél két hormonális tengely funkciózavarát (kombinált 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 hypophysis diszfunkció kialakulására ($p < 0,04$), mint a férfiak. Sem a sérülést kiváltó ok, sem a sérülés szövődményei (intracranialis vérzés, koponyatörés) nem jelezték előre a késői agyalapi mirigy működészavar kialakulását (3. táblázat).

3. táblázat. A késő hypophysis diszfunkcióban szenvedő (n=10) és a normális hypophysis működésű (n=51) mTBI betegcsoportok összehasonlítása

Traumás agysérülés utáni késői hypophysis működési zavar	Nincs n =51	Van n=10	p
Ismert hypophysis működési zavar a kórtörténetben	0	0	
Életkor (év), átlag \pm SD	46 \pm 18	32 \pm 18	0,03
Nem, férfi/nő	41/10	5/5	0,04
A traumás agykárosodás oka; n (%)			
elesés	26 (51%)	6 (60%)	0,68
közlekedési baleset	17 (33%)	2 (20%)	
váratlan tompa trauma	2 (4%)	1 (10%)	
fizikai bántalmazás	4 (8%)	0 (0%)	
más/ismeretlen	2 (4%)	1 (10%)	
Súlyosság; n (%)			
GCS = 15	42 (82%)	8 (80%)	0,20
GCS = 14	6 (12%)	0 (0%)	
GCS = 13	3 (6%)	2 (20%)	
Intracranialis vérzés; n (%)	14 (28%)	1 (10%)	0,23
Koponya törés; n (%)	21 (41%)	4 (40%)	0,94
A sérüléstől az első vérvételig eltelt idő (óra); medián (IQR)	3,5 (2,3-6,0)	3,5 (1,0-5,0)	0,50

Az mTBI-t szenvedett betegek kórházi felvételénél vett mintákból haemostasis paramétereiket és plazma PAI-1 szinteket mértünk (4. táblázat).

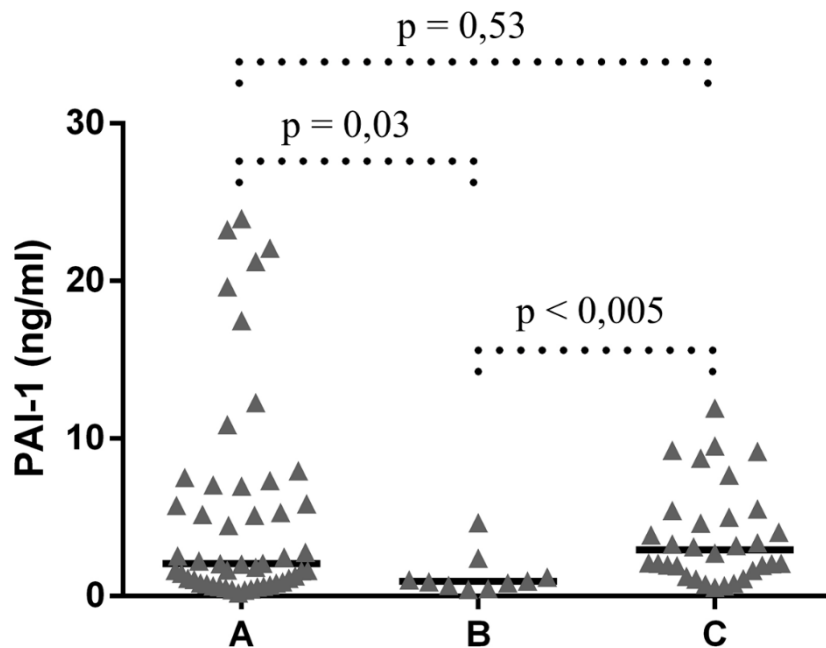
4. táblázat.

A késői hypophysis diszfunkcióban szenvedő (n=10) és a normális hypophysis működésű (n=51) mTBI betegcsoportok haemostasis paramétereit közvetlenül a fejtraumát követően

Hypophysis működési zavar	Nincs jelen n=51	Jelen van n=10	p
PI (sec)	9,0 (8,4-9,7)	9,4 (7,5-10,9)	0,65
INR	1,15 (1,09-1,22)	1,29 (1,04-1,36)	0,25
APTI (sec)	30,5 (28,2-33,1)	30,7 (26,4-32,6)	0,87
D-dimer (mg/l)	5,2 (1,1-11,5)	2,7 (1,0-17,9)	0,97
FM (µg/ml)	15,2 (4,1-48,4)	9,3 (4,2-47,2)	0,99
PAI-1 (ng/ml)	2,1 (0,8-7,1)	0,9 (0,7-1,2)	0,03
Thrombin képződés			
lag time (min)	3,0 (2,6-3,6)	2,9 (2,6-3,3)	0,69
ETP (nM*min)	1278 (1126-1465)	1185 (919-1434)	0,38
peak thrombin (nM)	272 (217-302)	238 (184-361)	0,69
time to peak (min)	5,8 (5,0-7,0)	5,5 (4,9-6,2)	0,68
start tail time (min)	20,3 (18,5-22,7)	18,8 (17,4-20,9)	0,09
velocity index (nM/min)	101 (67-138)	92 (61-154)	0,99

PI: prothrombin idő, INR: international normalized ratio, APTI: aktivált partialis thromboplastin idő, FM: fibrin monomer, PAI-1: 1-es típusú plazminogén aktivátor inhibitor, ETP: endogén thrombin potenciál

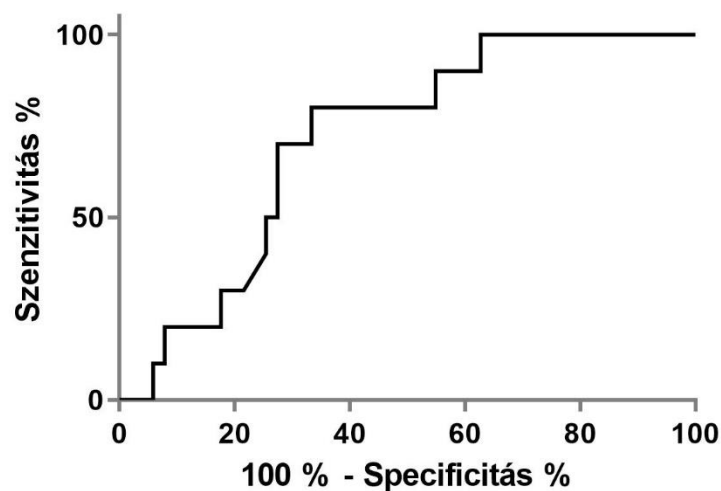
Azoknál a betegeknél, akiknél később agyalapi mirigy funkciózavar alakult ki, szignifikánsan alacsonyabb PAI-1 szinteket mértünk, összehasonlítva azokkal a betegekkal, akiknek az mTBI elszívése után normális agyalapi mirigy működésük volt (4. ábra).



4. ábra. A PAI-1 szint az egyes betegcsoportokban. (A) mTBI betegek késői agyalapi mirigy diszfunkció nélkül, (B) mTBI betegek késői agyalapi mirigy diszfunkcióval, (C) egészséges kontrollok. Azon betegeknél, akiknél később agyalapi mirigy diszfunkció alakult ki, a PAI-1 szint alacsonyabb volt (B), mint akiknél nem fejlődött ki (A). Azon mTBI-t szenvedett betegek PAI-1 szintje, akiknél nem alakult ki hypophysis diszfunkció, nem különbözött a kontrollokétól. mTBI: mild traumatic brain injury, PAI-1: 1-es típusú plazminogén aktivátor inhibitor

A statisztikai összehasonlítás nem mutatott különbséget az egészséges, fejsérülést nem szenvedett kontrollok PAI-1 szintje (medián: 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 (medián: 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 (medián: 0,9 ng/ml; IQR: 0,7-1,2 ng/ml; $p < 0,005$). Azoknál a betegeknél, akiknél az mTBI előtt már meglévő agyalapi mirigy működészavart diagnosztizáltunk ugyanolyan PAI-1 szinteket találtunk (medián: 2,3 ng/ml; IQR: 1,5-5,9 ng/ml), mint azoknál a betegeknél, akiknél mTBI után nem fejlődött ki agyalapi mirigy diszfunkció (medián: 2,1 ng/ml; IQR: 0,8-7,1).

ROC analízis során, 1,25 ng/ml PAI-1 határértéket használva, az mTBI-t szenvedett betegekben a PAI-1 szint előre jelezte a késői agyalapi mirigy működési zavar kialakulását. A szenzitivitás 80%, a specificitás 67%, a pozitív prediktív érték 32 %, míg a negatív prediktív érték 94% volt. A görbe alatti terület 0,714, a 95%-os megbízhatósági tartomány 0,571-0,859 volt ($p = 0,043$) (5. ábra).



5. ábra. A PAI-1 szint, mint a késői hypophysis diszfunkció előrejelzője. ROC analízis. A PAI-1 1,25 ng/ml koncentrációját tekintettük határértéknek, melynél a szenzitivitás 80%, a specificitás 67%. PAI-1: 1-es típusú plazminogén aktivátor inhibitor

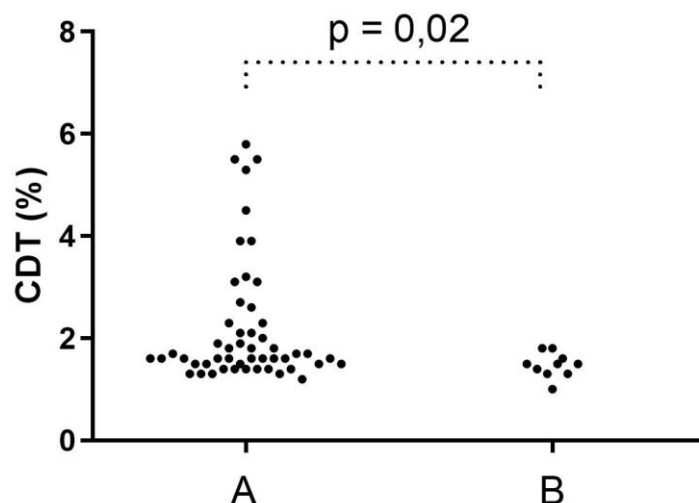
A sérülés után közvetlenül levett vérmintában az alkohol fogyasztás markereit - a szérumban etanol szintet és a CDT szintet - vizsgáltuk. A kórházi felvételkor a betegek 36%-ának a szérumban volt mérhető alkoholszint; a szérumban etanol szintek 33 mg/dl és 287 mg/dl között voltak. A szérumban etanol szintekben, azaz a sérülés előtti akut alkohol fogyasztásban nem volt szignifikáns különbség a hypophysis működési zavart szenvedett és nem szenvedett csoportok között (5. táblázat).

5. táblázat.

A késői hypophysis diszfunkcióban szenvedő (n=10) és a normális hypophysis működésű (n=51) mTBI betegek alkoholfogyasztási jellemzői és S100B szintjei

mTBI utáni késői hypophysis működési zavar	Nincs (n=51)	Van (n=10)	p
S100B (µg/l) medián (IQR)	0,36 (0,16-0,88)	0,23 (0,14-1,89)	0,82
Akut alkohol fogyasztás (szérum etanol > 10 mg/dl) n (%)	21 (41)	1 (10)	0,07
CDT medián (IQR) n (%)	1,6 (1,5-2,3)	1,5 (1,3-1,6)	0,02
Krónikus alkohol fogyasztók (CDT > 2,5%) n (%)	12 (24)	0 (0)	0,09
Alkalmi alkohol fogyasztók (CDT > 1,5 és ≤ 2,5%) n (%)	23 (45)	3 (30)	0,38
Krónikus és alkalmi alkohol fogyasztók együtt (CDT > 1,5%) n (%)	35 (69)	3 (30)	0,02

A CDT szintek szignifikánsan alacsonyabbak voltak ($p=0,02$) azoknál a betegeknél, akiknél késői agyalapi mirigy működési zavar alakult ki, összehasonlítva a hypophysis működészavar nélküli betegekkal (6. ábra).



6. ábra. A késői hypophysis diszfunkcióban szenvedő (n=10) és a normális hypophysis működésű (n=51) mTBI betegek CDT szintjei. A: mTBI-t szenvedett betegek, akiknél nem alakult ki késői hypophysis diszfunkció. B: mTBI-t szenvedett betegek, akiknél kialakult késői hypophysis diszfunkció. CDT: szénhidrát-deficiens transferrin

A rendszeres nagyivók (CDT szint 2,5 % felett) és a mérsékelt (CDT szint 1,5 – 2,5 % között) alkohol fogyasztók együtt nagyobb gyakorisággal voltak jelen abban a csoportban, ahol normális késői hypophysis funkciót mértünk (4. táblázat).

A sérülés napján történt alkohol fogyasztás a rendszeres alkohol fogyasztóknál (CDT > 1,5 %) gyakrabban fordult elő összehasonlítva az alkoholt rendszeresen nem fogyasztókkal (53 % vs 9 %, $p < 0,001$). A computer tomográfias vizsgálatok felvételeinek elemzése alapján sem az akut, sem a krónikus alkohol fogyasztás nem volt prognosztikus a fejsérülés kimenetelének a súlyosságára.

A hypophysis diszfunkciót szenvedett és nem szenvedett betegek szérum S100B protein szintjeiben nem volt különbség (5. táblázat), és az S100B szintek nem korreláltak a computer tomográfias vizsgálatok eredményeivel. Nem találtunk összefüggést az S100B szintek és az alkohol fogyasztás markerei között sem.

6. MEGBESZÉLÉS

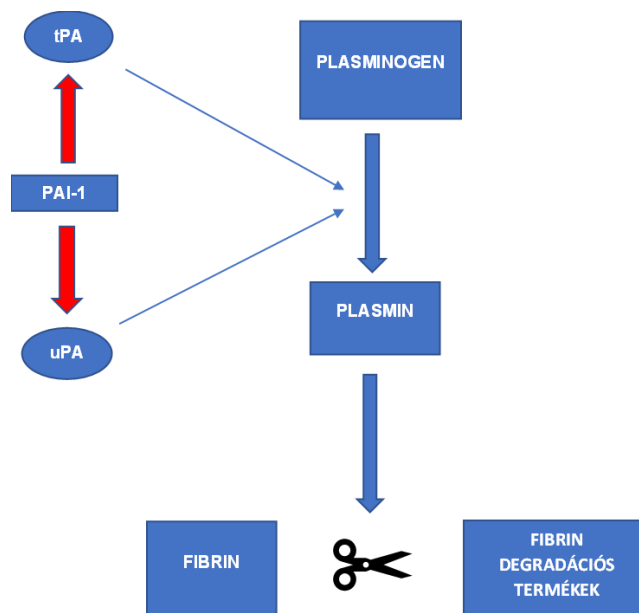
6.1 Hormonszintek, PAI-1

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 (Bondanelli 2004; Aimaretti 2005; Schneider 2006; Tanriverdi 2008; Tanriverdi 2015). A TBI-t szenvedett betegek többségénél enyhe TBI-t diagnosztizálnak (Vollmer 1991; Yealy 1991). Eredményeink megegyeznek a korábbi beszámolókkal, melyek szerint mTBI esetén is kialakulhat késői agyalapi mirigy diszfunkció (Bondanelli 2004; Wilkinson 2012; Giuliano 2016). 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. Ezt a vizsgálati megközelítést az ajánlások alapján általában megerősítő dinamikus endokrin tesztek követnék, melyre azonban nem volt lehetőségünk a betegcsoport jellege miatt; így az általunk mért késői agyalapi mirigy diszfunkció prevalenciát - megerősítő tesztek hiányában - esetleg túlbecsülhettük.

A hypophysis complex vérellátása miatt a haemostasis bármilyen változásának káros hatása lehet az agyalapi mirigy működésére. Számos véralvadási paramétert mértünk a TBI elszenvedésekor, 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, ennél fogva a tPA és az uPA a fibrinolysis aktivátorai (7. ábra).



7. ábra. A fibrinolysis aktiválása és gátlása. tPA: tissue plasminogen activator (szöveti típusú plazminogén aktivátor), uPA urokináz típusú plazminogén aktivátor, PAI-1: 1-es típusú plazminogén aktivátor inhibitor.

Az emelkedett PAI-1 szint a thrombosis ismert rizikó faktora, míg a PAI-1 veleszületett hiánya vérzékenységhez vezet (Mehta 2008). A PAI-1 szint számos kórképben emelkedett

lehet. Ide tartoznak a rosszindulatú daganatok (Andreasen 2007), az anyagcsere betegségek (Oishi 2009), az obesitás (Alessi 2007), az arteriosclerosis (Vaughan 2005) és a cerebrovasculáris események (Tjarnlund-Wolf 2012) is. Krónikus gyulladás esetén fibrin rakódik le a szövetekben. Ilyenkor a PAI-1 jelentős szerepet játszik a fibrosis kialakulásában (Eddy 2006).

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 (Lee 2015), azonban a PAI-1 is jelen van, főleg az astrocyták termelik (Hultman 2010). 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 (Tanriverdi 2008). Ugyanakkor a tPA és a PAI-1 közötti komplex képződés megkönnyíti az agysérülés után kialakuló cerebrovascularis károsodások kialakulását (Sashindranath 2012). 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 (Chapman 2016). A TBI utáni koagulopáthia súlyossága összefüggésben van a cerebrális intravascularis microthrombusok sűrűségével (Stein 2002). Az intravascularis véralvadás elindítását a sérült agyszövetből felszabaduló szöveti faktornak tulajdonítják, mely koagulopáthiát okozhat (Zhang 2012). A TBI bizonyítottan tPA felszabadulást is indukál, mely lokális fibrinolysishez vezet; az idő előtti véralvadék-oldás intracerebrális vérzést okozhat (Hijazi 2015). 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 disszeminált intravasculáris koagulációt (Stein 2002, Greuters 2011).

A PAI-1 mellett számos haemostasis paramétert meghatároztunk a kórházi felvételkor vett mintákból. Ezekben a laborértékekben nem találtunk eltérést az agyalapi mirigy diszfunkciót szenvedett és nem szenvedett betegek között. Ugyanakkor egy munkacsoport TBI-t szenvedett betegeknél korán, az első 24 órában vizsgálva, 40%-ban haemostasis eltéréseket talált koagulopáthia nélkül (Greuters 2011). 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 korábról 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 tesztek egészséges egyéneken, akiknek a mért IGF-1értékei a normal tartomány alsó 2,5%-ába esnek.

6.2 Alkohol, S100B

Az akut alkohol intoxikáció gyakori TBI esetén (Parry-Jones 2006), és hatással lehet a fejsérüléssel kapcsolatos morbiditásra és mortalitásra (Pories 1992; Corrigan 1995; Porter 2000; Opreanu 2010; Lin 2014; Ding 2017). A sérülés előtti akut és krónikus alkohol fogyasztással kapcsolatos vizsgálatok eredményei a TBI utáni funkcionális kimenetel vonatkozásában nem egységesek. Ugyanakkor a legtöbb vizsgálat a középsúlyos és súlyos TBI betegekre fókuszál (Kaplan 1992; Alexander 2004; Wilde 2004; Lange 2008; De Guise 2009; Schutte 2010; Ponsford 2013). Az eredmények függenek a vizsgált kimeneteli végponttól. Az alkohol fogyasztás 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 alkohol fogyasztást jelző biomarkerek hosszabb ideig pozitívak maradnak (Fleming 2009). 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 oldalláncok kötődnek (Arndt 2001). 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 (Stibler 1991). 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 (Whietfield 1998). A CDT szint emelkedhet a glükóziláció ritka veleszületett rendellenessége és súlyos májbetegségek esetén is (Arndt 2001).

Azon betegeknél, akiknek CDT szintje 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 (Taylor 2015).

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 (Opreanu 2010). 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 (Alnemari 2017); úgy gondoljuk, hogy az alkohol diuretikus szerepe a protektív hatás tényezője lehet.

Kimutattuk, hogy a magasabb plazminogén aktivátor inhibitor-1 (PAI-1) szint védelmet nyújthat a mTBI után kialakuló késői hypophysis diszfunkció ellen. Mind az alkohol (van de Wiel 2001), mind a PAI-1 a fibrinolysis inhibitorai, ami protektív hatásuk közös hátterét adhatja.

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 (Thelin 2017). A krónikus alkohol fogyasztás neurotoxikus hatása szintén megemeli a szérum S100B protein szintet (Lippas 2006). 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.

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.

6.3 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 tesztek, 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.

Elképzeltető, 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 becsülhettük, 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.

Végül, talán szerencsés lett volna a talált eltérések okának tisztázására valamely, az utóbbi években leírt MR eljárást alkalmazni. Ilyen a látszólagos diffúziós együttható (apparent diffusion coefficient, ADC) vizsgálata MRI készülék alkalmazásával, mely a microthrombusok

sűrűségének a kimutatására, és így a TBI indukálta koagulopátia jobb jellemzésére alkalmas lehet. Jövőbeni prospektív vizsgálataink tervezésekor erre is tekintettel leszünk.

7. 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 szövődményei; 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 töröknyereg csontos üregében, mégis complex vérellátása, mely a hypophysis nyélen keresztül éri el, sérülékennyé teszi. Feltételeztük, hogy a hypophysis speciális portális vérkeringése érzékeny a véralvadás és a fibrinolysis egyensúlyában a trauma hatására bekövetkező változásokra. Vizsgálatunkban számos véralvadási 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 felvételtkor 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.

7.1 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 szeszital 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. SUMMARY

Traumatic brain injury leads to both primary and secondary brain damage. The primary brain injury is the primary mechanical damage that occurs immediately after the injury, while the secondary brain injury is a multidimensional biochemical cascade that is initiated by the triggering trauma. The majority of TBI patients have mild traumatic brain injury (GCS 13-15), apparently without morphological abnormalities by conventional imaging diagnostic tools. However, mTBI can also have permanent complications, including late-onset pituitary dysfunction.

In the mTBI patient group we examined, we found newly diagnosed late pituitary gland dysfunction in 16% during the follow-up period. Our studies were based on the measurement of pituitary hormone levels, endocrine target gland hormone production and age-specific IGF-1 levels. Our results agree with previous reports, according to which late pituitary dysfunction can develop in a marked number of patients even after mTBI.

Although the pituitary gland is located in a relatively protected place at the base of the skull in the bony cavity of the sella turcica, its complex blood supply, which reaches it through the pituitary stalk, makes it vulnerable. We hypothesize that the special portal blood circulation of the pituitary gland is sensitive to changes in the balance of blood coagulation and fibrinolysis due to trauma. We studied several coagulation parameters in TBI patients as potential biomarkers to predict late pituitary dysfunction.

We found that a lower plasma PAI-1 level measured immediately after mTBI predicted the development of late pituitary dysfunction with 80% sensitivity and 67% specificity, while the other haemostasis parameters tested had no such prognostic value.

S100B protein levels from astrocytes were also measured to investigate its possible prognostic role in pituitary dysfunction after mTBI. After brain injury, the concentration of S100B released from astrocytes and passing through the damaged blood-brain barrier increases, which is a suitable tool for predicting and monitoring the severity of TBI. In our studies, S100B levels in patients with mTBI did not correlate with brain injury severity or chronic alcohol consumption as indicated by the CDT. The S100B protein levels of the patient groups with and without pituitary gland dysfunction did not differ.

Acute alcohol intoxication is common in TBI. In the mTBI patient group we examined, 36% of the injured had a measurable level of alcohol in their serum at the time of admission. As CDT is the most specific known laboratory marker of chronic alcohol consumption, we have measured the serum CDT level to detect long-term alcohol consumption before the injury. We have shown that chronic alcohol consumption, which results in higher CDT levels, has a protective effect against the development of endocrine abnormalities after mTBI. Patients who are abstinent in the 2-4 weeks before mTBI are more susceptible to the development of late pituitary gland dysfunction. The level of regular alcohol consumption did not influence this relationship. There was no difference in traumatic brain injury severity between patients with high and low CDT levels.

In order to confirm our findings, further investigations are required on a larger number of patients by independent researchers.

8.1 New Findings

1. We have confirmed that late pituitary gland dysfunction frequently develops after mTBI. In our study, newly developed pituitary gland dysfunction has been found in 16% of mTBI patients.
2. We described a new biomarker for the prediction of late pituitary dysfunction. A lower PAI-1 level measured 24 hours after head trauma is a predictor of the development of late pituitary dysfunction. The other haemostasis parameters examined have had no such predictive value.
3. Chronic alcohol consumption was shown to have protective effect against the development of late pituitary dysfunction. Patients who had been abstinent in the 2 to 4 weeks before mTBI were more susceptible to the development of late pituitary dysfunction.
4. Occasional alcohol consumption and higher serum alcohol levels carried no protective effect in this context.
5. The level of S100B, which indicates damage to astrocytes, was not predictive of the development of late pituitary gland dysfunction in mTBI patients.

9. IRODALOMJEGYZÉK

1. Aimaretti G, Ambrosio MR, Di Somma C, Gasperi M, Cannavò S, Scaroni C, Fusco A, Del Monte P, De Menis E, Faustini-Fustini M, Grimaldi F, Logoluso F, Razzore P, Rovere S, Benvenga S, Degli Uberti EC, De Marinis L, Lombardi G, Mantero F, Martino E, Giordano G, Ghigo E. Residual pituitary function after brain injury-induced hypopituitarism: a prospective 12-month study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Nov;90(11):6085-92. doi: 10.1210/jc.2005-0504. Epub 2005 Sep 6. PMID: 16144947.
2. Alessi MC, Poggi M, Juhan-Vague I. Plasminogen activator inhibitor-1, adipose tissue and insulin resistance. *Curr Opin Lipidol.* 2007 Jun;18(3):240-5. doi: 10.1097/MOL.0b013e32814e6d29. PMID: 17495595.
3. Alexander S, Kerr ME, Yonas H, Marion DW. The effects of admission alcohol level on cerebral blood flow and outcomes after severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2004 May;21(5):575-83. doi: 10.1089/089771504774129900. PMID: 15165365.
4. Alnemari AM, Krafcik BM, Mansour TR, Gaudin D. A Comparison of Pharmacologic Therapeutic Agents Used for the Reduction of Intracranial Pressure After Traumatic Brain Injury. *World Neurosurg.* 2017 Oct;106:509-528. doi: 10.1016/j.wneu.2017.07.009. Epub 2017 Jul 14. PMID: 28712906.
5. Andreasen PA. PAI-1 - a potential therapeutic target in cancer. *Curr Drug Targets.* 2007 Sep;8(9):1030-41. doi: 10.2174/138945007781662346. PMID: 17896954.
6. Andresen-Streichert H, Müller A, Glahn A, Skopp G, Sterneck M. Alcohol Biomarkers in Clinical and Forensic Contexts. *Dtsch Arztebl Int.* 2018 May 4;115(18):309-315. doi: 10.3238/arztebl.2018.0309. PMID: 29807559; PMCID: PMC5987059.
7. Arndt T. Carbohydrate-deficient transferrin as a marker of chronic alcohol abuse: a critical review of preanalysis, analysis, and interpretation. *Clin Chem.* 2001 Jan;47(1):13-27. PMID: 11148172.
8. Baglin T. The measurement and application of thrombin generation. *Br J Haematol.* 2005 Sep;130(5):653-61. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05612.x. PMID: 16115120.
9. Benvenga S, Campenní A, Ruggeri RM, Trimarchi F. Clinical review 113: Hypopituitarism secondary to head trauma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Apr;85(4):1353-61. doi: 10.1210/jcem.85.4.6506. PMID: 10770165.

10. Bondanelli M, De Marinis L, Ambrosio MR, Monesi M, Valle D, Zatelli MC, Fusco A, Bianchi A, Farneti M, degli Uberti EC. Occurrence of pituitary dysfunction following traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2004 Jun;21(6):685-96. doi: 10.1089/0897715041269713. PMID: 15253797.
11. Brummel-Ziedins KE, Whelihan MF, Gissel M, Mann KG, Rivard GE. Thrombin generation and bleeding in haemophilia A. *Haemophilia*. 2009 Sep;15(5):1118-25. doi: 10.1111/j.1365-2516.2009.01994.x. Epub 2009 Jun 26. PMID: 19563500; PMCID: PMC3395070.
12. Büki A , Barzó P , Demeter B , Kanizsai P , Ezer E , Tóth P , Horváth P , Varga C . Baleseti agysérültek ellátásának irányelvei - 2017 [Guidelines for the treatment of traumatic brain injury - 2017]. *Ideggyogy Sz*. 2017 Jul 30;70(7-8):223-245. Hungarian. doi: 10.18071/isz.70.0223. PMID: 29870638.
13. Capizzi A, Woo J, Verduzco-Gutierrez M. Traumatic Brain Injury: An Overview of Epidemiology, Pathophysiology, and Medical Management. *Med Clin North Am*. 2020 Mar;104(2):213-238. doi: 10.1016/j.mcna.2019.11.001. PMID: 32035565.
14. Carcaillon L, Alhenc-Gelas M, Bejot Y, Spaft C, Ducimetière P, Ritchie K, Dartigues JF, Scarabin PY. Increased thrombin generation is associated with acute ischemic stroke but not with coronary heart disease in the elderly: the Three-City cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011 Jun;31(6):1445-51. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.223453. Epub 2011 Mar 31. PMID: 21454811.
15. Cassidy JD, Carroll LJ, Peloso PM, Borg J, von Holst H, Holm L, Kraus J, Coronado VG; WHO Collaborating Centre Task Force on Mild Traumatic Brain Injury. Incidence, risk factors and prevention of mild traumatic brain injury: results of the WHO Collaborating Centre Task Force on Mild Traumatic Brain Injury. *J Rehabil Med*. 2004 Feb;(43 Suppl):28-60. doi: 10.1080/16501960410023732. PMID: 15083870.
16. Chapman MP, Moore EE, Moore HB, Gonzalez E, Gamboni F, Chandler JG, Mitra S, Ghasabyan A, Chin TL, Sauaia A, Banerjee A, Silliman CC. Overwhelming tPA release, not PAI-1 degradation, is responsible for hyperfibrinolysis in severely injured trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg*. 2016 Jan;80(1):16-23; discussion 23-5. doi: 10.1097/TA.0000000000000885. PMID: 26491796; PMCID: PMC4688194.
17. Cornejo M, Alhasan F, Lippmann S. Chronic Traumatic Encephalopathy: Football vs Soccer. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2021 Apr 22;23(2):20br02653. doi: 10.4088/PCC.20br02653. PMID: 34000129.

18. Corrigan JD. Substance abuse as a mediating factor in outcome from traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 1995 Apr;76(4):302-9. doi: 10.1016/s0003-9993(95)80654-7. PMID: 7717829.
19. Crawley JT, Zanardelli S, Chion CK, Lane DA. The central role of thrombin in hemostasis. *J Thromb Haemost.* 2007 Jul;5 Suppl 1:95-101. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02500.x. PMID: 17635715.
20. Czeiter E, Amrein K, Gravesteijn BY, Lecky F, Menon DK, Mondello S, Newcombe VFJ, Richter S, Steyerberg EW, Vyvere TV, Verheyden J, Xu H, Yang Z, Maas AIR, Wang KKW, Büki A; CENTER-TBI Participants and Investigators. Blood biomarkers on admission in acute traumatic brain injury: Relations to severity, CT findings and care path in the CENTER-TBI study. *EBioMedicine.* 2020 Jun;56:102785. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102785. Epub 2020 May 25. PMID: 32464528; PMCID: PMC7251365.
21. De Guise E, Leblanc J, Dagher J, Lamoureux J, Jishi AA, Maleki M, Marcoux J, Feyz M. Early outcome in patients with traumatic brain injury, pre-injury alcohol abuse and intoxication at time of injury. *Brain Inj.* 2009 Oct;23(11):853-65. doi: 10.1080/02699050903283221. PMID: 20100121.
22. Depasse F, Binder NB, Mueller J, Wissel T, Schwers S, Germer M, Hermes B, Turecek PL. Thrombin generation assays are versatile tools in blood coagulation analysis: A review of technical features, and applications from research to laboratory routine. *J Thromb Haemost.* 2021 Dec;19(12):2907-2917. doi: 10.1111/jth.15529. Epub 2021 Sep 26. PMID: 34525255; PMCID: PMC9291770.
23. Ding Q, Wang Z, Shen M, Su Z, Shen L. Acute Alcohol Exposure and Risk of Mortality of Patients with Traumatic Brain Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Alcohol Clin Exp Res.* 2017 Sep;41(9):1532-1540. doi: 10.1111/acer.13436. Epub 2017 Jul 18. PMID: 28654159.
24. Dixon KJ. Pathophysiology of Traumatic Brain Injury. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2017 May;28(2):215-225. doi: 10.1016/j.pmr.2016.12.001. Epub 2017 Mar 2. PMID: 28390509
25. Dusick JR, Wang C, Cohan P, Swerdloff R, Kelly DF. Pathophysiology of hypopituitarism in the setting of brain injury. *Pituitary.* 2012 Mar;15(1):2-9. doi: 10.1007/s11102-008-0130-6. PMID: 18481181; PMCID: PMC4170072.

26. Eddy AA, Fogo AB. Plasminogen activator inhibitor-1 in chronic kidney disease: evidence and mechanisms of action. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Nov;17(11):2999-3012. doi: 10.1681/ASN.2006050503. Epub 2006 Oct 11. PMID: 17035608.
27. Edwards G 3rd, Zhao J, Dash PK, Soto C, Moreno-Gonzalez I. Traumatic Brain Injury Induces Tau Aggregation and Spreading. *J Neurotrauma*. 2020 Jan 1;37(1):80-92. doi: 10.1089/neu.2018.6348. Epub 2019 Aug 28. PMID: 31317824; PMCID: PMC6921297.
28. Fakhran S, Alhilali L. Neurodegenerative changes after mild traumatic brain injury. *Prog Neurol Surg*. 2014;28:234-42. doi: 10.1159/000358787. Epub 2014 Jun 6. PMID: 24923407
29. Falanga A, Marchetti M, Russo L. Venous thromboembolism in the hematologic malignancies. *Curr Opin Oncol*. 2012 Nov;24(6):702-10. doi: 10.1097/CCO.0b013e3283592331. PMID: 23014188.
30. Falanga A, Russo L. Epidemiology, risk and outcomes of venous thromboembolism in cancer. *Hamostaseologie*. 2012;32(2):115-25. doi: 10.5482/ha-1170. Epub 2011 Oct 5. PMID: 21971578.
31. Falanga A, Tartari CJ, Marchetti M. Microparticles in tumor progression. *Thromb Res*. 2012 Apr;129 Suppl 1:S132-6. doi: 10.1016/S0049-3848(12)70033-6. PMID: 22682124.
32. Fernandez-Rodriguez E, Bernabeu I, Castro AI, Kelestimur F, Casanueva FF. Hypopituitarism following traumatic brain injury: determining factors for diagnosis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2011 Aug 25;2:25. doi: 10.3389/fendo.2011.00025. PMID: 22649368; PMCID: PMC3355957
33. Fleming M, Bhamb B, Schurr M, Mundt M, Williams A. Alcohol biomarkers in patients admitted for trauma. *Alcohol Clin Exp Res*. 2009 Oct;33(10):1777-81. doi: 10.1111/j.1530-0277.2009.01016.x. Epub 2009 Jul 23. PMID: 19645733; PMCID: PMC2773463.
34. Galgano M, Toshkezi G, Qiu X, Russell T, Chin L, Zhao LR. Traumatic Brain Injury: Current Treatment Strategies and Future Endeavors. *Cell Transplant*. 2017 Jul;26(7):1118-1130. doi: 10.1177/0963689717714102. PMID: 28933211; PMCID: PMC5657730.
35. Gasco V, Cambria V, Bioletto F, Ghigo E, Grottoli S. Traumatic Brain Injury as Frequent Cause of Hypopituitarism and Growth Hormone Deficiency: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Mar 15;12:634415. doi: 10.3389/fendo.2021.634415. PMID: 33790864; PMCID: PMC8005917.

36. Ghaith HS, Nawar AA, Gabra MD, Abdelrahman ME, Nafady MH, Bahbah EI, Ebada MA, Ashraf GM, Negida A, Barreto GE. A Literature Review of Traumatic Brain Injury Biomarkers. *Mol Neurobiol.* 2022 Jul;59(7):4141-4158. doi: 10.1007/s12035-022-02822-6. Epub 2022 Apr 30. PMID: 35499796; PMCID: PMC9167167.
37. Gheldof D, Mullier F, Bailly N, Devalet B, Dogné JM, Chatelain B, Chatelain C. Microparticle bearing tissue factor: a link between promyelocytic cells and hypercoagulable state. *Thromb Res.* 2014 Mar;133(3):433-9. doi: 10.1016/j.thromres.2013.11.008. Epub 2013 Nov 16. PMID: 24290525.
38. Giuliano S, Talarico S, Bruno L, Nicoletti FB, Ceccotti C, Belfiore A. Growth hormone deficiency and hypopituitarism in adults after complicated mild traumatic brain injury. *Endocrine.* 2017 Oct;58(1):115-123. doi: 10.1007/s12020-016-1183-3. Epub 2016 Nov 23. PMID: 27878771.
39. Goetzl EJ, Peltz CB, Mustapic M, Kapogiannis D, Yaffe K. Neuron-Derived Plasma Exosome Proteins after Remote Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma.* 2020 Jan 15;37(2):382-388. doi: 10.1089/neu.2019.6711. Epub 2019 Oct 11. PMID: 31441374; PMCID: PMC6964810
40. Greuters S, van den Berg A, Franschman G, Viersen VA, Beishuizen A, Peerdeman SM, Boer C; ALARM-BLEEDING investigators. Acute and delayed mild coagulopathy are related to outcome in patients with isolated traumatic brain injury. *Crit Care.* 2011;15(1):R2. doi: 10.1186/cc9399. Epub 2011 Jan 5. PMID: 21208418; PMCID: PMC3222029.
41. Halasz B, Pupp L, Uhlarik S. Hypophysiotrophic area in the hypothalamus. 1962 *J Endocrinol.* 25, 147-154.
42. Halasz B. Hypothalamo-anterior pituitary system and pituitary portal vessels. 1985 in: *The pituitary gland. Comprehensive Endocrinology.* H. Imura (ed) (series ed L. Martini) Raven Press, New York, pps. 1-23.
43. Halasz B. Neuroendocrinology in 1992. *Neuroendocrinology.* 1993 Jun;57(6):1196-207. doi: 10.1159/000126486. PMID: 7901788.
44. Hearst SM, Walker LR, Shao Q, Lopez M, Raucher D, Vig PJ. The design and delivery of a thermally responsive peptide to inhibit S100B-mediated neurodegeneration. *Neuroscience.* 2011 Dec 1;197:369-80. doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.09.025. Epub 2011 Sep 17. PMID: 21958864; PMCID: PMC3210406.
45. Hemker HC, Giesen P, Al Dieri R, Regnault V, de Smedt E, Wagenvoort R, Lecompte T, Béguin S. Calibrated automated thrombin generation measurement in clotting

- plasma. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2003;33(1):4-15. doi: 10.1159/000071636. PMID: 12853707.
46. Hemker HC, Giesen PL, Ramjee M, Wagenvoord R, Béguin S. The thrombogram: monitoring thrombin generation in platelet-rich plasma. *Thromb Haemost*. 2000 Apr;83(4):589-91. PMID: 10780322.
 47. Hemker HC, Kremers R. Data management in thrombin generation. *Thromb Res*. 2013 Jan;131(1):3-11. doi: 10.1016/j.thromres.2012.10.011. Epub 2012 Nov 13. PMID: 23158401.
 48. Hemker HC, Wielders S, Kessels H, Béguin S. Continuous registration of thrombin generation in plasma, its use for the determination of the thrombin potential. *Thromb Haemost*. 1993 Oct 18;70(4):617-24. PMID: 7509511.
 49. Hemker HC, Willems GM, Béguin S. A computer assisted method to obtain the prothrombin activation velocity in whole plasma independent of thrombin decay processes. *Thromb Haemost*. 1986 Aug 20;56(1):9-17. PMID: 2430342.
 50. Hijazi N, Abu Fanne R, Abramovitch R, Yarovoi S, Higazi M, Abdeen S, Basheer M, Maraga E, Cines DB, Higazi AA. Endogenous plasminogen activators mediate progressive intracerebral hemorrhage after traumatic brain injury in mice. *Blood*. 2015 Apr 16;125(16):2558-67. doi: 10.1182/blood-2014-08-588442. Epub 2015 Feb 11. PMID: 25673638; PMCID: PMC4400292.
 51. Hiskens MI, Mengistu TS, Li KM, Fenning AS. Systematic Review of the Diagnostic and Clinical Utility of Salivary microRNAs in Traumatic Brain Injury (TBI). *Int J Mol Sci*. 2022 Oct 29;23(21):13160. doi: 10.3390/ijms232113160. PMID: 36361944; PMCID: PMC9654991.
 52. Hock B, Schwarz M, Domke I, Grunert VP, Wuertemberger M, Schiemann U, Horster S, Limmer C, Stecker G, Soyka M. Validity of carbohydrate-deficient transferrin (%CDT), gamma-glutamyltransferase (gamma-GT) and mean corpuscular erythrocyte volume (MCV) as biomarkers for chronic alcohol abuse: a study in patients with alcohol dependence and liver disorders of non-alcoholic and alcoholic origin. *Addiction*. 2005 Oct;100(10):1477-86. doi: 10.1111/j.1360-0443.2005.01216.x. PMID: 16185209.
 53. Hulka F, Mullins RJ, Frank EH. Blunt brain injury activates the coagulation process. *Arch Surg*. 1996 Sep;131(9):923-7; discussion 927-8. doi: 10.1001/archsurg.1996.01430210021004. PMID: 8790176.
 54. Hultman K, Blomstrand F, Nilsson M, Wilhelmsson U, Malmgren K, Pekny M, Kousted T, Jern C, Tjärnlund-Wolf A. Expression of plasminogen activator inhibitor-1 and

- protease nexin-1 in human astrocytes: Response to injury-related factors. *J Neurosci Res.* 2010 Aug 15;88(11):2441-9. doi: 10.1002/jnr.22412. PMID: 20623540.
55. Humble SS, Wilson LD, Wang L, Long DA, Smith MA, Siktberg JC, Mirhoseini MF, Bhatia A, Pruthi S, Day MA, Muehlschlegel S, Patel MB. Prognosis of diffuse axonal injury with traumatic brain injury. *J Trauma Acute Care Surg.* 2018 Jul;85(1):155-159. doi: 10.1097/TA.0000000000001852. PMID: 29462087; PMCID: PMC6026031.
 56. Hutson CB, Lazo CR, Mortazavi F, Giza CC, Hovda D, Chesselet MF. Traumatic brain injury in adult rats causes progressive nigrostriatal dopaminergic cell loss and enhanced vulnerability to the pesticide paraquat. *J Neurotrauma.* 2011 Sep;28(9):1783-801. doi: 10.1089/neu.2010.1723. PMID: 21644813; PMCID: PMC3172882.
 57. Ingebrigtsen T, Romner B, Kock-Jensen C. Scandinavian guidelines for initial management of minimal, mild, and moderate head injuries. The Scandinavian Neurotrauma Committee. *J Trauma.* 2000 Apr;48(4):760-6. doi: 10.1097/00005373-200004000-00029. PMID: 10780615.
 58. Jeppsson JO, Kristensson H, Fimiani C. Carbohydrate-deficient transferrin quantified by HPLC to determine heavy consumption of alcohol. *Clin Chem.* 1993 Oct;39(10):2115-20. PMID: 8403395.
 59. Jiang J.Y, Gao G.Y, Feng J.F., Mao Q., Chen L.G., Yang X.F., Liu J.F., Wang Y.H. et al (2019). Traumatic brain injury in China. *Lancet Neurol* 18(3):286–295. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30469-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30469-1)
 60. Kamp MA, Tahsim-Oglou Y, Steiger HJ, Hänggi D. Traumatic brain injuries in the ancient Egypt: insights from the Edwin Smith Papyrus. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg.* 2012 Aug;73(4):230-7. doi: 10.1055/s-0032-1313635. Epub 2012 May 3. PMID: 22271381.
 61. Kaplan CP, Corrigan JD. Effect of blood alcohol level on recovery from severe closed head injury. *Brain Inj.* 1992 Jul-Aug;6(4):337-49. doi: 10.3109/02699059209034948. PMID: 1638267.
 62. Kelly DF, Gonzalo IT, Cohan P, Berman N, Swerdloff R, Wang C. Hypopituitarism following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a preliminary report. *J Neurosurg.* 2000 Nov;93(5):743-52. doi: 10.3171/jns.2000.93.5.0743. PMID: 11059653.
 63. Kern A, Várnai K, Vásárhelyi B. Trombingeneráció vizsgálata és klinikai alkalmazásuk [Thrombin generation assays and their clinical application]. *Orv Hetil.* 2014 Jun 1;155(22):851-7. Hungarian. doi: 10.1556/OH.2014.29899. PMID: 24860049.

64. Lange RT, Iverson GL, Franzen MD. Effects of day-of-injury alcohol intoxication on neuropsychological outcome in the acute recovery period following traumatic brain injury. *Arch Clin Neuropsychol*. 2008 Nov-Dec;23(7-8):809-22. doi: 10.1016/j.acn.2008.07.004. Epub 2008 Sep 2. PMID: 18768292.
65. Langlois JA, Rutland-Brown W, Wald MM. The epidemiology and impact of traumatic brain injury: a brief overview. *J Head Trauma Rehabil*. 2006 Sep-Oct;21(5):375-8. doi: 10.1097/00001199-200609000-00001. PMID: 16983222.
66. Lee TW, Tsang VW, Birch NP. Physiological and pathological roles of tissue plasminogen activator and its inhibitor neuroserpin in the nervous system. *Front Cell Neurosci*. 2015 Oct 13;9:396. doi: 10.3389/fncel.2015.00396. PMID: 26528129; PMCID: PMC4602146.
67. Liappas I, Tzavellas EO, Kariyannis C, Piperi C, Schulpis C, Papassotiriou I, Soldatos CR. Effect of alcohol detoxification on serum S-100B levels of alcohol-dependent individuals. *In Vivo*. 2006 Sep-Oct;20(5):675-80. PMID: 17091777.
68. Lin HL, Lin TY, Soo KM, Chen CW, Kuo LC, Lin YK, Lee WC, Lin CL. The effect of alcohol intoxication on mortality of blunt head injury. *Biomed Res Int*. 2014;2014:619231. doi: 10.1155/2014/619231. Epub 2014 Aug 4. PMID: 25157364; PMCID: PMC4137490.
69. Lumba-Brown A, Yeates KO, Sarmiento K, Breiding MJ, Haegerich TM, Gioia GA, Turner M, Benzel EC, Suskauer SJ, Giza CC, Joseph M, Broomand C, Weissman B, Gordon W, Wright DW, Moser RS, McAvoy K, Ewing-Cobbs L, Duhaime AC, Putukian M, Holshouser B, Paulk D, Wade SL, Herring SA, Halstead M, Keenan HT, Choe M, Christian CW, Guskiewicz K, Raksin PB, Gregory A, Mucha A, Taylor HG, Callahan JM, DeWitt J, Collins MW, Kirkwood MW, Ragheb J, Ellenbogen RG, Spinks TJ, Ganiats TG, Sabelhaus LJ, Altenhofen K, Hoffman R, Getchius T, Gronseth G, Donnell Z, O'Connor RE, Timmons SD. Centers for Disease Control and Prevention Guideline on the Diagnosis and Management of Mild Traumatic Brain Injury Among Children. *JAMA Pediatr*. 2018 Nov 1;172(11):e182853. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.2853. Epub 2018 Nov 5. Erratum in: *JAMA Pediatr*. 2018 Nov 1;172(11):1104. PMID: 30193284; PMCID: PMC7006878.
70. Lye TC, Shores EA. Traumatic brain injury as a risk factor for Alzheimer's disease: a review. *Neuropsychol Rev*. 2000 Jun;10(2):115-29. doi: 10.1023/a:1009068804787. PMID: 10937919.

71. Maas AIR, Menon DK, Manley GT, Abrams M, Åkerlund C, Andelic N, Aries M, Bashford T, Bell MJ, Bodien YG, Brett BL, Büki A, Chesnut RM, Citerio G, Clark D, Clasby B, Cooper DJ, Czeiter E, Czosnyka M, Dams-O'Connor K, De Keyser V, Diaz-Arrastia R, Ercole A, van Essen TA, Falvey É, Ferguson AR, Figaji A, Fitzgerald M, Foreman B, Gantner D, Gao G, Giacino J, Gravesteyn B, Guiza F, Gupta D, Gurnell M, Haagsma JA, Hammond FM, Hawryluk G, Hutchinson P, van der Jagt M, Jain S, Jain S, Jiang JY, Kent H, Koliass A, Kompanje EJO, Lecky F, Lingsma HF, Maegele M, Majdan M, Markowitz A, McCrea M, Meyfroidt G, Mikolić A, Mondello S, Mukherjee P, Nelson D, Nelson LD, Newcombe V, Okonkwo D, Orešič M, Peul W, Pisciă D, Polinder S, Ponsford J, Puybasset L, Raj R, Robba C, Røe C, Rosand J, Schueler P, Sharp DJ, Smielewski P, Stein MB, von Steinbüchel N, Stewart W, Steyerberg EW, Stocchetti N, Temkin N, Tenovuo O, Theadom A, Thomas I, Espin AT, Turgeon AF, Unterberg A, Van Praag D, van Veen E, Verheyden J, Vyvere TV, Wang KKW, Wiegers EJA, Williams WH, Wilson L, Wisniewski SR, Younsi A, Yue JK, Yuh EL, Zeiler FA, Zeldovich M, Zemek R; InTBIR Participants and Investigators. Traumatic brain injury: progress and challenges in prevention, clinical care, and research. *Lancet Neurol.* 2022 Nov;21(11):1004-1060. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00309-X. Epub 2022 Sep 29. Erratum in: *Lancet Neurol.* 2022 Oct 7;: PMID: 36183712.
72. Macfarlane RG, Biggs R. A thrombin generation test; the application in haemophilia and thrombocytopenia. *J Clin Pathol.* 1953 Feb;6(1):3-8. doi: 10.1136/jcp.6.1.3. PMID: 13034911; PMCID: PMC1023522.
73. Marchetti M, Castoldi E, Spronk HM, van Oerle R, Balducci D, Barbui T, Rosing J, Ten Cate H, Falanga A. Thrombin generation and activated protein C resistance in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Blood.* 2008 Nov 15;112(10):4061-8. doi: 10.1182/blood-2008-06-164087. Epub 2008 Sep 3. PMID: 18768782.
74. McGinn MJ, Povlishock JT. Pathophysiology of Traumatic Brain Injury. *Neurosurg Clin N Am.* 2016 Oct;27(4):397-407. doi: 10.1016/j.nec.2016.06.002. Epub 2016 Aug 10. PMID: 27637392.
75. McKee AC, Cantu RC, Nowinski CJ, Hedley-Whyte ET, Gavett BE, Budson AE, Santini VE, Lee HS, Kubilus CA, Stern RA. Chronic traumatic encephalopathy in athletes: progressive tauopathy after repetitive head injury. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2009 Jul;68(7):709-35. doi: 10.1097/NEN.0b013e3181a9d503. PMID: 19535999; PMCID: PMC2945234.

76. Medcalf RL, Lawrence DA. Editorial: The Role of the Plasminogen Activating System in Neurobiology. *Front Cell Neurosci.* 2016 Oct 4;10:222. doi: 10.3389/fncel.2016.00222. PMID: 27757075; PMCID: PMC5048060.
77. Mehta T, Fayyaz M, Giler GE, Kaur H, Raikwar SP, Kempuraj D, Selvakumar GP, Ahmed ME, Thangavel R, Zaheer S, Iyer S, Govindarajan R, Zaheer A. Current Trends in Biomarkers for Traumatic Brain Injury. *Open Access J Neurol Neurosurg.* 2020;12(4):86-94. Epub 2020 Jan 8. PMID: 32775958; PMCID: PMC7410004.
78. Mehta R, Shapiro AD. Plasminogen activator inhibitor type 1 deficiency. *Haemophilia.* 2008 Nov;14(6):1255-60. doi: 10.1111/j.1365-2516.2008.01834.x. PMID: 19141166.
79. Mercier E, Boutin A, Lauzier F, Fergusson DA, Simard JF, Zarychanski R, Moore L, McIntyre LA, Archambault P, Lamontagne F, Légaré F, Randell E, Nadeau L, Rousseau F, Turgeon AF. Predictive value of S-100 β protein for prognosis in patients with moderate and severe traumatic brain injury: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2013 Apr 4;346:f1757. doi: 10.1136/bmj.f1757. PMID: 23558282.
80. Michetti F, D'Ambrosi N, Toesca A, Puglisi MA, Serrano A, Marchese E, Corvino V, Geloso MC. The S100B story: from biomarker to active factor in neural injury. *J Neurochem.* 2019 Jan;148(2):168-187. doi: 10.1111/jnc.14574. Epub 2018 Nov 12. PMID: 30144068.
81. Millet A, Graveleau J, Gueret P, Trossaert M, Decaux O, Aouba A, Lasne D, Guillet B. Thrombin generation in patients with acquired haemophilia and clinical bleeding risk. *Br J Haematol.* 2011 Apr;153(1):136-9. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08517.x. Epub 2011 Jan 31. PMID: 21275959.
82. Mollayeva T, Mollayeva S, Colantonio A. Traumatic brain injury: sex, gender and intersecting vulnerabilities. *Nat Rev Neurol.* 2018 Dec;14(12):711-722. doi: 10.1038/s41582-018-0091-y. PMID: 30397256.
83. Mondello S, Muller U, Jeromin A, Streeter J, Hayes RL, Wang KK. Blood-based diagnostics of traumatic brain injuries. *Expert Rev Mol Diagn.* 2011 Jan;11(1):65-78. doi: 10.1586/erm.10.104. PMID: 21171922; PMCID: PMC3063529.
84. Mondello S, Sorinola A, Czeiter E, Vámos Z, Amrein K, Synnot A, Donoghue E, Sándor J, Wang KKW, Diaz-Arrastia R, Steyerberg EW, Menon DK, Maas AIR, Buki A. Blood-Based Protein Biomarkers for the Management of Traumatic Brain Injuries in Adults Presenting to Emergency Departments with Mild Brain Injury: A Living Systematic Review and Meta-Analysis. *J Neurotrauma.* 2021 Apr 15;38(8):1086-1106.

- doi: 10.1089/neu.2017.5182. Epub 2018 Jul 2. PMID: 29020853; PMCID: PMC8054517.
85. Nakae R, Takayama Y, Kuwamoto K, Naoe Y, Sato H, Yokota H. Time Course of Coagulation and Fibrinolytic Parameters in Patients with Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma*. 2016 Apr 1;33(7):688-95. doi: 10.1089/neu.2015.4039. Epub 2015 Nov 20. PMID: 26414158.
 86. Ninivaggi M, Apitz-Castro R, Dargaud Y, de Laat B, Hemker HC, Lindhout T. Whole-blood thrombin generation monitored with a calibrated automated thrombogram-based assay. *Clin Chem*. 2012 Aug;58(8):1252-9. doi: 10.1373/clinchem.2012.184077. Epub 2012 Jun 4. PMID: 22665918.
 87. Nishimura K, Cordeiro JG, Ahmed AI, Yokobori S, Gajavelli S. Advances in Traumatic Brain Injury Biomarkers. *Cureus*. 2022 Apr 4;14(4):e23804. doi: 10.7759/cureus.23804. PMID: 35392277; PMCID: PMC8978594.
 88. Oishi K. Plasminogen activator inhibitor-1 and the circadian clock in metabolic disorders. *Clin Exp Hypertens*. 2009 May;31(3):208-19. doi: 10.1080/10641960902822468. PMID: 19387897.
 89. Omalu BI, DeKosky ST, Minster RL, Kamboh MI, Hamilton RL, Wecht CH. Chronic traumatic encephalopathy in a National Football League player. *Neurosurgery*. 2005 Jul;57(1):128-34; discussion 128-34. doi: 10.1227/01.neu.0000163407.92769.ed. PMID: 15987548.
 90. Opreanu RC, Kuhn D, Basson MD. Influence of alcohol on mortality in traumatic brain injury. *J Am Coll Surg*. 2010 Jun;210(6):997-1007. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2010.01.036. PMID: 20510810; PMCID: PMC3837571.
 91. Owens AP 3rd, Mackman N. Microparticles in hemostasis and thrombosis. *Circ Res*. 2011 May 13;108(10):1284-97. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.233056. PMID: 21566224; PMCID: PMC3144708.
 92. Owens G, Balfour D, Biller BM, Cohen J, Jacobs M, Lease M, Ratnesar R, Schaecher KL, Wilcox DE. Clinical presentation and diagnosis: growth hormone deficiency in adults. *Am J Manag Care*. 2004 Oct;10(13 Suppl):S424-30. PMID: 15622874.
 93. Panourias IG, Skiadas PK, Sakas DE, Marketos SG. Hippocrates: a pioneer in the treatment of head injuries. *Neurosurgery*. 2005 Jul;57(1):181-9; discussion 181-9. doi: 10.1227/01.neu.0000163416.66374.48. PMID: 15987554.
 94. Parry-Jones BL, Vaughan FL, Miles Cox W. Traumatic brain injury and substance misuse: a systematic review of prevalence and outcomes research (1994-2004).

- Neuropsychol Rehabil. 2006 Oct;16(5):537-60. doi: 10.1080/09602010500231875. PMID: 16952892.
95. Pearn ML, Niesman IR, Egawa J, Sawada A, Almenar-Queralt A, Shah SB, Duckworth JL, Head BP. Pathophysiology Associated with Traumatic Brain Injury: Current Treatments and Potential Novel Therapeutics. *Cell Mol Neurobiol*. 2017 May;37(4):571-585. doi: 10.1007/s10571-016-0400-1. Epub 2016 Jul 6. PMID: 27383839.
 96. Pitney WR, Dacie JV. A simple method of studying the generation of thrombin in recalcified plasma; application in the investigation of haemophilia. *J Clin Pathol*. 1953 Feb;6(1):9-14. doi: 10.1136/jcp.6.1.9. PMID: 13034912; PMCID: PMC1023523.
 97. Ponsford J, Tweedly L, Taffe J. The relationship between alcohol and cognitive functioning following traumatic brain injury. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2013;35(1):103-12. doi: 10.1080/13803395.2012.752437. Epub 2013 Jan 23. PMID: 23339581.
 98. Pories SE, Gamelli RL, Vacek P, Goodwin G, Shinozaki T, Harris F. Intoxication and injury. *J Trauma*. 1992 Jan;32(1):60-4. doi: 10.1097/00005373-199201000-00013. PMID: 1732576.
 99. Porter RS. Alcohol and injury in adolescents. *Pediatr Emerg Care*. 2000 Oct;16(5):316-20. doi: 10.1097/00006565-200010000-00003. PMID: 11063358.
 100. Prins M, Greco T, Alexander D, Giza CC. The pathophysiology of traumatic brain injury at a glance. *Dis Model Mech*. 2013 Nov;6(6):1307-15. doi: 10.1242/dmm.011585. Epub 2013 Sep 12. PMID: 24046353; PMCID: PMC3820255.
 101. Sashindranath M, Sales E, Daglas M, Freeman R, Samson AL, Cops EJ, Beckham S, Galle A, McLean C, Morganti-Kossmann C, Rosenfeld JV, Madani R, Vassalli JD, Su EJ, Lawrence DA, Medcalf RL. The tissue-type plasminogen activator-plasminogen activator inhibitor 1 complex promotes neurovascular injury in brain trauma: evidence from mice and humans. *Brain*. 2012 Nov;135(Pt 11):3251-64. doi: 10.1093/brain/aws178. Epub 2012 Jul 20. PMID: 22822039; PMCID: PMC3501968.
 102. Schneider HJ, Kreitschmann-Andermahr I, Ghigo E, Stalla GK, Agha A. Hypothalamopituitary dysfunction following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *JAMA*. 2007 Sep 26;298(12):1429-38. doi: 10.1001/jama.298.12.1429. PMID: 17895459.
 103. Schneider HJ, Schneider M, Saller B, Petersenn S, Uhr M, Husemann B, von Rosen F, Stalla GK. Prevalence of anterior pituitary insufficiency 3 and 12 months after traumatic

- brain injury. *Eur J Endocrinol.* 2006 Feb;154(2):259-65. doi: 10.1530/eje.1.02071. PMID: 16452539.
104. Schutte C, Hanks R. Impact of the presence of alcohol at the time of injury on acute and one-year cognitive and functional recovery after traumatic brain injury. *Int J Neurosci.* 2010 Aug;120(8):551-6. doi: 10.3109/00207454.2010.494789. PMID: 20615059.
 105. Schwarzmaier SM, Kim SW, Trabold R, Plesnila N. Temporal profile of thrombogenesis in the cerebral microcirculation after traumatic brain injury in mice. *J Neurotrauma.* 2010 Jan;27(1):121-30. doi: 10.1089/neu.2009.1114. PMID: 19803784.
 106. Silverberg ND, Iaccarino MA, Panenka WJ, Iverson GL, McCulloch KL, Dams-O'Connor K, Reed N, McCrea M; American Congress of Rehabilitation Medicine Brain Injury Interdisciplinary Special Interest Group Mild TBI Task Force. Management of Concussion and Mild Traumatic Brain Injury: A Synthesis of Practice Guidelines. *Arch Phys Med Rehabil.* 2020 Feb;101(2):382-393. doi: 10.1016/j.apmr.2019.10.179. Epub 2019 Oct 23. PMID: 31654620
 107. Stein SC, Chen XH, Sinson GP, Smith DH. Intravascular coagulation: a major secondary insult in nonfatal traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 2002 Dec;97(6):1373-7. doi: 10.3171/jns.2002.97.6.1373. PMID: 12507136.
 108. Stein SC, Fabbri A, Servadei F, Glick HA. A critical comparison of clinical decision instruments for computed tomographic scanning in mild closed traumatic brain injury in adolescents and adults. *Ann Emerg Med.* 2009 Feb;53(2):180-8. doi: 10.1016/j.annemergmed.2008.01.002. Epub 2008 Mar 14. PMID: 18339447.
 109. Stein SC, Smith DH. Coagulopathy in traumatic brain injury. *Neurocrit Care.* 2004;1(4):479-88. doi: 10.1385/NCC:1:4:479. PMID: 16174954.
 110. Stibler H. Carbohydrate-deficient transferrin in serum: a new marker of potentially harmful alcohol consumption reviewed. *Clin Chem.* 1991 Dec;37(12):2029-37. PMID: 1764777.
 111. Stiell IG, Wells GA, Vandemheen K, Clement C, Lesiuk H, Laupacis A, McKnight RD, Verbeek R, Brison R, Cass D, Eisenhauer ME, Greenberg G, Worthington J. The Canadian CT Head Rule for patients with minor head injury. *Lancet.* 2001 May 5;357(9266):1391-6. doi: 10.1016/s0140-6736(00)04561-x. PMID: 11356436.
 112. Sun Y, Wang J, Wu X, Xi C, Gai Y, Liu H, Yuan Q, Wang E, Gao L, Hu J, Zhou L. Validating the incidence of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation in patients with traumatic brain injury--analysis of 242 cases. *Br J Neurosurg.* 2011

- Jun;25(3):363-8. doi: 10.3109/02688697.2011.552650. Epub 2011 Feb 28. PMID: 21355766.
113. Taheri S, Tanriverdi F, Zararsiz G, Elbuken G, Ulutabanca H, Karaca Z, Selcuklu A, Unluhizarci K, Tanriverdi K, Kelestimur F. Circulating MicroRNAs as Potential Biomarkers for Traumatic Brain Injury-Induced Hypopituitarism. *J Neurotrauma*. 2016 Oct 15;33(20):1818-1825. doi: 10.1089/neu.2015.4281. Epub 2016 Mar 30. PMID: 27027233.
 114. Tanriverdi F, De Bellis A, Ulutabanca H, Bizzarro A, Sinisi AA, Bellastella G, Amoresano Paglionico V, Dalla Mora L, Selcuklu A, Unluhizarci K, Casanueva FF, Kelestimur F. A five year prospective investigation of anterior pituitary function after traumatic brain injury: is hypopituitarism long-term after head trauma associated with autoimmunity? *J Neurotrauma*. 2013 Aug 15;30(16):1426-33. doi: 10.1089/neu.2012.2752. Epub 2013 Jul 17. PMID: 23470214.
 115. Tanriverdi F, Kelestimur F. Pituitary dysfunction following traumatic brain injury: clinical perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015 Jul 27;11:1835-43. doi: 10.2147/NDT.S65814. PMID: 26251600; PMCID: PMC4524578.
 116. Tanriverdi F, Taheri S, Ulutabanca H, Caglayan AO, Ozkul Y, Dundar M, Selcuklu A, Unluhizarci K, Casanueva FF, Kelestimur F. Apolipoprotein E3/E3 genotype decreases the risk of pituitary dysfunction after traumatic brain injury due to various causes: preliminary data. *J Neurotrauma*. 2008 Sep;25(9):1071-7. doi: 10.1089/neu.2007.0456. PMID: 18707245.
 117. Tanriverdi F, Unluhizarci K, Karaca Z, Casanueva FF, Kelestimur F. Hypopituitarism due to sports related head trauma and the effects of growth hormone replacement in retired amateur boxers. *Pituitary*. 2010 Jun;13(2):111-4. doi: 10.1007/s11102-009-0204-0. PMID: 19847653
 118. Tanriverdi F, Unluhizarci K, Kelestimur F. Pituitary function in subjects with mild traumatic brain injury: a review of literature and proposal of a screening strategy. *Pituitary*. 2010 Jun;13(2):146-53. doi: 10.1007/s11102-009-0215-x. PMID: 20037793.
 119. Tanriverdi F, Ulutabanca H, Unluhizarci K, Selcuklu A, Casanueva FF, Kelestimur F. Three years prospective investigation of anterior pituitary function after traumatic brain injury: a pilot study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Apr;68(4):573-9. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.03070.x. Epub 2007 Oct 29. PMID: 17970777.
 120. Taylor AN, Sutton RL. Evidence for Beneficial and Adverse Effects of Alcohol in Animal Models and Clinical Studies of Traumatic Brain Injury. In: Kobeissy FH, editor.

- Brain Neurotrauma: Molecular, Neuropsychological, and Rehabilitation Aspects. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2015. Chapter 48. PMID: 26269929.
121. Thelin EP, Nelson DW, Bellander BM. A review of the clinical utility of serum S100B protein levels in the assessment of traumatic brain injury. *Acta Neurochir (Wien)*. 2017 Feb;159(2):209-225. doi: 10.1007/s00701-016-3046-3. Epub 2016 Dec 12. PMID: 27957604; PMCID: PMC5241347.
 122. Tjärnlund-Wolf A, Brogren H, Lo EH, Wang X. Plasminogen activator inhibitor-1 and thrombotic cerebrovascular diseases. *Stroke*. 2012 Oct;43(10):2833-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.622217. Epub 2012 Aug 9. PMID: 22879095; PMCID: PMC3712849.
 123. Tripodi A, Legnani C, Chantarangkul V, Cosmi B, Palareti G, Mannucci PM. High thrombin generation measured in the presence of thrombomodulin is associated with an increased risk of recurrent venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2008 Aug;6(8):1327-33. doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.03018.x. Epub 2008 May 15. PMID: 18485081.
 124. Tripodi A. Thrombin Generation Assay and Its Application in the Clinical Laboratory. *Clin Chem*. 2016 May;62(5):699-707. doi: 10.1373/clinchem.2015.248625. Epub 2016 Mar 8. PMID: 26955824.
 125. Undén J, Romner B. Can low serum levels of S100B predict normal CT findings after minor head injury in adults?: an evidence-based review and meta-analysis. *J Head Trauma Rehabil*. 2010 Jul-Aug;25(4):228-40. doi: 10.1097/HTR.0b013e3181e57e22. PMID: 20611042.
 126. van de Wiel A, van Golde PM, Kraaijenhagen RJ, von dem Borne PA, Bouma BN, Hart HC. Acute inhibitory effect of alcohol on fibrinolysis. *Eur J Clin Invest*. 2001 Feb;31(2):164-70. doi: 10.1046/j.1365-2362.2001.00773.x. PMID: 11168456.
 127. Vaughan DE. PAI-1 and atherothrombosis. *J Thromb Haemost*. 2005 Aug;3(8):1879-83. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01420.x. PMID: 16102055.
 128. Visser K, Koggel M, Blaauw J, van der Horn HJ, Jacobs B, van der Naalt J. Blood-based biomarkers of inflammation in mild traumatic brain injury: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2022 Jan;132:154-168. doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.11.036. Epub 2021 Nov 23. PMID: 34826510.
 129. Vollmer DG, Dacey RG Jr. The management of mild and moderate head injuries. *Neurosurg Clin N Am*. 1991 Apr;2(2):437-55. PMID: 1821752.

130. Vos PE, Alekseenko Y, Battistin L, Ehler E, Gerstenbrand F, Muresanu DF, Potapov A, Stepan CA, Traubner P, Vecsei L, von Wild K; European Federation of Neurological Societies. Mild traumatic brain injury. *Eur J Neurol.* 2012 Feb;19(2):191-8. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03581.x. PMID: 22260187.
131. Wang KK, Yang Z, Sarkis G, Torres I, Raghavan V. Ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 (UCH-L1) as a therapeutic and diagnostic target in neurodegeneration, neurotrauma and neuro-injuries. *Expert Opin Ther Targets.* 2017 Jun;21(6):627-638. doi: 10.1080/14728222.2017.1321635. Epub 2017 Apr 27. PMID: 28434268.
132. Wang KK, Yang Z, Zhu T, Shi Y, Rubenstein R, Tyndall JA, Manley GT. An update on diagnostic and prognostic biomarkers for traumatic brain injury. *Expert Rev Mol Diagn.* 2018 Feb;18(2):165-180. doi: 10.1080/14737159.2018.1428089. Epub 2018 Jan 23. PMID: 29338452; PMCID: PMC6359936.
133. Werner C, Engelhard K. Pathophysiology of traumatic brain injury. *Br J Anaesth.* 2007 Jul;99(1):4-9. doi: 10.1093/bja/aem131. PMID: 17573392.
134. Whitfield JB, Fletcher LM, Murphy TL, Powell LW, Halliday J, Heath AC, Martin NG. Smoking, obesity, and hypertension alter the dose-response curve and test sensitivity of carbohydrate-deficient transferrin as a marker of alcohol intake. *Clin Chem.* 1998 Dec;44(12):2480-9. PMID: 9836715.
135. Wilde EA, Bigler ED, Gandhi PV, Lowry CM, Blatter DD, Brooks J, Ryser DK. Alcohol abuse and traumatic brain injury: quantitative magnetic resonance imaging and neuropsychological outcome. *J Neurotrauma.* 2004 Feb;21(2):137-47. doi: 10.1089/089771504322778604. PMID: 15000755.
136. Wilkinson CW, Pagulayan KF, Petrie EC, Mayer CL, Colasurdo EA, Shofer JB, Hart KL, Hoff D, Tarabochia MA, Peskind ER. High prevalence of chronic pituitary and target-organ hormone abnormalities after blast-related mild traumatic brain injury. *Front Neurol.* 2012 Feb 7;3:11. doi: 10.3389/fneur.2012.00011. PMID: 22347210; PMCID: PMC3273706.
137. Yealy DM, Hogan DE. Imaging after head trauma. Who needs what? *Emerg Med Clin North Am.* 1991 Nov;9(4):707-17. PMID: 1915042.
138. Zetterberg H, Smith DH, Blennow K. Biomarkers of mild traumatic brain injury in cerebrospinal fluid and blood. *Nat Rev Neurol.* 2013 Apr;9(4):201-10. doi: 10.1038/nrneurol.2013.9. Epub 2013 Feb 12. PMID: 23399646; PMCID: PMC4513656.

139. Zhang J, Jiang R, Liu L, Watkins T, Zhang F, Dong JF. Traumatic brain injury-associated coagulopathy. *J Neurotrauma*. 2012 Nov 20;29(17):2597-605. doi: 10.1089/neu.2012.2348. Epub 2012 Oct 31. PMID: 23020190; PMCID: PMC3510447.
140. Zheng P, He B, Tong WS. Decrease in pituitary apparent diffusion coefficient in normal appearing brain correlates with hypopituitarism following traumatic brain injury. *J Endocrinol Invest*. 2014 Mar;37(3):309-12. doi: 10.1007/s40618-014-0059-8. PMID: 24557849.

10. AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK



**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., Németi, 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., Németi, 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. Kézs. 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. Kézs. 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 impakt faktora: 5,64

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 5,64

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, 2023.02.14.



11. TÁRGYSZAVAK, KEYWORDS

baleseti agysérülés, késői agyalapi mirigy működési zavar, 1-es típusú plazminogén aktivátor inhibitor, túlzott alkohol fogyasztás, szénhidrát szegény transferrin, biomarker, rizikófaktor

traumatic brain injury, late pituitary dysfunction, plasminogen activator inhibitor type 1, excessive alcohol consumption, carbohydrate deficient transferrin, biomarker, risk factor

12. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Elsőként szeretném köszönetemet kifejezni témavezetőmnek Nagy Endre Professor Úrnak, aki értékes tanácsaival irányította tudományos munkámat, biztosította a kutatás klinikai és laboratóriumi hátterét, valamint folyamatos támogatásával elősegítette, hogy azok eredményre vezessenek.

Köszönöm Balla József Professor Úrnak, a Belgyógyászati Klinika igazgatójának, hogy lehetővé tette számomra az intézetben a kutatómunkát.

Köszönettel tartozom a kutatásban velem közvetlenül együttműködő Katkó Mónikának, akinek a segítségére folyamatosan számíthattam, és valamennyi társszerzőmnek: Galgóczi Erika, Boda Judit, Zsíros Noémi, Bereczky Zsuzsanna, Hudák Renáta, Prof. Kappelmayer János, Erdei Annamária, Bhattoa Harjit Pál, Posta János, Németi Zoltán, Urbán Ferenc és Turchányi Béla működtek közre a vizsgálatok kivitelezésében és a közlemények elkészítésében.

Köszönöm Dr. Fekete Károlynak, a Traumatológiai és Kézsebészeti Tanszék emeritus professzorának, hogy felhívta figyelmemet a traumás agykárosodás kutatási területre.

Hálával tartozom a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Traumatológiai és Kézsebészeti Osztály, a Belgyógyászati Klinika Endokrinológiai Részleg, a Laboratóriumi Medicina Intézet, az Igazságügyi Orvostani Intézet és a Kenézy Gyula Campus Központi Laboratórium valamennyi a vizsgálatokban részt vett orvosának, diplomás dolgozójának és szakdolgozójának.

Végezetül szeretném megköszönni feleségemnek Szilviának, hogy biztos hátteret biztosított munkámhoz, és gyermekeimnek, Péternek, Mónikának, Krisztiánnak és Adriennek, hogy mindezek közben elviselték távolléteimet.

13. FÜGGELÉK
Megjelent publikációk