

Koponyasérülésekhez társuló neuroendokrinológiai zavarok és következményeik

Czirják Sándor dr.¹ ■ Rácz Károly dr.² ■ Góth Miklós dr.³

¹Országos Idegtudományi Intézet, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

³MH Honvédkórház, II. Belgyógyászati Osztály, Budapest

A traumás agysérülés által előidézett hypopituitarismus fontos orvosi és népegészségügyi probléma. Előfordulása gyakoribb, mint korábban feltételezték, míg gyermekekben prevalenciája ismeretlen. A klinikai gyakorlatban a poszt-traumás hypopituitarismus a legtöbb esetben diagnosztizálatlan, így kezeletlen marad. Ez a tény hozzájárulhat a traumás agysérülés súlyos morbiditásához. Az agysérülés akut fázisában a nem felismert centrális mellékvesekéreg-elégtelenség életet fenyegető hypadreniás krízist okozhat. Ha a reggeli bazális szérumszint kevesebb mint 200 nmol/l, a glükokortikoidpótlást meg kell kezdeni. A részletes endokrin átvizsgálás javasolt időpontja a trauma után egy év. A leggyakoribb krónikus hormoneltérés a súlyos növekedéshormon-hiány. A sporttal összefüggő ismétlődő fejtrauma (boks, kick-box, jégkorong, futball) is előidézhet hypopituitarismust. A kórkép jobb ellátásának előfeltétele az idegsebészek, endokrinológusok, rehabilitációs orvosok és a betegség ellátásában közreműködő más specialisták szoros együttműködése. *Orv. Hetil.*, 2012, 153, 927–933.

Kulcsszavak: traumás agysérülés, hypophysis, hypopituitarismus

Neuroendocrine dysfunctions and their consequences following traumatic brain injury

Posttraumatic hypopituitarism is of major public health importance because it is more prevalent than previously thought. The prevalence of hypopituitarism in children with traumatic brain injury is unknown. Most cases of post-traumatic hypopituitarism remain undiagnosed and untreated in the clinical practice, and it may contribute to the severe morbidity seen in patients with traumatic brain injury. In the acute phase of brain injury, the diagnosis of adrenal insufficiency should not be missed. Determination of morning serum cortisol concentration is mandatory, because adrenal insufficiency can be life threatening. Morning serum cortisol lower than 200 nmol/L strongly suggests adrenal insufficiency. A complete hormonal investigation should be performed after one year of the trauma. Isolated growth hormone deficiency is the most common deficiency after traumatic brain injury. Sports-related chronic repetitive head trauma (because of boxing, kickboxing, football and ice hockey) may also result in hypopituitarism. Close co-operation between neurosurgeons, endocrinologists, rehabilitation physicians and representatives of other disciplines is important to provide better care for these patients. *Orv. Hetil.*, 2012, 153, 927–933.

Keywords: traumatic brain injury, pituitary, hypopituitarism

(Beérkezett: 2012. április 18.; elfogadva: 2012. május 10.)

Rövidítések

ACTH = adrenokortikotrop hormon; ADH = antidiuretikus hormon; BUN = (blood urea nitrogen) szérumszén-tartalom; GH = (growth hormone) növekedési hormon; GSC = (Glasgow Coma Scale) trauma súlyosságának

osztályozása; IGF = (insulin like growth factor) inzulin-szerű növekedési faktor; PET = pozitronemissziós tomográfia; SIADH = (syndrome of inappropriate ADH secretion) Schwartz–Bartter-szindróma, vazopresszintúltermelés; TBI = (traumatic brain injury) traumás agysérülés

A traumás agysérülés (az irodalomban és egyre szélesebb körben a gyakorlatban is elfogadott rövidítéssel TBI = traumatic brain injury) által előidézett hypopituitarismus világszerte fontos, időszerű népegészségügyi, orvosi probléma, amely a lakosság jelentős hányadát érinti [1]. Bár a TBI által előidézett hypopituitarismusról az első publikáció 1918-ban jelent meg, a közelmúltig a TBI-t a hypopituitarismus ritka okának tekintették. Az elmúlt évtized retrospektív és prospektív tanulmányai azonban TBI kapcsán a hypophysisdiszfunkció fokozott prevalenciáját igazolták [2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10]. Egy 1015 TBI-beteget magába foglaló metaanalízis alapján a hypopituitarismus prevalenciája enyhe fokú TBI-ben 16,8%, mérsékelt TBI-ben 10,9% és súlyos TBI-ben 35,3% volt [1].

Újabb, nagyszámú beteg adatait felmérő dolgozatok eredményei azt mutatják, hogy akik hospitalizációra szorulnak fejsérülés után, azoknál az akut és a későbbi hypopituitarismus kialakulásának kockázata jelentős [1, 9, 11]. Kimutatták, hogy azoknál a betegeknél, akik TBI miatt sürgősségi vizsgálatra kerültek, de hospitalizációt nem igényeltek, a hypopituitarismus prevalenciája kisebb volt, mint a hospitalizációra szoruló betegeké [10].

Mindezek alapján a koponyasérülteket sürgősséggel és krónikus szakban ellátó szakmák képviselői számos fontos és jelenleg is megoldatlan kérdéssel, problémával szembesülnek. Mely TBI-betegek kerüljenek endokrin szűrésre? Mi legyen az optimális szűrési stratégia? Mely tesztet vagy kombinált endokrin vizsgálatot alkalmazzuk a TBI után akután és a későbbi hypophysisműködés kiértékelésére? Szükséges-e értékelnünk a hormonhiányok kialakulásának kórtörténetét, azt, hogy a TBI enyhe, mérsékelt vagy súlyos fokú volt-e? Hasznos-e növekedési hormont (GH) pótló kezelés TBI-n átesett betegeken izolált súlyos GH-hiány kialakulása esetén?

A TBI a leggyakoribb halál és rokkantsági ok az iparosodott országokban fiatal felnőttekben, elsősorban a 35 év alatti férfiaknál, de a nők arányszáma is emelkedik [12]. Ezért is valószínű, hogy a fejsérülést követő poszttraumás hypopituitarismus jelentősen hozzájárulhat az észlelt magas fizikai és neuropszichiátriai morbiditáshoz, sőt a TBI mortalitásához is.

A fejlett nyugati országokban a hospitalizációt igénylő TBI éves incidenciája 100–235/100 000 lakos, a sérültek mintegy harmada szorul hospitalizációra [12, 13]. A subarachnoidalis aneurysma incidenciája 6–10/100 000 lakos/év, a két kórkép által előidézett hypopituitarismus incidenciája több mint 30/100 000 lakos évente. Ez az adat számban felülmúlja a hypopituitarismust előidéző jól ismert egyéb okokat. Ezeknek a betegeknél nagy hányada napjainkban is diagnosztizálás nélkül maradhat, így nem részesülnek adekvát hormonpótló kezelésben [1].

Az akut ellátásban jelentkező működészavarok

Az akut fázisban észlelt hypothalamussérülés tüneteinek felismerése és kezelése az aneszteziológia és intenzív terápia jelentős fejezetét képezik, felismerésükben és a tünetek kezelésében a fejlett laboratóriumi diagnosztika és a felhalmozott tapasztalatok eredményeként a klinikai gyakorlatban érzékelhető fejlődés következett be.

A supraoptico-hypophysealis traktus direkt vagy másodlagos sérülése következtében diabetes insipidus alakul ki, amelynek felismerése rendkívül fontos, mivel súlyos fokú ionháztartási zavarhoz vezet, ami jelentősen befolyásolja a beteg túlélési esélyét [2, 12]. Klinikailag polyuria, polydipsia jelentkezik (éber beteg 5–10 liter folyadékot fogyaszt), a vizeletfajsúly 1001–1005 közötti, a vizeletozmolalitás 50–200 mOsm/kg. Folyadékfogyasztásban korlátozott, eszméletlen betegnél a szérum ozmolalitása magas, klinikailag dehidratáció és súlyos hypernatraemia tüneteinek jelentkeznek. A mindennapi gyakorlatban fontos az első ellátás kapcsán tisztázni azoknak a kórképeknek a lehetőségét, amelyek polyuriával, polydipsiával járnak (diabetes mellitus, hyperparathyreosis, hyperaldosteronismus, illetve egyéb, tartós hypokalaemiával járó állapotok, vesebetegségek).

Koponyatrauma következtében nemcsak ADH-hiány jelentkezhet, hanem bizonyos esetekben fokozott ADH-szekréció észlelhető (inappropriate ADH secretion, SIADH). A kórkép lényege, hogy a túlzott mennyiségben jelen levő ADH miatt a vese képtelen a víz exkreciójára. A vízexkreció zavarát az alacsony plazmaozmolalitás és hyponatraemia ellenére fokozott ADH-szekréció okozza. Súlyos esetben eszméletlenséget, epilepsziászerű görcsöket, vérkeringési zavart okozhat. Megállapításának klinikai alapjai a hyponatraemia, a dehidratáció klinikai jeleinek, illetve ödémák hiánya, a magas vizeletfajsúly, a magas vizeletnátriumszint, az alacsony BUN- és alacsony szérumhúgysavszint. A szérum- és vizeletozmolalitás mérése is segítheti a diagnózist. (A csökkent szérumnátrium miatt a szérumozmolalitás csökkent és a vizeletben a fokozott nátriumürítés miatt a vizeletozmolalitás magas.) A gyakorlatban nemritkán a mellékvesekéreg-elégtelenségtől való elkülönítés jelent problémát, az alacsony szérumkortizol-érték mellékvese-elégtelenségre utal. Az SIADH kezelése függ a hyponatraemia súlyosságától és kialakulásának időtartamától (akut vagy krónikus). Krónikusan fennálló (>48 óra), enyhe hyponatraemia esetén – az alapbetegség terápiája mellett – a vízfelvétel megszorítása (nem több mint 800 ml naponta) önmagában is elégséges lehet. Idegrendszeri tünetekkel járó súlyos krónikus hyponatraemia kezelésekor ügyelni kell arra, hogy ne emeljük túl gyorsan a szérumnátriumszintet, mert így elkerülhetjük a demyelinisatiós szindróma kialakulását. (A szérumnátriumszint növekedése ne haladja meg a 0,5 mmol/l/h, illetve a 12 mmol/l/24 óra értéket!) Ehhez rendszerint izotóniás sóoldat infúziója elégséges, hyper-

toniás sóoldat adására ritkán van szükség. Akutan jelentkező (<48 óra) és idegrendszeri tünetekkel járó súlyos hyponatraemiában hypertoniás (3%) sóoldat-infúziót adagolunk kacsdiuretikummal; a szérumszintjének növelése nem lehet gyorsabb, mint 1 mmol/l/h. A hyponatraemia kezelésére jelenleg alkalmazható gyógyszerek (demeclocyclin és a lítium-karbonát gátolják az ADH hatását a vesében) szélesebb körű használatát gátolja a szerek vesetoxikus hatása. A vesetubulusokban az ADH hatását gátló receptorantagonista készítményeket is kifejlesztettek, de ezek hozzáférhetősége hazánkban jelenleg még nehézkes. A kórkép hátterében álló legtöbbször igen súlyos koponyasérülés gyakran önmagában megszabja a rossz prognózist. A 110 mmol/l alatti hyponatraemiát a kiváltó okoktól függetlenül közvetlen életveszélynek kell tekinteni.

A traumás eredetű SIADH majdnem mindig átmeneti. A diabetes insipidus is megszűnik az esetek többségében, de előfordul a kórkép tartós fennállása is, ebben az esetben szubsztitúciós kezelés indokolt dezmozpresszintartalmú orrspray vagy tabletta (Nocutil, Minirin) formájában.

A TBI akut szakában a nem felismert centrális mellékvesekéreg-elégtelenség életet fenyegető adrenalis krízist (hypoglykaemia, hyponatraemia, hypotonia, továbbá gyengeség, hányinger, láz, sokk, testsúlycsökkenés, myopathia, anaemia, eosinophilia) okozhat [1, 14]. Akut kritikus betegségben az ACTH rezerv vizsgálata nem javasolt. Ilyen esetben a reggeli bazális szérumszintet kell meghatározni, és a kiértékelésnél figyelembe kell venni azt, hogy az eredményt több tényező befolyásolhatja (alapterbetegség súlyossága, kísérő betegségek, gyógyszerek). Szeptikus és katabolikus állapotokban a kortizolkötő globulin szintje csökkenhet, ezért aránytalanul alacsony kortizolszintet mérhetünk (ilyen esetekben a biológiailag aktív, szabadkortizol-frakció kevésbé csökken) [1]. A szérumszint elvágási határának jelenleg a 200 nmol/l értéket javasolják, ennél alacsonyabb értéknél a glükokortikoidpótlást meg kell kezdeni [12]. Egyes szerzők azt javasolják, hogy a TBI-t követő hét minden napján történjék szérumszint meghatározás a folyamat pontosabb követése érdekében [12]. Az akut fázisban mért 200–500 nmol/l közötti kortizolértékeknel hypadrenia klinikai gyanúja esetén (hypotonia, hyponatraemia, hypoglykaemia), továbbá szépszis fennállásakor vagy a felépülés elhúzódasakor a glükokortikoidkezelés indikálását mérlegelni kell [1, 12]. A TBI akut fázisában kimutatható kortizolhiány, főként a kevésbé súlyos esetekben, később a betegek mintegy felében normalizálódik. Az idegsebszeknek, traumatológusoknak és a koponyasérültek ellátásában, intenzív terápiájában részt vevő klinikusoknak kötelessége felismerni a korai poszttraumás időszakban a potenciális ACTH-hiány és a következményes mellékvesekéreg-elégtelenség kialakulásának veszélyét. Klinikailag nem egyértelmű hormonális diszfunkció gyanúja esetén az endokrinológus gyakran hatásos segítséget

nyújthat a hormonzavar felismerésében és az optimális terápia megállapításában.

Az akut fázisban kimutatható GH-hiány a betegek kétharmadában később normalizálódik, míg az esetek egyharmadában – elsősorban súlyosabb fokú – GH-hiány tartósan perzisztál [12]. A TBI után egy, illetve három évvel kimutatható leggyakoribb endokrin eltérés a GH-hiány. A GH-szekréció megítélésére a preferált dinamikus teszt továbbra is vita tárgya, azt az endokrinológus megítélésére kell bízni, figyelembe véve a nemzetközi irányelveket. Ha a TBI akut fázisában kivételes esetben mégis indokoltnak tűnik dinamikus teszt elvégzése, az inzulin-hypoglykaemiás vizsgálat kontraindikációja miatt glükagonteszt végezhető [12]. Izolált GH-hiány esetében is szükséges megerősítő dinamikus teszt elvégzése, bár ha a korra vonatkozatható normalizált IGF-I-szint -2 SD alatti, az a súlyos GH-hiány fennállását erősen valószínűsíti. Napjainkban is releváns probléma a megbízható normatív adatok hiányában nemzetközileg validált GH-és IGF-I-assay [15].

A TBI akut fázisában gyakran jelentkező gonadotropinhiány és hyperprolactinaemia a krónikus fázisban általában maradéktalanul normalizálódik. A GH-gonad és pajzsmirigytenyelvek vizsgálata az akut fázisban szükségtelen, mert jelenleg nincs bizonyíték, hogy a hormonok pótlása javítja a kimenetelt [1, 12].

A hypothalamus-hypophysis tájék sérülésének valószínű mechanizmusai:

1. Direkt sérülés, a hypothalamus-hypophysis tengely struktúrájának részleges vagy teljes átszakadása.
2. Fokozott intracranialis nyomás: ödéma, koponyatörés, vérzés által előidézett nyomásfokozódás.
3. Vascularis okok: A hosszú hypophysiserek és a nyél portális kapillárisai sérülésre fokozottan érzékenyek, a hátsó lebenyt ellátó rövid hypophysiserek kevésbé érzékenyek, ezért a hátsólebeny-infarktus kialakulása sokkal ritkább. Az erek vöngálásos sérülése okozhat részleges vagy teljes vérellátási zavart az érintett struktúrákban. A poszttraumás diabetes insipidus oka lehet a hypothalamus vagy hátsó lebeny körül kialakuló ödéma is, amely általában reverzibilis.
4. A paraventricularis és supraopticus hypothalamus-neuronok, a hypophysisnyél vagy a hátsólebeny-axon terminálisainak contusioszerű direkt sérülése.
5. Másodlagos általános inzultusok: anaemia, hypoxia, vasospasmus, hypotonia.

A különböző autopsziás sorozatokban a TBI következtében elhunytaknál a hypothalamus-hypophysis nyél sérülésének előfordulása 26–86%. A mellőlebeny-necrosis gyakoribb, ha a halál a TBI-t követő egy héten belül bekövetkezik [12].

Finomabb képalkotó és neurofiziológiai módszerek gyakoribb alkalmazása, mint az MRI, a funkcionális MRI, a PET (pozitronemissziós tomográfia), az EEG valószínűleg elősegítené a TBI által indukált hypopituitarismus kórlelettanának jobb megértését [16].

Újabb hypophysis- és hypothalamusellenes antitestek megjelenését fedezték fel, ennek elemzése a TBI által indukált hypopituitarismus kórfolyamatának jobb megértéséhez vezethet [17]. Néhány adat genetikus predispozíció lehetőségét is felveti a TBI utáni hypophysisdiszfunkció kifejlődésekor. Ezeknek a tényezőknek a jobb megértéséhez további kutatások szükségesek.

A koponyasérültek akut ellátásában az idegsebészeti, traumatológiai és intenzív terápiás irányelvek mellett bizonyos esetekben az endokrinológus is hozzájárul a pontosabb diagnózis és a hatékonyabb terápia meghatározásához.

Poszttraumás késői hormonális elváltozások

A TBI által előidézett hypopituitarismus prevalenciáját illetően az irodalmi adatok rendkívül ellentmondóak. Egy 931 beteget, 14 vizsgálatot feldolgozó metaanalízisben a biokémiai vizsgálatokat a TBI után ≥ 1 évvel elvégezve a súlyos növekedési hormon-hiány prevalenciája 2–39%, az ACTH-hiány prevalenciája 0–60%, a szekunder hypothyreosis prevalenciája 0–19%, a szekunder hypogonadismus prevalenciája 0–29% volt. A metaanalízisben a prevalencia óriási különbségének okai: eltérő diagnosztikus tesztek alkalmazása, a hypopituitarismus nem egyöntetű diagnosztikus kritériumai, azaz a hypopituitarismus eltérő definíciója [15]. Egy másik metaanalízisben 19 tanulmány 1137 betegének elemzése alapján TBI után a kórfolyamat krónikus fázisában az összesített prevalencia 27,5% volt [1]. Más adatok alapján a prevalencia legalább 25% azok körében, akiket hónapokig vagy évekig obszerváltak a sérülés után [12]. Egy másik metaanalízis alapján, amelyben 14 német és osztrák centrum eredményeit, 825 TBI-beteg adatait dolgozták fel, a TBI krónikus fázisában elvégzett dinamikus tesztek alapján a hypopituitarismus valamelyik formája jelenlétének prevalenciája 70% volt [18]. Az irodalom áttekintése alapján a prevalencia vonatkozásában további eltéréseket okoz a különböző betegkiválasztás, a trauma súlyossága, a hormonkiértékelés ideje és eltérő metodikák alkalmazása.

Több szerző vizsgálta a trauma súlyossága – az osztályozás a Glasgow Coma Scale (GCS) alapján történt – és a hypophysisdiszfunkció közötti összefüggést. Azt találták, hogy jelentős hormonális eltérés a betegek többségénél súlyos fejtrauma után jelentkezett, de enyhe sérülés is okozott hypopituitarismust. Az adatok a civil életben gyakori, általában zárt fejsérülésre vonatkoznak, robbanással vagy fegyver okozta sérüléssel kapcsolatosan nincsenek tapasztalatok.

A kórisme felállításának késlekedéséhez vagy elmaradásához az is hozzájárul, hogy a hypopituitarismus jelei és tünetei lehetnek enyhék és gyakran átfedésben vannak a fejtrauma neurológiai és pszichiátriai következményeivel. A TBI által előidézett hypopituitarismus hozzájárul a TBI súlyos morbiditásához. A TBI által elő-

idézett hormonális eltérések fel nem ismerésének az érintett betegeknél időnként súlyos, esetenként életet fenyegető következményei lehetnek. Az adekvát endokrin kezelés ugyanakkor javítja a felépülést és segít a rehabilitációban.

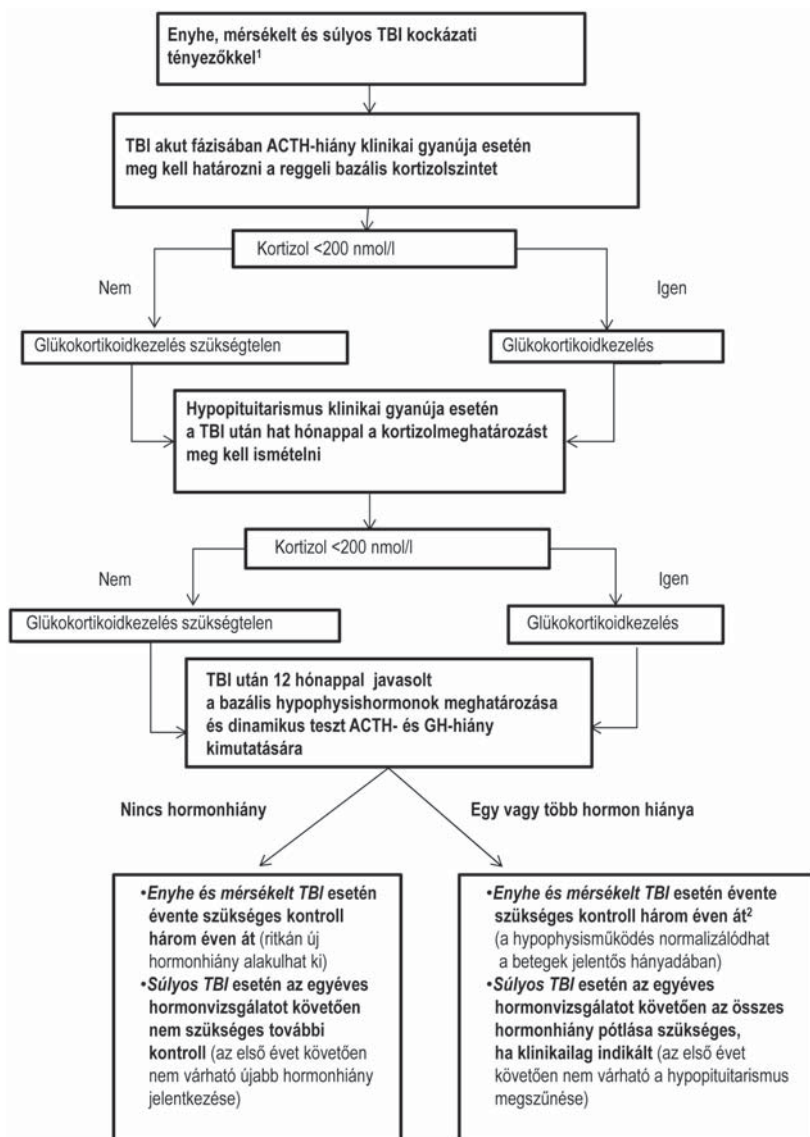
Bár az elmúlt 10 évben egyre több bizonyíték gyűlt össze a hormonhiány kórlelettanáról, a klinikai kórlelettanáról, a kezelés előnyeiről, illetve a kezelés elmaradásának a beteget érintő kockázatairól, a mindennapi gyakorlatban az újabb eredmények nehezebben nyerik el megfelelő helyüket. Gyakran az endokrinológusok is csak kismértékben ismerik a betegséget, vagy egyszerűen szkeptikusak a témát illetően [6, 19]. Hazánkban jelenleg sem a betegek, sem az egészségügyi személyzet, a kutatók, az egészségügy szervezői nem kezelik optimális figyelemmel a problémát.

Fontos, hogy az orvosi köztudatban – beleértve a háziorvosokat, idegsebészeket, neurológusokat – elterjedjen annak ismerete, hogy a hypopituitarismus a TBI lehetséges szövődménye [2, 19, 20]. A kórkép korai felismerése és az adekvát hormonpótlás a klinikai standard része kell, hogy legyen. A felismerést nehezíti, hogy a TBI túlélői gyakran szenvednek számos neurológiai, neuropszichiátriai szövődménytől, ezért a késői endokrin tünetek nehezebben felismerhetők, mert azok kevésbé látványosak. A poszttraumás hypopituitarismus aluldiagnosztizálásának egyik oka az lehet, hogy a hypopituitarismus számos tünetét, egyebek között a gyengeséget, esetenként a neuropszichiátriai és kognitív rendellenességeket a postcommotiós szindróma részjelenségének gondolják, és azt az agyállomány-sérülés következményeként interpretálják [12, 21].

A TBI által indukált hypopituitarismussal közös jellemzői vannak a más okok miatt létrejövő hypopituitarizmussal. Érdekes, hogy a TBI-t követő leggyakoribb tartós hormonhiány az izolált növekedési hormon (GH) hiánya. Tisztázni kell, hogy a diagnosztikus specificitást befolyásolja-e az a gyakorlat, hogy általános diagnosztikus kritériumokat alkalmaznak erre a betegcsoportra, amelynél eleve alacsony a betegség fennállásának valószínűsége.

A TBI által előidézett hypopituitarismus nemcsak izolált koponyasérülteknél alakulhat ki, hanem politraumás betegeknél is, akiknél a végtag-, mellkasi és/vagy hasi sérülés mellé koponyasérülés is társul. Ezekben az esetekben a hypophysisműködés zavara a morbiditást súlyosbító tényezőként jelentkezik, kezeletlen betegeknél fokozódhatnak a meglévő fizikai és neuropszichiátriai szövődmények, lassul a felépülés és kedvezőtlenebb a betegség kimenetele [22, 23, 24, 25].

A poszttraumás komplex hormonpótló kezelés hatásának, illetve a kezelés elmaradásának sok aspektusa még ismeretlen, ezért további elméleti, laboratóriumi diagnosztikai és klinikai kutatás szükséges a probléma teljes feltárásához [25]. Klinikai megfigyelésekből származó adatok alapján a hormonpótlás – elsősorban a GH-pótlás – jótékony hatású ebben a betegcsoportban is, első-



1. ábra Traumás agysérülésen (TBI) átesett betegek javasolt prospektív követéses szűrőstratégiája

GHD = GH-hiány

1. Azok a TBI-betegek, akik *a*) legalább 24 órás hospitalizációra szorulnak, *b*) akiknél a fejtrauma után elvégzett kezdeti CT abnormitást igazol, *c*) akiknél a hypocortisolismus klinikai jelei észlelhetőek, a szűrővizsgálatot a trauma súlyossági fokától függetlenül el kell végezni
2. A hormonpótló kezelés (különösen a GH-pótló kezelés) indikálását a klinikai kontextus figyelembevételével kell felállítani

sorban a cardiovascularis kockázati tényezők csökkentése és néhány biokémiai paraméter vonatkozásában [4, 9, 14]. A legtöbb tapasztalat a súlyos felnőttkori GH-hiány hormonpótlásáról gyűlt össze, amelyek a betegek javuló életminőségéről és a zsírsanyagcsere paramétereinek javulásáról számoltak be [26].

Ismert a klinikai gyakorlatból, hogy TBI kapcsán kialakult GH-hiányban fokozódik a neuropszichiátriai morbiditás és romlanak a kognitív funkciók [12, 24, 27]. Jelenleg sincs azonban elegendő irodalmi adat arról, hogy az adekvát GH-pótló kezelés képes-e javítani a neurokognitív tüneteket, a pszichoszociális problémákat, a munkavégzéssel kapcsolatos aktivitást. Ennek tisztázására szükséges lenne randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatok elvégzése. TBI után a hypophysismű-

ködés biokémiai értékelése költséges, így rutinszerű szűrővizsgálat jelenleg még nem megalapozott, nem javasolható. Figyelembe véve a TBI-n átesett betegek nagyon magas számát, kulcsfontosságú lenne részletes költség/haszon analízisek elvégzése, amelyek támpontot nyújtanának arra, hogy mely TBI-n átesett betegeket vizsgáljuk hypopituitarismus irányába [6]. A szűrővizsgálatok költséghatékonysága miatt fontos lenne olyan megbízható klinikai jelek, laboratóriumi eltérések és más faktorok azonosítása, amelyek megjósolják a hypopituitarismus kialakulását, hogy felesleges hormonvizsgálatokat ne indikáljunk, ha várhatóan nem alakul ki az agyalapi mirigy működészavara a trauma után [1, 6, 7, 22].

A TBI után röviddel észlelt hormonhiány – főként enyhe, mérsékelt sérülés után – nagy hányada javul, rendeződik a későbbiekben. A TBI után három hónappal észlelt panhypopituitarismus tartós fennállása valószínűbb, mint az izolált vagy többszörös hormonhiány perzisztálása, utóbbiak jelentős része 12 hónap után javul vagy normalizálódik. A korai hormonális eltérések nem kapcsolatosak a hosszú távú kimenetellel [14]. Másrészt a TBI után három hónappal a normális hypophysisműködésű személyek 5–6%-ában alakul ki a TBI után egy évvel új hormonhiány, de ritkán évekkal később is előfordulhat újabb endokrin diszfunkció megjelenése vagy a meglévő hiányok rosszabbodása [12]. A TBI-t követő diagnosztikus vizsgálatok időpontját illetően, azaz a TBI-n átesett betegek endokrin szűrés stratégiaja és követése terén az elmúlt években szemléltváltásnak lehettünk tanúi. Valószínűleg a leghatékonyabb rendszer az akut fázisban a reggeli kortizolszint ellenőrzése és az eredmények klinikai kontextusban történő interpretálása. Ha csak klinikailag nem indikált másként, egy komplett bazális és dinamikus vizsgálat elvégzése legkorábban a trauma után egy évvel javasolt (1. ábra) [1, 3, 4, 5, 6, 28, 29].

Speciális figyelmet érdemel a sporttal összefüggő ismétlődő fejtrauma [8, 17, 30]. Az elmúlt években igazolódott egyértelműen, hogy bizonyos sportágakkal, elsősorban a boksszal, továbbá a futballal (fejelés), kick-boxszal és jégkoronggal kapcsolatos ismételt fejtrauma hypopituitarismust, elsősorban izolált GH-hiányt idézhet elő. A hypopituitarismus kialakulásának feltételezett mechanizmusai: hypoxia, hypothalamus direkt traumás sérülése, vérzés okozta kompresszió, ödéma, fokozott intracranialis nyomás, portális érrendszer sérülése. Az érintett személyekben a hypophysis- és hypothalamus-ellenes antitestek kimutatása alapján felvetődött, hogy a patogenezisben autoimmun mechanizmusoknak is szerepe lehet. Mindezek azonban nem bizonyítottak, a sporttal kapcsolatos fejtrauma által előidézett hypophysdiszfunkció oka jelenleg is tisztázatlan [17].

A TBI okozta hypopituitarismus prevalenciája gyermekekben ismeretlen. Lassú növekedés és rendellenes pubertás esetén figyelembe kell venni ennek az etiológiának a lehetőségét is. A kórkép megfelelő ellátásának alapvető feltétele az idegsebész, az endokrinológus és a rehabilitációs orvos közötti szoros együttműködés [31].

Számos, a témával foglalkozó közlemény megjelenése, szimpózium, workshop ellenére szükséges lenne egy hazai interdiszciplináris konszenzuskonferencia megszervezése, amelyen a TBI által előidézett hypopituitarismus kialakulásával, ellátásával kapcsolatos globális irányelveket fogalmaznának meg.

Köszönetnyilvánítás

A közlemény az OTKA (K68660) támogatásával készült.

Irodalom

- [1] Schneider, H. J., Kreitschmann-Andermahr, I., Ghigo, E., et al.: Hypothalamopituitary dysfunction following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systemic review. *JAMA*, 2007, 298, 1429–1438.
- [2] Agha, A., Thornton, E., O’Kelly, P., et al.: Posterior pituitary dysfunction after traumatic brain injury. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004, 89, 5987–5992.
- [3] Aimaretti, G., Ambrosio, M. R., Di Somma, C., et al.: Residual pituitary function after brain injury-induced hypopituitarism: a prospective 12-month study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2005, 90, 6085–6092.
- [4] Casanueva, F. F., Leal-Cerro, A., Koltowska-Haggstrom, M., et al.: Traumatic brain injury as a relevant cause of growth hormone deficiency in adults. A KIMS-based study. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 2005, 86, 463–468.
- [5] Schneider, H. J., Schneider, M., Saller, B., et al.: Prevalence of anterior pituitary insufficiency 3 and 12 months after traumatic brain injury. *Eur. J. Endocrinol.*, 2006, 154, 259–265.
- [6] Corneli, G., Ghigo, E., Aimaretti, G.: Managing patients with hypopituitarism after traumatic brain injury. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.*, 2007, 14, 301–305.
- [7] Behan, L. A., Phillips, J., Thompson, C. J., et al.: Neuroendocrine disorders after traumatic brain injury. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2008, 79, 753–759.
- [8] Tanriverdi, F., Ulutabanca, H., Unlubzarci, K., et al.: Three years prospective investigation of anterior pituitary function after traumatic brain injury: a pilot study. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 2008, 68, 573–579.
- [9] Tanriverdi, F., Unlubzarci, F., Kelestimur, F., et al.: Pituitary functions in subjects with mild traumatic brain injury: a review of literature and proposal of a screening strategy. *Pituitary*, 2010, 13, 146–153.
- [10] Van der Eerden, A. W., Twickler, M. T., Sweep, F. C., et al.: Should anterior pituitary function be tested during follow-up of all patients presenting at the emergency department because of traumatic brain injury? *Eur. J. Endocrinol.*, 2010, 162, 19–28.
- [11] Gasco, V., Prodham, F., Pagano, L., et al.: Hypopituitarism following brain injury: when does it occur and how best to test? *Pituitary*, 2012, 15, 20–24.
- [12] Agha, A., Phillips, J., Thompson, C. J.: Hypopituitarism following traumatic brain injury (TBI). *Br. J. Neurosurg.*, 2007, 21, 210–216.
- [13] Klose, M., Feldt-Rasmussen, U.: Does the type and severity of brain injury predict hypothalamo-pituitary dysfunction? Does post-traumatic hypopituitarism predict worse outcome? *Pituitary*, 2008, 11, 255–261.
- [14] Klose, M., Juul, A., Struck, J., et al.: Acute and long-term pituitary insufficiency in traumatic brain injury: a prospective single-centre study. *Clin. Endocrinol.*, 2007, 67, 598–606.
- [15] Kokshoorn, N. E., Wassenaar, M. J. E., Biermasz, N. R., et al.: Hypopituitarism following traumatic brain injury: prevalence is affected by the use of different dynamic tests and different normal values. *Eur. J. Endocrinol.*, 2010, 162, 11–18.
- [16] Schneider, H. J., Sämann, P. G., Schneider, M., et al.: Pituitary imaging abnormalities in patients with and without hypopituitarism after traumatic brain injury. *J. Endocrinol. Invest.*, 2007, 30, RC9–RC12.
- [17] Tanriverdi, F., De Bellis, A., Battaglia, M., et al.: Investigation of antihypothalamus and antipituitary antibodies in amateur boxers: is chronic repetitive head trauma-induced pituitary dysfunction associated with autoimmunity? *Eur. J. Endocrinol.*, 2010, 162, 861–867.
- [18] Schneider, H. J., Schneider, M., Kreitschmann-Andermahr, I., et al.: Structured assessment of hypopituitarism after traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage in 1242

- patients: the German Interdisciplinary Database. *J. Neurotrauma*, 2011, 28, 1693–1698.
- [19] Ghigo, E., Masel, B., Aimaretti, G., et al.: Consensus guidelines on screening for hypopituitarism following traumatic brain injury. *Brain Inj.*, 2005, 19, 711–724.
- [20] Casanueva, F. F., Ghigo, E., Popovic, V., et al.: Hypopituitarism following traumatic brain injury (TBI): a guideline dialogue. *J. Endocrinol. Invest.*, 2004, 27, 793–795.
- [21] Wachter, D., Gündling, K., Oertel, M. F., et al.: Pituitary insufficiency after traumatic brain injury. *J. Clin. Neurosci.*, 2009, 16, 202–208.
- [22] Kelly, D. F., McArthur, D. L., Levin, H., et al.: Neurobehavioral and quality of life changes associated with growth hormone insufficiency after complicated mild, moderate, or severe traumatic brain injury. *J. Neurotrauma*, 2006, 23, 928–942.
- [23] High, W. M., Briones-Galang, M., Clark, J. A., et al.: Effect of growth hormone replacement therapy on cognition after traumatic brain injury. *J. Neurotrauma*, 2010, 27, 1565–1575.
- [24] Maric, N. P., Doknic, M., Pavlovic, D., et al.: Psychiatric and neuropsychological changes in growth hormone-deficient patients after traumatic brain injury in response to growth hormone therapy. *J. Endocrinol. Invest.*, 2010, 33, 770–775.
- [25] Blair, J. C.: Prevalence, natural history and consequences of posttraumatic hypopituitarism: a case for endocrine surveillance. *Br. J. Neurosurg.*, 2010, 24, 10–17.
- [26] Kreitschmann-Andermahr, I., Hartmann, T., Poll, E., et al.: The German database on hypopituitarism after traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage – description, objectives and design. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 2011, 119, 15–20.
- [27] Pavlovic, D., Pekic, S., Stojanovic, M., et al.: Chronic cognitive sequelae after traumatic brain injury are not related to growth hormone deficiency in adults. *Eur. J. Neurol.*, 2010, 17, 696–702.
- [28] Tanriverdi, F., Agha, A., Aimaretti, G., et al.: Manifesto for the current understanding and management of traumatic brain injury-induced hypopituitarism. *J. Endocrinol. Invest.*, 2011, 34, 541–543.
- [29] Tanriverdi, F., Senyurek, H., Unlubizarci, K., et al.: High risk of hypopituitarism after traumatic brain injury: a prospective investigation of anterior pituitary function in the acute phase and 12 months after trauma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2006, 91, 2105–2111.
- [30] Kelestimur, F., Tanriverdi, E., Atmaca, H., et al.: Boxing as a sport activity associated with isolated GH-deficiency. *J. Endocrinol. Invest.*, 2004, 27, RC28–RC32.
- [31] Casanueva, F. F., Ghigo, E., Polak M., et al.: The importance of investigation of pituitary function in children and adolescents following traumatic brain injury. *J. Endocrinol. Invest.*, 2006, 29, 764–766.

(Góth Miklós dr.,
Budapest, Podmaniczky u. 111., 1062
e-mail: gothmiklos@t-online.hu)

A Szent János Kórház és Észak-budai Egyesített Kórházak Tudományos Bizottsága 2012. június 21-én (csütörtökön) 14 órakor tartja következő tudományos ülését.

Helyszín: Szent János Kórház Auditórium • 1125 Budapest XII., Diósárok 1–3.

Üléselnök: Prof. dr. Jánosi András

Előadások:

- Dr. Surman Adrienn: Szívinfarktus miatt kezelt betegek kórelőzményi adatainak és kórházi prognózisának összehasonlítása az infarktus típusa szerint
- Dr. Kocsi Zsuzsanna: Dipeptiven szerepe a parenterális táplálás felépítésében
- Dr. Nyulási Tibor: Volumenpótlás aktuális kérdései – Kolloid terápia
- Dr. Elek Fruzsina, Dr. Farkas Kitti: PROHIBIT-A CVK behelyezésének nemzetközi protokollja (Gröningeni tanulmányút)
- Dr. Szilágyi Emese: Magyarország stratégiája és akciótérve az egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések és az antibiotikum rezisztencia visszaszorítására
- Dr. Székely Éva: Clostridium difficile fertőzések

A tudományos ülésen a büféről a KAITO Alapítvány gondoskodik.

Minden érdeklődőt szeretettel várunk.