

Hypophysis elégtelenség kialakulása hypophysis adenomák, traumás koponyasérülés és stroke következtében

Ph.D. tézis

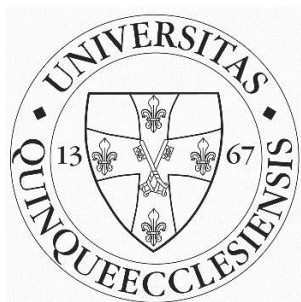
Dr. Nemes Orsolya

Doktori Iskola és Program vezetője:

Prof. Dr. Kovács L. Gábor M.D., Ph.D, D.Sc.

Témavezető:

Prof. Dr. Mezősi Emese M.D., Ph.D.



Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar

I. sz. Belgyógyászati Klinika

Pécs

2016

1 Bevezetés

Hypophysis elégtelenség: definíció, epidemiológia és etiológia

A hypophysis elülső és/vagy hátsó lebeny működésének teljes vagy részleges kiesését hypopituitarismusként nevezzük, első leírója 1914-ben Simmonds volt. A felnőttkori hypopituitarismus prevalenciája 45/100 000, átlagos incidenciája 4/100 000/évre becsülhető. A hypophysis elégtelenség életveszélyes állapothoz vezethet és hosszú távon is fokozott halálozással jár. Az agyalapi mirigy működészavarának hátterében veleszületett defektusok, a hypothalamus és hypophysis szerzett betegségei és a hypophysis-nyél sérülését okozó kórképek állhatnak. Egy populációs vizsgálat a hypopituitarismus okaként 61%-ban hypophysis tumort, 9%-ban sella környéki térfoglalást, 30%-ban nem tumoros okot talált, illetve 11%-ban idiopathiásnak nyilvánították a betegséget, feltehetően korábban nem diagnosztizált traumás agysérülés (TBI), genetikai rendellenességek, vagy üres sella állt ilyenkor a háttérben. A hypophysis tumorai lényegesen gyakrabban fordulnak elő, mint azt korábban gondoltuk, egy közelmúltban megjelent metaanalízis szerint a prevalencia 16,5%.

Az utóbbi időben derült fény a koponyatraumát és subarachnoidalis vérzést követően kialakuló hypophysis elégtelenségre, amelynek gyakorisága valószínűleg lényegesen meghaladja a korábban feltételezettet, de mostanáig diagnosztizálatlan maradt. A kérdést vizsgáló tanulmányok a betegek 35%, illetve 48%-ban találtak bizonyos mértékű hypophysis működés zavart koponyatraumát, illetve subarachnoidalis vérzést követően. A leggyakrabban a növekedési és a gonadotrop hormonok hiánya fordult elő. A hormonális diszfunkció feltehetően hozzájárul a koponyasérült egyének teljesítmény csökkenéséhez fizikai, emocionális, kognitív és szociális értelemben egyaránt. Régóta ismert, hogy a sella környéki tumorok irradiációja hosszú távon hypopituitarismust okoz. Agha és mtsai tanulmányában az egyéb lokalizációjú agytumorok sugárkezelése után a betegek 41%-ában igazolódott hypophysis elégtelenség. Még meglepőbbek azok a közlések, amelyek a nem sella környéki tumorok miatt operált és az ischaemiás stroke-t elszenvedett betegek között a hypopituitarismus előfordulását 38%, illetve 19%-nak találták.

2 Célkitűzések

A PhD dolgozat célja volt

1. vizsgálni a hypophysis elégtelenség prevalenciáját hypophysis adenoma miatt kezelt betegekben
2. vizsgálni a lehetséges rizikó faktorok szerepét a hypophysis elégtelenség kialakulásában hypophysis adenoma miatt gondozott betegeinknél
3. felmérni a hypophysis elégtelenség prevalenciáját hosszú távon traumás koponyasérülést követően magyar betegcsoportban
4. kutatni a lehetséges rizikó faktorok és prognosztikai tényezők szerepét a hypophysis elégtelenség kialakulásában súlyos és középsúlyos traumás fejsérülést követően
5. elemezni a korai klinikai paraméterek (felvételi akut labor vizsgálatok és intenzív terápia során monitorozott adatok) lehetséges szerepét a súlyos traumás agysérülést szenvedett betegek későbbi endokrin működési zavarainak kialakulásában
6. meghatározni a csökkent GH szekréció prevalenciáját stroke után
7. kiválasztani a legmegfelelőbb diagnosztikai tesztet a GH elégtelenség felmérésére stroke után, elemezni a különböző stimulációs tesztek eredményeit

3 Hypophysis elégtelenség előfordulása hypophysis adenoma miatt kezelt betegekben

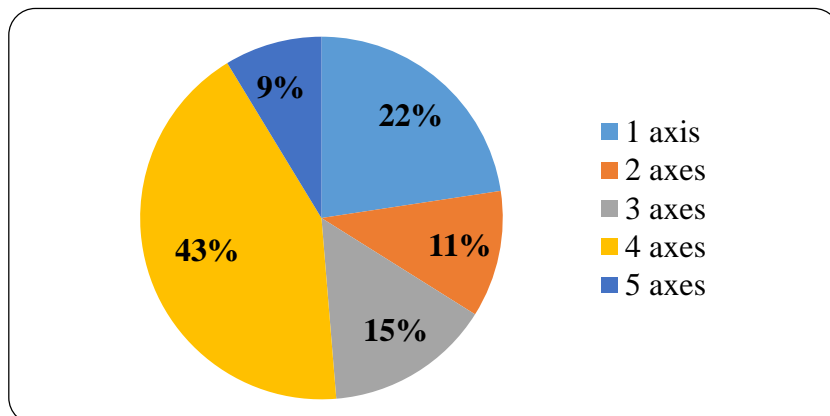
3.1. Betegek és módszerek

Retrospektív tanulmányunkat 224 beteg (113 nő és 111 férfi) adatainak feldolgozásával készítettük, akik 1972 és 2011 között a Pécsi Tudományegyetem I. számú Belgyógyászati Klinikájának Endokrinológiai Osztályán hypophysis adenoma miatt részesültek kezelésben. Átlagéletkoruk a diagnózis idején 43 év volt (min: 16 év, max: 80 év). Az adatok kiértékeléséhez Windows Excel programcsomagot, a statisztikai analízishez kétmintás t-próbát, χ^2 -próbát és ANOVA-t használtunk. Megvizsgáltuk a betegek kor és nem szerinti eloszlását, az adenomák méretét és a különböző szövettani típusok előfordulási gyakoriságát. Tanulmányoztuk az alkalmazott terápiás stratégiát (gyógyszeres, sebészi és irradiációs kezelés) hatását, valamint a szövődmények kialakulásának gyakoriságát.

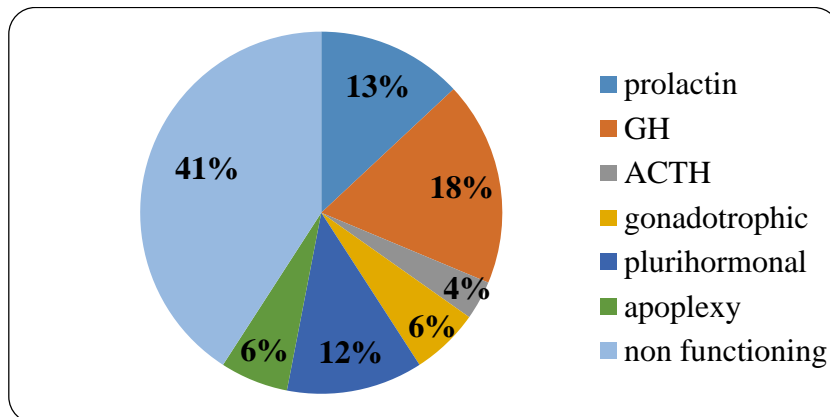
3.2. Eredmények és megbeszélés

A hypophysis adenomák szövődményeként gyakori a különböző súlyosságú hypophysis elégtelenség kialakulása. Az esetenként óriásira növe adenoma a hypophysis ép részére nyomást gyakorolva elpusztíthatja a normális sejteket, vagy gátolhatja azok működését. Műtéti beavatkozás és irradiatio során eltávolításra kerülhet, illetve sérülhet az addig ép hypophysis állomány. Betegeink követése során 115 esetben alakult ki különböző súlyosságú hypophysis elégtelenség. Leggyakrabban a nem funkcionáló adenoma miatt kezelt betegeknél igazolódott az agyalapi mirigy működési zavara, ezekben az esetekben gyakoribb volt a súlyos elégtelenség kialakulása, többszörös hormon hiányokkal. A sugárkezelés következtében hosszú távon a betegek 86.3 %-a vált hypopituiterré, kétharmaduk súlyos hypophysis elégtelenség miatt igényelt hormonpótló kezelést. A hypophysis adenoma bevézése minden esetben súlyos működési zavart eredményezett.

1. ábra. A hypophysis elégtelenség megoszlása súlyosság szerint (N=115)



2. ábra. A hypophysis elégtelenség megoszlása szövettani típusok szerint



4 Hypophysis elégtelenség kialakulása traumás koponya sérülést követően

4.1. Betegek és módszerek

Az endokrin szempontból is követett koponyasérült betegek balesete 2003 és 2013 között történt. Az agysérülés súlyosságára, a hormon leletekre, illetve az egyéb klinikai, radiológiai paraméterekre vonatkozó adatokat a PTE Idegsebészeti Klinika és az I. sz. Belgyógyászati Klinika közös elektronikus adatbázisából nyertük. Az endokrin felmérés részben az idegsebészeti gondozás részét képezte, részben a betegeknek levélben felajánlott szűrést követően történt. A követési periódus során súlyos koponya sérülést szenvedett 413 betegből 86 élte túl a balesetét, közülük 76 fő rendelkezett értékelhető endokrin teszt eredményekkel. 2007 és 2012 között 392 közepsúlyos koponya sérülést szenvedett beteg közül 50 fő vett részt az endokrin szűrő programban. Traumás agysérülést (TBI) követően a hypophysis funkció felmérése 126 betegben történt meg (103 férfi és 23 nő). Kilenc beteg volt 18 év alatti a baleset időpontjában, a legfiatalabb 11 évesen, a legidősebb páciens 89 évesen szenvedett koponya sérülést. A betegek átlag életkora a sérülés időpontjában 42.4 év volt (férfiak: 42.3 év, nők: 43.0 év, NS). Az agysérülés súlyosságát az idegsebészeti és intenzív osztályos kezelés során megállapított legsúlyosabb Glasgow Kóma Skála (GCS) érték alapján határoztuk meg, tekintettel arra, hogy a súlyos koponya sérültek érkezési, még magasabb GCS értéke az akut szakban gyakran jelentősen romlik, súlyosbodó agysérülést jelezve. Ennek figyelembe vételével a 8 alatti GCS értékkel bíró betegek a súlyos, míg a 9-12 GCS értéket elérő betegek a közepsúlyos koponya sérült csoportba kerültek vizsgálatunkban. Ez alapján 76 súlyos és 50 közepsúlyos koponya sérült adatait elemeztük. Idegsebészeti beavatkozás 68 főnél vált szükségessé, 38 betegnél külső kamra drain behelyezés is történt, 25 esetben csak az utóbbi beavatkozásra volt szükség. Intenzív osztályos megfigyelés sebészeti beavatkozás nélkül mindössze 33 páciensnél volt elegendő.

A post-traumás hypophysis működési zavarhoz vezető lehetséges rizikó faktorok felmérése céljából, az akut ellátás során készült CT és/vagy MR felvételek alapján a koponya sérülés típusait is rögzítettük. Primer fokális agysérülés 87 esetben történt, 39 fő diffúz agysérülést szenvedett. A képalkotó vizsgálatok eredményei alapján a leggyakoribb sérülés típus a subduralis vérzés volt (SDH): 37 eset, ezt követte az agyállományi vérzés (ICH): 27 főnél. Előbbi vérzések kombináltan 12 esetben fordultak

elő, 16 beteg epiduralis vérzés (EDH) miatt került ellátásra, míg diffúz agysérülés (DIFF) 34 főt érintett. Koponya alapi törés 22 esetben komplikálta a képet.

Az első endokrin szűrés a koponya sérülést követően 1 hónapon, illetve 5.75 éven belül (átlag: 2.0 év) történt. Az átlagos követési idő \pm SD a koponya sérülés után 3.98 \pm 2.54 év volt. Több vérvételi tesztre volt lehetőség 82 betegnél, átlagos endokrin követési idő esetükben 3 év volt.

A rendelkezésre álló endokrin eredmények teljessége alapján betegeinket 3 csoportra osztottuk. Az A csoport (n:44) tagjainál csak egy, alap hypophysis hormon mérés történt (fT4, TSH, testosteron, LH, FSH, ACTH, kortizol, GH, IGF-I, prolactin), a B csoportba tartozó 48 főnél az alap hormon eredmények mellett a GH és ACTH rezerv felmérésére stimulációs tesztek is történtek, míg a C csoport (n: 34) betegeinél a követési idő során több alap hormon szint ellenőrzés is történt. Ideálisabb lett volna, ha több betegnél sikerül a stimulációs teszteket elvégezni, azonban az A csoport tagjainak nagy része nem volt elérhető kontroll céljából. A növekedési hormon hiány (GHD) diagnosztikájára egy stimulációs teszt elegendő volt azokban az esetekben, akiknél az alap endokrin felmérés egyéb hormon tengely zavarát jelezte. Közülük 25 főnél inzulin terhelés (ITT), 14 esetben glucagon teszt, illetve 1 főnél arginin teszt történt. Abban a nyolc esetben, akiknél izolált GH hiány lehetősége merült fel, két GH stimulációs teszt elvégzésére volt szükség. Glucagon+arginin teszt 5 betegben, ITT és glucagon teszt 2 főnél, egy esetben ITT és arginin tesztek történtek.

1. táblázat. A tanulmányban szereplő hormon hiányok laboratóriumi definíciója

Thyreoidea-stimuláló hormon (TSH) hiány	szabad thyroxin <12 pmol/L és TSH \leq 2.5 U/L
Adrenocorticotrop hormon (ACTH) hiány	alap kortizol <100 nmol/L vagy csúcs kortizol <500 nmol/L stimulációs teszt során (insulin tolerancia, vagy glucagon teszt)
Luteinizáló hormon (LH)/folliculus stimuláló hormon (FSH) hiány férfiakban	testosteron szint <9.9 nmol/L és LH \leq 8.6 U/L és/vagy FSH \leq 12.4 U/L
LH/FSH hiány nőkben <50 év	amenorrhoea és/vagy LH \leq 1.7 U/L és FSH \leq 1.5 U/L
LH/FSH hiány nőkben >50 év	LH \leq 7.7 U/L és/vagy FSH: \leq 15 U/L
Növekedési hormon hiány (GHD)	csúcs GH az elvágási határérték alatt stimulációs tesztben (ITT/glucagon teszt: csúcs GH < 3 ng/ml, arginin teszt: csúcs GH <4-11 ng/ml-BMI függő)
Növekedési hormon elégtelenség (GHI)	insulin-like growth factor-I (IGF-I) szint a nemnek/kornak megfelelő specifikus referencia érték alatt (IGF-I SDS < -2.00) és a stimulációs teszt nem kivitelezhető, vagy stimulált GH csúcs 3 és 10 ng/ml ITT/glucagon tesztben

A GHI kategória használata ellentmondásos, mivel a GHD igazolására használt elvágási érték (3 ng/ml) önkényes, és több vizsgálat javasolta magasabb cut-off érték használatát a ROC analízisek eredményei alapján (ITT esetén ez 5.62 ng/ml volt). Mint több más biológiai paraméter, a stimulált GH érték is folyamatos változó. A stimulációs tesztekre határérték GH választ adó betegeknek is lehetnek növekedési hormon hiányra utaló tüneteik. Csökkent GH választ adó betegcsoportunkban (N=31) 14 főnél alakult ki többszörös hormon hiány. Az IGF-I SDS értékeik szignifikánsan alacsonyabbak voltak (átlag±SD: -2.96±1.72 ng/ml, p=0.000), mint a normális GH választ adó csoportban és nem különböztek a GHD csoport értékeitől (átlag±SD: -2.50±1.48 ng/ml, p=0.35). A károsodott GH választ adó betegek közül 13 főnél történt stimulációs teszt is, ahol az átlagos GH csúcs érték 7.04 ng/ml (min: 3.36 ng/ml, max: 9.4 ng/ml) volt. A rendelkezésre álló klinikai és laboratóriumi eredményeket egyénileg értékeltük minden GHI csoportba sorolt betegnél.

4.2. Statisztikai elemzés

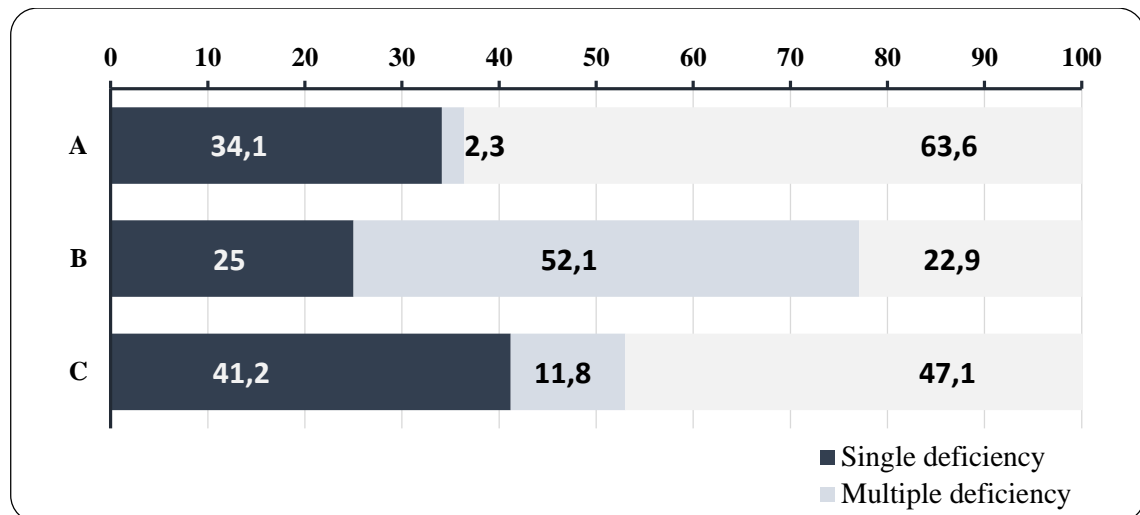
A statisztikai elemzéseket az SPSS 22.0 software (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) segítségével végeztük. A normális eloszlású változókat átlag±SD, a nem normális eloszlású változókat középérték és kvartilis formájában fejeztük ki. A bináris változók összehasonlítására az elemszámtól függően χ^2 -próbát vagy Fisher-egzakt tesztet használtunk. A folyamatos változók összehasonlítására Student-féle t-próba szolgált. Két változó összefüggésének elemzését korreláció analízissel végeztük. A hypophysis elégtelenségre, egyszeres és többszörös hormon diszfunkciókra, illetve új hormon hiány kialakulására hajlamosító meghatározó tényezők kimutatására bináris logisztikus regressziós analízis történt. Statisztikailag szignifikáns volt az eltérés $P < 0.05$ esetén.

4.3. Eredmények: a hypophysis elégtelenség prevalenciája

Az adenohipophysis elégtelenség prevalenciája a 126 vizsgált betegben 57.1% volt. A leggyakoribb hormon hiány a GHD/GHI volt (39.7%), ezt követte a secundaer hypogonadismus előfordulása 23 %-ban. Secunder hypothyreosis és ACTH hiány a betegek 16.7 % és 10.3%-ban igazolódott. A vizsgált férfiak 28.2%-ában alakult ki secundaer hypogonadismus, ugyanakkor a nők gonad funkciója megtartott maradt. A hormon hiányos esetek 56.9%-ában csak egy hypophysis tengely volt érintett, két betegnél teljes adenohipophysis elégtelenség fejlődött ki a követési idő során. Nemcsak a GHD/GHI jelentkezett izolált hormon hiányként, hanem 20 más izolált hypophysis

tengely elégtelenséget is találtunk (9 TSH, 9 FSH/LH and 2 ACTH). A többszörös hormonhiányok leggyakrabban azokban a betegekben (52.1%) kerültek felismerésre, akiknél stimulációs tesztek elvégzésére is volt lehetőség (B csoport). Ennek megfelelően izolált hormon hiányt leggyakrabban a csak alap hormonvizsgálati eredményekkel rendelkező betegekben találtuk (A csoport: 34.1%, C csoport: 41.2 %).

3. ábra. Egyszeres és többszörös hypophysis hormon hiányok %-os aránya a különböző betegcsoportokban



A: egy alap hormon eredménnyel bíró betegek, B: alap és stimulációs hormon eredményekkel bíró betegek, C: több alap hormon eredménnyel bíró betegek

Bár a csoportok összehasonlítását a beválogatási részrehajlás befolyásolta – a stimulációs tesztek gyakoribbak voltak a kóros alap hormon eredményt produkáló betegeknek – az alap eredmények a pajzsmirigy és gonád tengely vizsgálatára elegendőek voltak (stimulációs teszt csak a GH és ACTH termelés felmérésére szükséges).

A hypophysis diszfunkció és a koponya sérülés típusa között nem látszott statisztikailag szignifikáns összefüggés.

A több endokrin eredménnyel rendelkező 82 beteg 31.7 %-ában a követési idő során változás látszott a hormon hiányokban. Átlagosan 44 hónapos követési idő során 16 betegnél új hormon hiányok alakultak ki (GHD/GHI: 3/5, LH/FSH: 9, ACTH: 5, TSH: 2), míg 10 fő korábban igazolt hormon elégtelensége átlagosan 52 hónapos követés során elmúlt (GHI: 1, LH/FSH: 4, TSH: 4, ACTH: 1).

4.4. Eredmények: a hypophysis elégtelenséggel összefüggő rizikófaktorok

A post-traumás hypophysis dysfunkció kialakulásában feltételezett rizikó faktorok felmérése céljából vizsgáltuk a hormon hiányok prevalenciáját az életkorral, nemmel, GCS értékkel, sérülés típusokkal, koponya alapi töréssel, illetve a kamradrain behelyezéssel és idegsebészeti műtéti beavatkozással összefüggésben. GHD és GHI kialakulása gyakoribbnak bizonyult súlyos agysérülést, kamradrain behelyezést, illetve koponya műtétet követően (OR: 2.70, 2.58 and 3.53). (2. táblázat.)

2. táblázat. A hormonhiányok és a trauma típusa, beavatkozások, kor/nem közötti összefüggések P értékei. A szignifikáns korrelációk kiemeléssel látszanak.

hormonhiány	TBI súlyossága ^a	TBI típusa ^a	kamradrain ^a	műtét ^a	koponyalapi törés ^a	életkor ^b	nem ^a
GHI+GHD	0.011	0.171	0.011	0.001	0.074	0.313	0.052
GHD	0.784	0.037	0.803	0.001	0.835	0.320	0.112
FSH/LH	0.051	0.655	0.138	0.155	0.602	0.751	0.004
TSH	0.103	0.196	0.232	0.079	0.294	0.753	0.918
ACTH	0.615	0.211	0.380	0.563	0.835	0.872	0.635
többszörös	0.036	0.301	0.094	0.004	0.218	0.713	0.060
Összes	0.002	0.617	0.012	0.063	0.223	0.131	0.143

a: Chi-négyzet teszt, b: Student t-teszt

A GHD gyakrabban alakult ki fokális sérüléseket követően (OR: 4.49), illetve szoros összefüggést mutatott a sebészeti beavatkozásokkal (OR: 9.33). A férfi nem hajlamosított FSH/LH elégtelenségre (OR: 9.01). A többszörös hormon hiányok kifejlődése korrelált a traumás koponya sérülés súlyosságával (OR: 2.66) és az idegsebészeti műtéttel (OR: 3.72). Az összes hormon hiány gyakrabban igazolódott súlyos fejtraumát (OR: 3.25) és kamradrain behelyezést követően (OR: 2.52).

Bináris logisztikus regressziós modellel vizsgáltuk a hypophysis elégtelenség független meghatározóit. Külön vizsgáltuk az egyes és kombinált hormon hiányokat és a bekövetkező változásokat a követési idő során. Az első vizsgálatkor észlelt hormonhiányokat a trauma súlyossága és a sérülés fokális jellege határozta meg, később a követés végén pedig csak a trauma súlyossága volt predictor. Az új hormon hiányok kialakulásában egyik vizsgált tényező sem volt meghatározó. A többszörös hormon hiányt, a növekedési hormon hiányt és elégtelenséget, ill. a súlyos GH hiányt mind befolyásolta a műtét szükségessége. A növekedési hormon hiányos+elégtelen alcsoport

összefüggést mutatott a kamradrain behelyezéssel is. Az FSH/LH, TSH és ACTH hiány kialakulását illetően nem igazolódott független rizikófaktor.

4.5. Megbeszélés, összefoglalás

Összefoglalva, adataink szerint a TBI után gyakori az agyalapi mirigy működési zavar, főleg súlyos sérüléseket követően. Kialakulásában az idegsebészeti intervenció független rizikófaktorának bizonyult. A post-traumás akut időszak eseményei nem prediktívek a későbbi agyalapi mirigy funkcióra nézve. A hypophysis elégtelenség kialakulása dinamikus, súlyossága a hosszú távú követés során változhat a betegek jelentős százalékában. Az agyalapi mirigy károsodásával és regenerációjával kapcsolatban traumás koponya sérüléseket követően tudásunk még hiányos. Egy éven túli endokrin szűrés javasolt az operált, súlyos sérültek, vagy klinikai jeleket mutató betegekben, mivel esetükben hosszú távon változhat a hypophysis működés.

5 Korai klinikai paraméterek prediktív szerepe a hypophysis működési zavar kialakulásában súlyos traumás koponyasérültekben

5.1. Betegek és módszerek, statisztika

Az agysérülés típusára, az endokrin hormon leletekre, illetve az egyéb klinikai, és intenzív osztályos monitorozás során rögzített paraméterekre vonatkozó adatokat prospektív módon a PTE Idegsebészeti Klinika és a PTE I. sz. Belgyógyászati Klinika közös elektronikus adatbázisából nyertük. Az endokrin szempontból is követett súlyos koponyasérült betegek balesete 2003 és 2013 között történt. Az endokrin ellenőrzés az idegsebészeti gondozás részét képezte. A 10 éves követési periódus során súlyos koponya sérülést szenvedett 413 betegből (egymást követő esetek) mindössze 86 élte túl a balesetét. Közülük 76 fő rendelkezett értékelhető endokrin teszt eredményekkel, azonban csak 63 páciens klinikai felvételi paraméterei és intenzív osztályos monitoros adatai voltak elérhetők a statisztikai feldolgozás számára. Betegeink átlagos életkora a sérülés idején 37.5 ± 17.0 év volt, főleg férfiak voltak (82.5%). Az átlagos felvételi GCS és GCS motoros értékek 6.7 ± 2.8 , illetve 3.7 ± 1.5 voltak. A leggyakoribb sérülés típus, a betegek 47.6 %-ában a közlekedési baleset (RTA) volt, 13 fő szenvedett többszörös sérülést. A koponya CT felvételeket a Marshall CT klasszifikációs rendszer szerint értékeltük. Diffúz agysérülés – a fokális léziók hiánya – a betegek 33.3%-át érintette, 18 koponya sérült

esetében subduralis hematoma igazolódott, ez volt a második leggyakoribb sérülés típus. Koponyatörést a vizsgált betegek fele (50.8%) szenvedett. Az intenzív osztályon töltött átlagos idő 13.8 ± 9.7 nap volt, a vizsgált súlyos koponya sérültek 61.9 %-a idegsebészeti műtétet igényelt, 87.3 %-ban kamradrain behelyezésre is szükség volt. Az első endokrin felmérés közép ideje a TBI után 1.1 év volt. Többszöri endokrin vizsgálatra 48 betegnél volt lehetőség, átlagos követési idejük 3.9 év volt. *3. táblázat*

A tanulmányban szereplő hormon hiányok laboratóriumi definíciója a 4.1 fejezet *I. táblázatban* szerepel részletesen. Az endokrin vizsgálatok kontrolláltan történtek.

A statisztikai elemzéseket az IBM SPSS 23.0 software (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) segítségével végeztük. A leíró statisztikai elemzéseken túl, a hypophysis elégtelenségre, egyszeres és többszörös hormon diszfunkciókra, illetve az új hormon hiány kialakulására hajlamosító meghatározó tényezők kimutatására bináris logisztikus regressziós analízist végeztünk. Statisztikailag szignifikáns volt az eltérés $P < 0.05$ esetén.

3. táblázat. A vizsgálatba bevont 63 súlyos koponya traumás beteg leíró statisztikai jellemzői

	n	63		
Demográfiai jellemzők	életkor (átlag±SD)	37.5±17.0 y		
	nem	nő:	11 (17.5%)	
		férfi:	52 (82.5%)	
felvételi paraméterek	GCS felvételtkor átlag±SD	6.7±2.8		
	GCS motor score átlag±SD	3.7±1.5		
	Mechanizmus	közúti baleset:	30 (47.6%)	
		elesés:	18 (28.6%)	
		egyéb/ismeretlen	15 (23.8%)	
	Multitrauma	13 (20.6%)		
	fő diagnózis/intrakraniális lézió típusa	subdurális vérzés:	18 (28.6%)	
		epidurális vérzés:	11 (17.5%)	
		intrakraniális vérzés:	10 (15.9%)	
		diffúz:	21 (33.3%)	
		egyéb/összetett:	3 (4.8%)	
	koponyatörés	32 (50.8%)		
	pupilla reakció	mindkettő:	29 (46.0%)	
		egyik:	5 (7.9%)	
		egyik sem:	21 (33.3%)	
ismeretlen:		8 (12.7%)		
Coagulopathia	29 (46.0%)			
első vércukor átlag±SD	7.5±2.3 mmol/L			
első hemoglobin átlag±SD	124.7±17.3 g/L			
első intrakraniális nyomás átlag±SD	8.0±9.9 Hgmm			
első artériás középnyomás átlag±SD	88.7±15.3 Hgmm			
a kezelés és az intenzív monitorozás paraméterei	kamradrain	55 (87.3%)		
	műtét	39 (61.9%)		
	intenzív kezelés napjai átlag±SD	13.8±9.7		
	szisztémás és/vagy központi idegrendszeri fertőzés	31 (49.2%)		
	ICP>20 Hgmm	12.7±15.5%		
	CPP<60 Hgmm	9.4±12.9%		
endokrin eltérések a követés során	GH tengely	32 (50.8%)		
	gonád tengely	15 (23.8%)		
	pajzsmirigy tengely	14 (22.2%)		
	mellékvese tengely	6 (9.5%)		
	összes	43 (68.3%)		

5.2. Eredmények

Post-traumás hypophysis elégtelenség kialakulását észleltük hosszú távú endokrin követés során a súlyos koponya sérültek 68.3 %-ában (N=63). A GHD+GHI volt a leggyakrabban érintett hypophysis hormon tengely, összesen az esetek 50.8%-ában igazolódott. (GHD: 11.1 %, GHI: 39.7 %) A férfi betegek 23.8 %-ánál alakult ki centrális hypogonadismus, hypothyreosis és secundaer hypadrenia 22.2 % és 9.5 %-ban volt jelen a vizsgált betegcsoportban. Izolált hormon hiányt 25 főnél találtunk: GH: 16, LH/FSH: 3, TSH: 5, ACTH: 1. Két hormon tengely 13 esetben volt érintett: GH+LH/FSH: 6, GH+TSH: 3, GH+ACTH: 2, LH/FSH+ACTH: 1, TSH+ACTH: 1. Centralis hypothyreosis, hypogonadismus és GH hiány 4 főnél igazolódott, egy beteg pedig teljes adenohypophysis elégtelenségben szenvedett. Korai, a traumát követő 1 éven belül jelentkező hypophysis működés zavar 24 betegben alakult ki (38.1%).

Bináris logisztikai regressziós analízis segítségével kerestük a lehetséges kapcsolatot a felvétel és az intenzív osztályos ápolás során monitorozott klinikai paraméterek és a különböző hypophysis hormon hiányok kialakulása között. A statisztikai analízis során szignifikáns prediktív paraméter nem igazolódott. Ugyanezen klinikai adatok, valamint a korai és késői (1 évvel a sérülés után) hypophysis elégtelenség összefüggését vizsgálva szignifikáns korrelációt találtunk a korai endokrin működészavar kialakulása és a sebészeti intervenciók (OR: 4.64), illetve a subduralis vérzés (OR: 12) között. Ugyanakkor a késői agyalapi mirigy működési zavar kialakulása ritkább volt közúti baleseteket követően (OR: 0.22). *4. táblázat*

4. táblázat Endokrin eltérések és a korai/késői PTH, valamint a TBI paraméterek közötti összefüggések (a szignifikáns eredményeket kiemelt betűkkel és csillaggal jelöltük)

	G:H axis OR [95%CI]	Gonadal axis OR [95%CI]	Adrenal axis OR [95%CI]	Thyroid axis OR [95%CI]	All OR [95%CI]	Early onset PTH OR [95%CI]	Late onset PTH OR [95%CI]
Age	0.98 [0.95; 1.01]	1.02 [0.98; 1.05]	0.95 [0.89; 1.01]	1.00 [0.96; 1.03]	0.98 [0.95; 1.01]	1.00 [0.97; 1.04]	1.03 [0.99; 1.07]
Gender	0.77 [0.21; 2.85]	Not calculable	2.67 [0.42; 16.80]	0.30 [0.04; 2.57]	0.49 [0.13; 1.84]	2.88 [0.63; 13.22]	1.07 [0.25; 4.60]
GCS on admission	0.95 [0.79; 1.15]	1.02 [0.82; 1.26]	0.89 [0.62; 1.29]	0.89 [0.69; 1.15]	1.08 [0.87; 1.34]	1.01 [0.81; 1.26]	1.01 [0.81; 1.26]
GCS motor score	0.89 [0.61; 1.31]	0.83 [0.52; 1.32]	0.84 [0.47; 1.50]	0.65 [0.40; 1.05]	0.86 [0.57; 1.31]	0.72 [0.44; 1.15]	0.88 [0.56; 1.39]
Mechanism							
RTA/Others	0.93 [0.34; 2.59]	0.63 [0.17; 2.27]	Not calculable	0.53 [0.15; 1.85]	0.66 [0.22; 1.98]	0.46 [0.14; 1.52]	0.22 [0.06; 0.81]*
Fall/Others	0.69 [0.23; 2.11]	0.71 [0.17; 3.01]	Not calculable	1.02 [0.27; 3.86]	0.65 [0.20; 2.08]	1.20 [0.32; 4.51]	2.13 [0.53; 8.45]
Multitrauma	1.73 [0.50; 6.04]	1.58 [0.41; 6.11]	2.09 [0.34; 12.91]	1.06 [0.25; 4.55]	1.72 [0.42; 7.08]	3.58 [0.80; 16.05]	0.49 [0.12; 2.01]
Main diagnosis/type of intracranial lesion							
SDH/Others	1.31 [0.44; 3.92]	0.88 [0.24; 3.25]	0.47 [0.06; 4.34]	1.54 [0.44; 5.45]	1.93 [0.54; 6.86]	12.00 [2.27; 63.56]*	0.98 [0.27; 3.52]
EDH/Others	3.11 [0.74; 13.06]	0.67 [0.13; 3.49]	Not calculable	1.40 [0.32; 6.17]	1.30 [0.30; 5.51]	0.87 [0.17; 4.38]	6.30 [0.70; 57.07]
ICH/Others	0.36 [0.08; 1.52]	1.46 [0.33; 6.55]	Not calculable	1.64 [0.36; 7.38]	0.65 [0.16; 2.62]	0.42 [0.07; 2.42]	0.28 [0.05; 1.64]
Diffuse/Others	0.83 [0.29; 2.36]	0.66 [0.18; 2.41]	2.17 [0.40; 11.80]	0.26 [0.05; 1.31]	0.65 [0.22; 1.97]	0.44 [0.13; 1.47]	0.77 [0.24; 2.47]
Skull fracture	0.50 [0.17; 1.53]	0.40 [0.11; 1.47]	0.42 [0.06; 2.77]	0.79 [0.21; 2.98]	0.38 [0.11; 1.28]	0.34 [0.10; 1.22]	0.49 [0.14; 1.72]
Reaction of pupils	0.92 [0.52; 1.61]	1.01 [0.52; 1.96]	0.83 [0.34; 2.03]	1.03 [0.52; 2.04]	1.03 [0.56; 1.91]	0.78 [0.41; 1.48]	1.26 [0.66; 2.40]
Coagulopathy	0.78 [0.29; 2.11]	0.70 [0.21; 2.27]	6.67 [0.73; 60.85]	0.56 [0.16; 1.90]	0.97 [0.33; 2.85]	0.32 [0.10; 1.06]	0.64 [0.20; 2.05]
1 st blood glucose	1.19 [0.92; 1.53]	1.13 [0.88; 1.45]	0.98 [0.68; 1.43]	1.14 [0.89; 1.47]	1.03 [0.79; 1.35]	1.13 [0.86; 1.48]	0.99 [0.76; 1.28]
1 st blood Hgb	1.01 [0.98; 1.04]	1.00 [0.96; 1.03]	0.97 [0.93; 1.03]	1.01 [0.98; 1.05]	1.00 [0.97; 1.03]	0.97 [0.93; 1.00]	1.02 [0.98; 1.05]
1 st ICP	1.03 [0.97; 1.10]	1.04 [0.97; 1.11]	0.89 [0.77; 1.03]	0.99 [0.92; 1.06]	1.04 [0.97; 1.12]	1.05 [0.97; 1.14]	0.94 [0.87; 1.02]
1 st MABP	1.01 [0.98; 1.05]	1.00 [0.96; 1.04]	0.99 [0.93; 1.05]	0.98 [0.94; 1.02]	0.99 [0.95; 1.03]	0.99 [0.95; 1.03]	1.00 [0.97; 1.04]
Ventriculostomy	3.60 [0.67; 19.43]	0.93 [0.17; 5.17]	Not calculable	0.84 [0.15; 4.69]	1.34 [0.29; 6.27]	0.83 [0.15; 4.58]	2.67 [0.44; 16.20]
Surgical intervention	1.81 [0.65; 5.07]	3.11 [0.78; 12.46]	0.58 [0.11; 3.16]	2.75 [0.68; 11.11]	2.07 [0.70; 6.12]	4.64 [1.31; 16.42]*	1.89 [0.59; 6.04]
Days spent on ICU	0.98 [0.93; 1.03]	1.04 [0.98; 1.11]	1.02 [0.94; 1.10]	0.94 [0.86; 1.02]	0.99 [0.94; 1.05]	0.98 [0.92; 1.05]	0.96 [0.90; 1.03]
Systematic and/or CSF inf.	1.38 [0.51; 3.71]	1.77 [0.55; 5.76]	2.22 [0.38; 13.12]	1.51 [0.46; 4.99]	1.28 [0.44; 3.71]	1.50 [0.47; 4.79]	0.47 [0.14; 1.52]
ICP>20 Hgmm	0.46 [0.01; 18.54]	15.46 [0.26; 907.22]	0.21 [0.00; 262.33]	1.60 [0.02; 117.22]	3.30 [0.03; 338.72]	0.99 [0.00; 264.66]	0.08 [0.00; 24.57]
CPP<60 Hgmm	3.99 [0.04; 411.92]	0.87 [0.00; 178.58]	0.03 [0.00; 526.17]	1.79 [0.01; 332.01]	96.28 [0.07; 126389.55]	148.28 [0.13; 168447.58]	1.35 [0.00; 1185.19]

5.3. Összefoglalás

Bár az idegsebészeti beavatkozások és a subduralis vérzés jelenléte esetén nagyobbban bizonyult a korai hypophysis elégtelenség incidenciája, a vizsgált klinikai és laboratóriumi adatok széles spektruma ellenére sem sikerült egyértelmű prediktort találni, mely segíthetne az endokrin működészavar szempontjából nagy rizikójú betegek elkülönítésében. Ennek háttérében felmerül, hogy nemcsak a sérülés maga, hanem az egyéni regenerációs folyamatok, esetleg egyéb individuális jellemzők is fontos szerepet játszanak az endokrin kimenetelben súlyos koponya sérülések esetén. Eredményeink alátámasztják a rendszeres endokrin szűrés fontosságát a súlyos traumás koponya sérülést túlélők követése során.

6 Károsodott növekedési hormon szekréció vizsgálata stroke után

6.1. Betegek és módszerek

17 beteg szerepelt vizsgálatunkban (12 férfi; átlag \pm SD életkor: 60.5 \pm 9.8 év; medián testtömeg index 26.0 (min.:23.6, max.:29.7) kg/m²). Mindegyiküknél korábban cerebrovascularis esemény zajlott: ischaemiás stroke 16 főnél, egy esetben vérzéses stroke szerepelt az anamnézisben. A stroke és az endokrin felmérés között eltelt átlag idő 19.6 (\pm 7.3) hónap volt. A vizsgálatban szereplő betegek jó általános állapotban voltak, a National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) értékelési skála szerint az endokrin vizsgálatok idején mindegyik beteg alacsony pontszámot kapott (<8). A vérmintákat éhgyomorral vettük, alap reggeli szabad tiroxin, TSH, LH, FSH, férfiaknál testosteron, kortizol, ACTH, GH, IGF1 és prolactin szinteket mértünk. A glucagon stimulációs tesztet az előírásoknak megfelelően végeztük, a csúcs GH szintre vonatkozó cut-off érték 3 μ g/L volt. A GHRH adása bólus intravénás injekcióban történt, ezt követően 30 perc alatt 0.5 g/kg L-arginin monohydrochlorid (max. dózis 30 g) fiziológiás sóoldatban került beadásra. A vérvételek GH meghatározás céljából az arginin infúzió kezdete után 30, 60, 90, 120 and 150 perccel történtek. Szűrésként mind a glucagon, mind a kis dózisú (0.15 μ g/kg) GHRH-arginin (ldGHRH-A) stimulációs tesztet elvégeztük, egymást követő napokon. Amennyiben a GH csúcs érték a glucagon tesztben 3 μ g/L alatti volt, illetve a ldGHRH-A tesztben 11.0, 8.0, or 4.0 μ g/L alatti volt BMI-hez illesztve (BMI <25; 25-30; >30 kg/m²), akkor a nagy dózisú (1 μ g/kg, vagy max. 100 μ g) GHRH-arginin (hdGHRH-A) stimulációs tesztet is elvégeztük, mint standard megerősítő vizsgálatot (1 beteg - Pt# 12 - ez utóbbit visszautasította). A GHRH-A tesztekben különböző csúcs GH

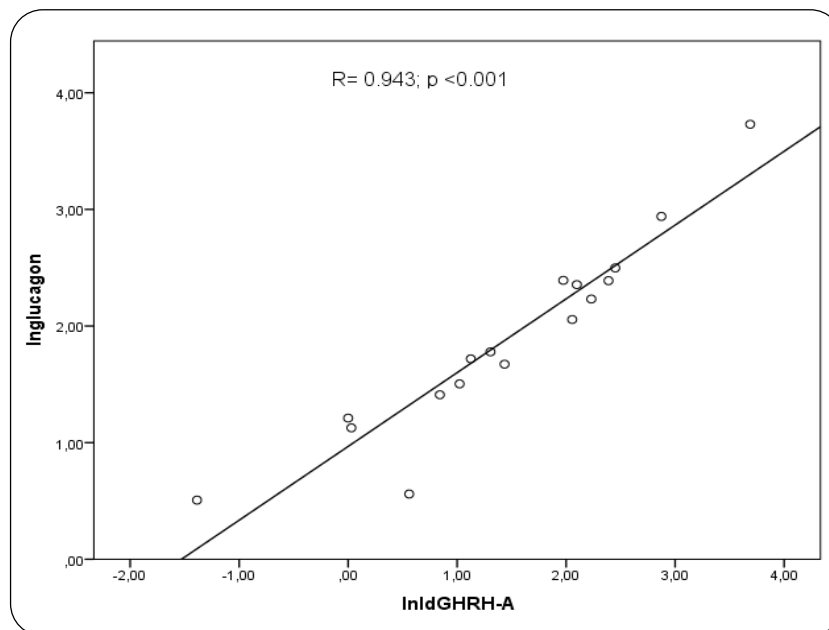
értékeket vizsgáltunk a károsodott GH válasz meghatározása céljából. Elsőként a BMI függő csúcs GH elvágási értékeket elemeztük, majd ugyanezeket az eredményeket az Endocrine Society Clinical Practice Guideline által ajánlott egységes $4.1\mu\text{g/L}$ cut-off értékhez viszonyítva is vizsgáltuk.

A statisztikai elemzéseket az IBM SPSS 23.0 software (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) segítségével végeztük. A vizsgált adatok eloszlását Kolmogorov-Smirnov teszttel értékeltük, a nem normális eloszlású paramétereken logaritmikus transzformációt végeztünk. A folyamatos változók összefüggéseit lineáris regresszióval értékeltük (Pearson teszt) A normális eloszlású változókat átlag+SD, a nem normális eloszlású változókat középérték és kvartilis formájában fejeztük ki. Statisztikailag szignifikáns volt az eltérés $P < 0.05$ esetén.

6.2. Eredmények

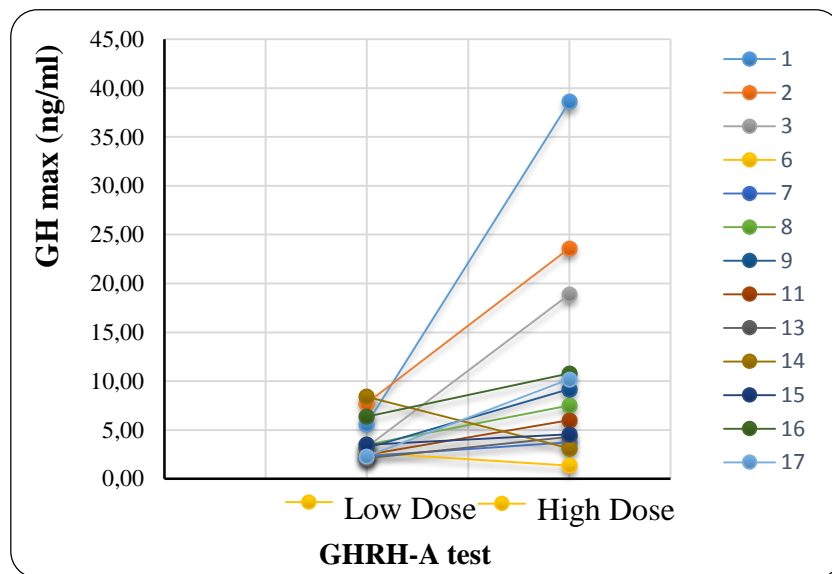
A glucagon tesztben csökkent GH szekréció igazolódott 6/17 esetben (35.3%) a csúcs GH értékek (medián $3.97\mu\text{g/L}$, kvartilis 2.32/9.02) nem tértek el szignifikánsan a ldGHRH-A tesztek eredményeitől ($3.49\mu\text{g/L}$ (2.73/7.93), $p=0.654$) és kitűnően korreláltak egymással ($r=0.943$; $p<0.001$). 4. ábra

4. ábra Maximális GH válaszok korrelációja a glucagon és alacsony dózisu (ld) GHRH-A tesztekben. A GH értékek nem mutattak normál eloszlást és logaritmikusan transzformáltuk.



Ha a BMI függő elvágási értékeket alkalmaztuk, károsodott GH-válasz 12/17 esetben (70.6%) igazolódott a ldGHRH-A tesztben. Ugyanezen tesztben az egységes 4.1 µg/L cut-off értéket használva, a GH hiányos betegek aránya 58.8 % (10/17) lett. A glucagon és ldGHRH-A tesztek eredményei csak a betegek 52.9 %-ában voltak egy irányba mutatók, függetlenül az alkalmazott elvágási értéktől. Az 5. ábra az egyéni stimulált maximális GH eredményeket mutatja a ldGHRH-A és hdGHRH-A tesztekben.

5. ábra Egyéni stimulált maximális GH értékek ldGHRH-A és hdGHRH-A tesztekben



A hdGHRH-A tesztben elért medián csúcs GH szintek szignifikánsan magasabbak voltak, mint a ldGHRH-A teszt eredményei: 6.75 (3.88/10.95) vs. 3.49 (2.73/7.93) kvartilis értékek) ($p=0.01$). A hdGHRH-A teszt károsodott GH választ igazolt 6 betegben BMI szerinti határértéket használva, míg a 4.1 µg/L elvágási érték esetén ez csak 3 betegnél igazolódott. Érdekes módon a hdGHRH-A tesztben elért csúcs GH szintek nem korreláltak sem a glucagon, sem a ldGHRH-A tesztek maximális GH eredményeivel. A hdGHRH-A és glucagon tesztek eredménye egybevágott BMI függő elvágási érték használata esetén a betegek 50.0%-ában, míg egységes határérték alkalmazása esetén a betegek 58.3%-ában. A ldGHRH-A és hdGHRH-A tesztek eredményeinek egybeesése még alacsonyabb volt, 41.7 %, mind BMI függő, mind egységes elvágási szint használata esetén. A legalább egy stimulációs teszt segítségével igazolt károsodott GH választ adó betegek aránya 76.5% volt (13/17). Egyéb hypophysis működési zavar hiányában a GHD diagnózisához két GH stimulációs teszt pozitivitása szükséges.

A GHD legnagyobb prevalenciája 29.4% volt, melyet a glucagon és ldGHRH-A, illetve a ldGHRH-A+hdGHRH-A tesztek BMI függő határértékeinek alkalmazásával kaptunk. A GH stimulációs tesztek és határértékek más kombinációi alacsonyabb GHD prevalenciát eredményeztek. Mindössze a betegek 11.8%-ában (2/17) lett mindhárom stimulációs teszt pozitív. Az IGF-I szintek négy eset kivételével az életkorhoz illesztett átlag értékek alattiak voltak (IGF-I átlag±SD: 135.4±63.2 ng/mL, SDS átlag±SD: -0.8±1.3). Ugyanakkor nem találtunk korrelációt az IGF-I szintek és a különböző stimulációs tesztekben elért csúcs GH értékek között. A négy, átlag feletti IGF-I szinttel bíró eset közül két főnél igazolódott glucagon tesztben GH elégtelenség, míg a ldGHRH-A tesztben mindegyiküknél GH hiány látszott.

6.3. Összefoglalás

Összefoglalva, a károsodott GH válasz jelenléte gyakori stroke után. A pontos prevalencia felmérését ugyanakkor nagyban befolyásolja a mérésére kiválasztott stimulációs teszt. A rendelkezésre álló tesztek eredményei között jelentős eltéréseket igazoltunk, sőt, a GHRH-A tesztek eltérő elvágási értékei alapvetően módosították az értékelést. Adataink szerint, mivel nincs egyértelmű hierarchia a stimulációs tesztek között, egyik sem tekinthető alapvető, gold standard vizsgálati eljárásnak stroke utáni GHD gyanúja esetén. További tanulmányokra lenne szükség a diagnózis pontosítása céljából, illetve a GH kezelés esetleges jótékony hatásainak felméréséről ebben a speciális betegcsoportban.

7 Új tudományos eredmények összefoglalása

1. A hypophysis adenoma miatt gondozott 224 beteg közül 115 főnél alakult ki eltérő súlyosságú adenohipophysis elégtelenség a követési idő során. Az esetek többségében nem funkcionáló adenoma állt a háttérben. Ez a daganat típus gyakrabban okozott súlyos hypophysis elégtelenséget, többszörös hormonhiányokkal. A sugárkezelés következtében a követett betegek 86.3 %-ában alakult ki agyalapi mirigy működési zavar, kétharmaduk súlyos, többszörös hormonhiányok miatt igényelt endokrin kezelést. Hypophysis adenoma apoplexia minden esetben teljes adenohipophysis elégtelenséget eredményezett.
2. A súlyos, illetve közép súlyos TBI-t elszenvedett 126 vizsgált páciens között az adenohipophysis elégtelenség prevalenciája 57.1 %-nak bizonyult. Egy hormon tengely működése vált elégtelenné a sérültek 56.9 %-ában. Többszörös hormon hiány gyakrabban igazolódott (52.1%) a stimulációs teszttel is vizsgált betegcsoportban (B csoport), míg az izolált tengely hiány a kizárólag alap endokrin hormon leletekkel bíró betegcsoportokban volt gyakoribb (34.1% A csoport, 41.2 % C csoport). A koponya/agy sérülés típusa és a hypophysis működési zavar között nem igazolódott statisztikailag szignifikáns összefüggés. A több endokrin eredménnyel rendelkező beteg (82 fő) 31.7 %-ában észleltük a hormon hiányok változását a követési idő alatt. A GHD+GHI kialakulása gyakoribb volt a súlyos koponya sérülést, kamradrain behelyezést és idegsebészeti műtétet követően. Súlyos GH hiány gyakori kialakulását a fokális agysérüléssel, illetve kiemelten a sebészeti beavatkozással összefüggésben figyeltük meg (OR: 9.33). A férfi nem hajlamosított secunder hypogonadismus megjelenésére. A többszörös hormonhiányok kifejlődése a trauma súlyosságával és az idegsebészeti műtéttel korrelált. Minden hormon hiány gyakoribb volt súlyos fejsérülést és kamradrain behelyezést követően. A GHD+GHI, GHD és többszörös hormon elégtelenség kialakulását mind befolyásolta a műtét szükségessége, illetve a GHD+GHI alcsoportoknál a kamradrain beültetés is. A secunder hypogonadismus, hypothyreosis és hypadrenia kialakulásával kapcsolatban nem igazolódott független rizikófaktor.
3. A korai, akut felvételt követően részletesen dokumentált klinikai és laboratóriumi paraméterek elemzése során nem találtunk olyan prediktív tényezőt, mely

segíthetné a későbbi hypophysis működési zavar szempontjából nagy rizikójú betegcsoport elkülönítését. Eredményeink megerősítik a rendszeres endokrin szűrés fontosságát a súlyos koponya sérülést túlélő betegek követése során.

4. A károsodott GH válasz stroke-ot elszenvedett betegekben gyakori. Ugyanakkor a pontos prevalencia felmérését jelentősen befolyásolja a szűrésre használt stimulációs teszt. Eredményeink szerint a rendelkezésre álló tesztek eredményei között jelentős eltérések voltak. Az eredmények interpretálását nagyban befolyásolta a GHRH-A tesztek során használt különböző határértékek alkalmazása is. Adataink alapján jelenleg nem állítható fel egyértelmű sorrend a GH hiány szűrésére használt stimulációs tesztek között, ezért stroke-ot követően egyik sem tekinthető “gold standard” vizsgálati módszernek. További vizsgálatok szükségesek a diagnózis tisztázása, valamint a GH kezelés lehetséges jótékony hatásainak felmérésére ebben a speciális betegcsoportban.

Köszönetnyilvánítás

Elsősorban témavezetőmnek és mentoromnak, Mezősi Emese professzor nőnek tartozom köszönettel a PhD munkám során nyújtott folyamatos segítségért és kitartó támogatásért. Hálás vagyok tanácsaiért a kutatás feldolgozásában, illetve a mindennapi klinikai munkámban is, szemlélete, habitusa példaértékű számomra.

Szeretném megköszönni a sikeres közös munkát Büki András és Dóczi Tamás professzor uraknak, akik a dolgozat idegsebészeti háttérét biztosították.

Köszönettel tartozom Bajnok László professzor úrnak a folyamatos útmutatásért és új ötletekért.

Köszönet illeti dr. Czeiter Endrét és dr. Kenyeres Pétert, akik a statisztikai elemzésekben segítségemre voltak.

Külön köszönöm dr. Tarjányi Zita és dr. Szujó Szabina korábbi PhD hallgatók lelkes biztatását, valamint közvetlen kollégáim, dr. Bódis Beáta, dr. Keszthelyi Zsuzsanna és dr. Rucz Károly támogatását, érdeklődését.

Végül, de nem utolsó sorban szeretném megköszönni családomnak az éveken át tartó folyamatos segítséget és biztatást.

Közlemények

A dolgozat alapjául szolgáló közlemények és abstractok

1. Mezősi E, **Nemes O**. Hypophysis adenomák kezelése. Orv. Hetil. 2009; 150:1803-10.
2. Mezősi E, **Nemes O**. Hypophysis elégtelenség. Magy.Belorv. Arch. 2009; 62:347-354.
3. **Nemes O**, Csiszár A, Rucz K., Bajnok L, Bódis B, Gulyás E, Tarjányi Z, Nagy Zs, Dóczi, Mezősi E. Hypophysis adenomás betegek gondozásával szerzett tapasztalataink. Magy. Belorv. Arch. 2011; 64:273-278.
4. Buki A, Kovacs N, Czeiter E, Schmid K, Italiano D, Kobeissy F, Tortella FC, Hayes RL, Mezősi E, Schwarcz A, Tóth A, **Nemes O**, Mondello S. Minor and repetitive head injury. Adv. Tech. Stand. Neurosurg. 2015; 42:147-92.
5. **Nemes O**, Kovács N, Czeiter E, Kenyeres P, Tarjányi Z, Bajnok L, Büki A, Dóczi T, Mezősi E. Predictors of post-traumatic pituitary failure during long-term endocrine follow-up. Hormones (Athens). 2015; 14(3):383-91. (IF: 1.23)
6. **Nemes O**, Kovacs N, Szujo Sz, Bodis B, Bajnok L, Buki A, Doczi T, Czeiter E, Mezoszi E. Can early clinical parameters predict post-traumatic pituitary dysfunction in severe traumatic brain injury? Acta Neurochir. 2016; 158(12):2347-2353.. (IF: 1.617)
7. **Nemes O**, Tarjanyi Z, Szapary L, Ruzsa B, Bodis B, Bajnok L, Mezoszi E. Evaluation of growth hormone secretion after stroke. Submitted to Cerebrovasc. Dis. 2016
8. Szellar D, Mezoszi E, Kosztolanyi P, **Nemes O**, Nagy Z, Bodis B, Bajnok L, Czeiter E, Doczi T, Buki A. Pituitary Insufficiency after Traumatic Brain Injury - Preliminary Data from the Pécs Traumatic Brain Injury Database. In: 13th European Congress of Neurosurgery EANS. Glasgow, Egyesült Királyság, 2007.09.02-2007.09.07. pp. 343-346.
9. Szellar D, Mezoszi E, **Nemes O**, Nagy Z, Bodis B, Bajnok L, Czeiter E, Doczi T, Buki A. Hypopituitarism associated with traumatic brain injury – Analysis of the Pécs Traumatic Brain Injury Database. J. Neurotrauma 2007; 25:(7) p. 933.

Az értekezéshez felhasznált közlemények összesített IF-a: 2.847

Egyéb közlemények

1. **Nemes O**, Rostás T, Mezősi E, Bajnok L, Nemes J. Terápiarezisztens hipertóniát okozó arteria renalis stenosis kezelése angioplasticával és stent implantációval: esetbemutató. *Hypertonia és Nephrológia* 2005; 9:119-124.
2. Bódis B, Ruzsa D, **Nemes O**, Mezősi E, Bajnok L. Csökkent glucose tolerancia előfordulása túlsúlyos betegekben az éhgyomri vércukor érték függvényében. *Obesitologia Hungarica* 2005; (Suppl.5) 1.
3. Rostás T, Harmat Z, **Nemes O**, Battyáni I. Veseartéria szűkületek intervenciós radiológiai kezelése. *Érbetegségek* 2006; 13:43-46.
4. Mezősi E, Calinescu R, **Nemes O**, Bódis B, Ruzsa D, Bajnok L. Hyperthyreosis-recidíva Basedow-kórban, tartós tiroesztatikus kezelés után. *Magy. Belorv. Arch.* 2006; 59:109-111.
5. Nagy Zs, **Nemes O**, Rucz K, Keszthelyi Z, Bódis B, Karádi O; Bajnok L, Mezősi E. Propylthiouracil indukálta autoimmun kórképek. *Magy. Belorv. Arch.* 2008; 61:220-223.
6. Rucz K, Bajnok L, Bódis B, Keszthelyi Zs, Nagy Zs, **Nemes O**, Mezősi E. A nem megfelelő TSH-szekréción szindrómáról három eset kapcsán. *Magy. Belorv. Arch.* 2009; 62:404-409.
7. **Nemes O**, Mezősi E. Somatostatin receptor ligandok alkalmazása az acromegalia kezelésében – irodalmi áttekintés. *Orv. Hetil.* 2011; 152:715-21.
8. Tarjányi Z, Montskó G, Kenyeres P, Márton Zs, Hágendorn R, Gulyás E, **Nemes O**, Bajnok L, Kovács GL, Mezősi E. Free and total cortisol levels are good prognostic markers in critically ill patients: a prospective observational study. *Eur. J. Endocrinol.* 2014; 171(6) 751-759, 2014. (IF: 4.069).
9. **Nemes O**, Mezősi E. A tumorellenes kezelések hatása a hypophysis működésre. *Magy. Belorv. Arch.* 2016; 69:117-122.
10. Hussein T, Mezősi E, Bódis B, **Nemes O**, Rucz K, Bajnok L. Renin és aldosteronvizsgálat hipertóniás betegekben. *Orv. Hetil.* 2016; 157: (21) pp. 830-835. (IF: 0.291)

Közlemények összesített IF-a: 7.207