

Traumatisk hjärnskada kan ge hypofyssvikt

Förslag till riktlinjer för utvärdering av hypofysfunktionen

THORD ROSÉN, docent, överläkare, endokrinsektionen, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg
thord.rosen@medic.gu.se

PIA BURMAN, docent, överläkare, endokrinologiska kliniken, Skånes universitetssjukhus, Malmö

PER DAHLQVIST, med dr, specialitäläkare, Medicincentrum, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

PETER DAHM, överläkare, neurointensivavdelningen, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

BRITT EDÉN-ENGSTRÖM, med dr, överläkare, endokrin- och diabetessektionen, Akademiska sjukhuset, Uppsala

BERTIL EKMAN, med dr, överläkare, endokrin- och mag-tarmmedicinska kliniken, Universitetssjukhuset i Linköping

CHARLOTTE HÖYBYE, docent, överläkare, kliniken för endokrinologi, metabolism och diabetes, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

KARL-ERIK JAKOBSSON, docent, överläkare, neurokirurgkliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

LARS-OWE KOSKINEN, docent, överläkare, neurokirurgiska kliniken, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

ANNA TÖLLI, överläkare, rehabiliteringsmedicinska universitetssjukhuset, Danderyds sjukhus, Stockholm

STIG VALDEMARSSON, docent, överläkare, Skånes onkologiska klinik/Lund, Skånes universitetssjukhus, Lund

TRANDUR ULFARSSON, specialitäläkare, neurorehabkliniken, Högsbo sjukhus, Göteborg

Traumatisk hjärnskada (traumatic brain injury, TBI) betraktas som ett globalt folkhälsoproblem. År 2009 sjukhusvårdades i Sverige ca 13 000 individer med intrakraniell skallskada i samband med tex trafikolyckor, fall eller misshandel [1]. På senare år har omhändertagandet med modern neurokirurgisk intensivvård lett till att överlevnaden för dessa patienter ökat markant. Många av patienterna upplever nedsatt livskvalitet i form av exempelvis försämrad motorik, trötthet, minnes- och koncentrationssvårigheter och depression, sk hjärnskadesyndrom, med risk för kronisk arbetsförmåga och sänkt livskvalitet [2, 3].

På senare år har det framkommit att allvarligt skalltrauma även kan medföra risk för skador i hypofys-hypotalamusregionen, med efterföljande hormonella bortfall av varierande grad och omfattning. De symtom som sviktande funktion i hypofysens framlob medför kan i sig vara mycket lik symtomen vid ett hjärnskadesyndrom. Rubbningar i hypofysens baklobsfunktion, som medför störd vätskebalans, är inte heller ovanliga vid akut hjärnskada, likaså hypotalamiska skador.

Partiell hypofyssvikt vid skalltrauma är relativt vanlig; frekvensen varierar i olika studier mellan 10 och 50 procent, medan komplett hypofyssvikt är mer ovanlig [4-6]. Mot bakgrund av detta har ett flertal internationella grupper upprät-

tat riktlinjer för att testa hypofysfunktionen hos patienter efter TBI för att sedan kunna sätta in adekvat hormonell substitutionsterapi och därmed underlätta rehabiliteringen och på sikt förbättra patientens funktion och livskvalitet.

Patogenes till hypofyssvikt vid TBI

Ett flertal mekanismer kan ligga bakom hypofyssvikt vid allvarlig skallskada. Dessa inkluderar primära skador på hypofysen, ruptur av hypofysstälken eller vaskulära skador på bla hypofysens känsliga portvener och sekundära effekter av ökat intrakraniellt tryck, hypotension och hypoxi. Skadliga effekter av oxidativ stress och sk excitotoxicitet, med aktivering av glutaminerg transmission, är också möjliga mekanismer [7]. Postmortemstudier av patienter akut avlidna på grund av skallskada har påvisat hypofyslesioner hos ca 60 procent, särskilt i den posteriora loben och särskilt vid skallbasfrakturer till följd av lateralt våld [8]. Hypofyssvikt kan utvecklas akut, dvs inom några dagar under perioden på neurointensivvårdsavdelning (NIVA), eller uppkomma/diagnostiseras upp till flera månader efter traumat.

Incidens och prevalens av TBI

I USA inträffar en TBI-utlöst skada, främst på grund av trafikolyckor, var 15:e sekund, vilket resulterar i 2 miljoner skadade per år [9]. Av dessa avlider 50 000, och 200 000 får bestående funktionshinder. I dag beräknas 5 miljoner amerikaner leva med skador till följd av TBI. Incidensen av TBI i Europa beräknas till 200-300/100 000 invånare per år med en mortalitet på 12/100 000 per år [10]. I Sverige noteras ca 13 000 TBI-fall per år [1].

Omhändertagande av TBI-patienter

På senare år har omhändertagandet av patienterna förbättrats påtagligt i samband med skapandet av speciella avdelningar för neurointensivvård (NIVA). På NIVA sker kontinuerlig, avancerad övervakning med monitorering av intracerebralt vävnadstryck (ICP), mikrodialys och syrgastension. Via tryckavlastning/likvordränning eller kirurgi finns möjlighet att minska ett för högt intrakraniellt tryck för att upprätthålla adekvat cerebral cirkulation [11]. I dag överlever drygt 90 procent av patienterna det akuta skedet – utan att det skett en ökning av andelen vegetativa fall. Olika behandlingsprinciper används. I Sverige vinner dynamiska modeller, som utgår från fysiologin och som kräver nära samarbete mellan neurokirurger och neuroinriktade intensivvårdsläkare, allt större teräng [12, 13].

Under NIVA-vistelsen noteras inte sällan vätskebalanspro-

■ sammanfattat

Traumatisk hjärnskada (traumatic brain injury, TBI) är en av de vanligaste orsakerna till död och nedsatt funktion hos människor i arbetsför ålder.

Patienter som överlever svåra skallskador utgör en växande patientkategori inom dagens sjukvård.

På senare år har det aktualiserats att allvarligt skalltrauma kan ge skador i hypofys-hypotalamusregionen.

Det är angeläget att dessa

patienter utreds för eventuell hypofyssvikt så att hormonell substitutionsterapi kan inledas om endokrin insufficiens fastställs. Detta kan förhoppningsvis underlätta efterföljande rehabilitering och därmed förbättra prognosen.

Vi presenterar här ett förslag till riktlinjer för utvärdering av hypofysfunktionen hos TBI-patienter. Samtidigt vill vi informera en bredare läsekrets om TBI-begreppet.

blem, såsom temporär eller permanent diabetes insipidus, SIADH (syndrome of inappropriate ADH secretion) på grund av ökad insöndring av antidiuretiskt hormon (ADH) eller «cerebral salt wasting syndrome» med natriures sekundärt till ökad insöndring av natriuretiska peptider. Hypotalamusstörning med påverkan på törst- och temperaturcentra förekommer, liksom infektioner av pneumoni-, meningit- eller sepsisnatur, vilka handläggs på sedvanligt sätt.

Skallskadans svårighetsgrad uppskattas med hjälp av aningen den i Sverige utvecklade Reaction level scale (RLS 85) [14], som är baserad på medvetandegrad, eller Glasgow coma scale (GCS) [15]. En patient med RLS-grad 1–3 är vid medvetande, medan en patient med RLS-grad 4–8 är medvetslös; således ju högre RLS-grad, desto allvarligare skada. GCS är en skala där man graderar summan av ögonrörelse (4–1), motorfunktion (6–1) och verbalitet (5–1) enligt standardiserade kriterier. Antalet poäng i de olika kategorierna adderas för att ge ett mått på hur allvarlig skadan är. Ju högre poäng, desto mindre skada. GCS = 15 är den maximala summan och innebär bevarade funktioner, medan GCS < 9 indikerar svår skallskada. Denna poängsumma är hyggligt kopplad till prognosen.

TBI-grad, GCS och risk för endokrin insufficiens

Generella riskfaktorer för tidig död i samband med TBI är hög ålder, låg initial GCS-poäng, lågt systoliskt blodtryck och högt intrakraniellt tryck. De terapeutiska insatserna på NIVA fokuserar på att reducera det intrakraniella trycket och på att upprätthålla ett tillräckligt cerebralt perfusionsstryck. Övan nämnda riskfaktorer kan möjligen även öka risken för att utveckla hypofyssvikt.

I litteraturen finns dock olika uppfattningar om bla den prognostiska nyttan av initial GCS-poäng visavi endokrin svikt. Hormonella rubbningar i den akuta fasen kan vara svåra att diagnostisera (se nedan). Rutinmässigt, och särskilt i fall med extremt låga GCS-poäng, torde enbart kortisolanalyser behöva utföras under NIVA-perioden så att behandlingskrävande akut binjurebarksvikt inte missas. Serumkortisol bör tas på morgonen (tex kl 08), senast vid utskrivningen från NIVA, men om kliniken antyder kortisolsvikt kan prov behöva tas även tidigare under NIVA-vistelsen. Att beakta är att dessa patienter kan ha en omvänd eller utslätad dygnsrytm och även påverkan på bindarproteiner (tex CBG, kortikosteroidbindande globulin).

Det ter sig i nuläget rimligt att göra en uppföljande allmän hypofysscreening, i första hand för patienter med allvarlig skallskada (GCS < 9). Samtidigt ska man vara medveten om att bestående hypofyssvikt kan uppträda även vid måttlig och lindrig TBI (GCS ≥ 9).

Hormonell påverkan vid akut sjukdom

Studier av hormonella reaktioner i samband med allvarliga sjukdomstillstånd inkluderande trauma har visat en initialt ökad frisättning av tillväxthormon (GH), till följd av fler och större pulser, men samtidigt uppkommer en receptorresistens som snarare medför lägre IGF-1-nivåer [16]. Om det kritiska tillståndet kvarstår efter det akuta skedet följer en allmän nedsättning av GH-funktionen, inkluderande minskad GH-insöndring. I den tyreotropa axeln ses i den akuta fasen reducerad T4–T3-konversion (sk low-T3-syndrom) och där efter även sjunkande T4-nivåer om det allvarliga tillståndet drar ut på tiden.

Vad gäller gonadaxeln föreligger initialt låga halter av testosteron och östrogen och senare även av luteiniserande hormon (LH) och follikelstimulerande hormon (FSH). Detta är

särskilt noterbart 2–3 månader efter traumat då 70–80 procent av patienterna kan ha en laboratoriemässig hypogonadism, som dock spontant restitueras i flertalet fall [17].

Vid akuta, kritiska tillstånd i allmänhet reagerar kroppen initialt med att öka nivåerna av adrenokortikotrop hormon (ACTH) och kortisol. Vid TBI är dock ACTH-höjningen mindre uttalad än vid övriga kritiska tillstånd. I den akuta situationen noteras inte sällan stora variationer i serumkortisol, vilket kan vara uttryck för adaptativa mekanismer eller variationer i bärarproteiner och inte alltid är relaterat till ACTH.

I litteraturen har olika referensgränser använts vid utvärdering av hypofys–binjurebarksaxeln hos TBI-patienter. Medan serumkortisol < 100 nmol/l i den icke-akuta situationen bekräftar binjurebarksinsufficiens och värde > 400 nmol/l talar emot så kan mellanliggande värden kräva dynamisk testning för säker diagnos [18, 19]. Frågan om reell eller partiell kortisolsvikt, som kräver akut substitutionsterapi, uppkommer således ofta och kan stundtals vara svår att besvara.

Sammanfattningsvis är tolkningen av hormonspegeln under NIVA-perioden svår och vattenbalans–elektrolytrubbningar vanliga, samtidigt som det är ytterligt viktigt att en akut uppkommen ACTH-kortisolsvikt inte missas.

Aktuell konsensus om utredning och behandling

Under det senaste decenniet har ett flertal arbeten publicerats om frekvensen av hypofyssvikt utlöst av TBI. Sammantaget noterar dessa studier någon form av hypofyssvikt i 5–50 procent av fallen, med GCS, ålder, kön och BMI som några viktiga riskfaktorer [17, 20–22]. Den enskilt vanligaste hypofyssvikten tycks vara GH-brist, isolerad eller tillsammans med svikt i övriga axlar.

För insulintoleranstest (ITT, insulin tolerance test), som ju normalt är den etablerade metoden (gold standard) för diagnostik av GH-brist, anser många att det föreligger relativ kontraindikation vid hjärnskada, i alla fall i det mer akuta skedet, på grund av risken för att utlösa epileptiska anfall. I stället används ofta GHRH–argininbelastning, som inte medför några risker för patienterna [23]. Övriga hypofysaxlar utvärderas med vedertagna test.

Påvisad etablerad hypofyssvikt substitueras på vanligt sätt: med tyroxin, hydrokortison och könshormoner. Utredning och behandling av GH-brist bör påbörjas först efter det att övriga hypofysaxlar har substituerats adekvat i minst tre månader; detta på grund av att obehandlad brist på tyreoida- och könshormoner kan leda till falskt låg frisättning av GH vid stimuleringsstest och även lägre IGF-1-koncentration.

TBI-centra i Sverige

Sedan några år finns sk TBI-centra på flera universitetsorter i Sverige, där både retrospektiva och prospektiva studier av hypofysfunktionen utförs på TBI-patienter. Diskussioner inom Svenska Hypofysgruppen har utmynnat i ett försök att skapa riktlinjer för utredning av dessa patienter. Syftet är att nå en gemensam strategi för att optimera terapin under både NIVA-perioden och den uppföljande rehabiliteringsperioden.

Förslag till riktlinjer för provtagning

Basal provtagning enligt Fakta 1 föreslås under akutskedet samt vid tidpunkterna 3 och 12 månader hos patienter med svår traumatisk skallskada (RLS > 3; GCS < 9) med möjlighet till lokala variationer, enligt kommentarerna nedan.

Det är generelltt viktigt att beakta eventuell påverkan av medicineringen på hormoninsöndringen, tex antiepileptika på tyreoida- och gonadaxeln [24], dopaminerga substansers hämmande effekt på TSH-sekretionen [25] och opiaterers häm-

■ fakta 1. Provtagning

Akutskedet (NIVA)

S-kortisol (kl 08)
(fritt T4, S-TSH, S-fritt T3)
Urinvolym? Ökad törst?

3 månader

S-kortisol (kl 08)
Synacthentest vid behov
S-fritt T4, S-TSH, S-fritt T3
S-IGF-1

Urinvolym? Ökad törst?

12 månader

S-kortisol (kl 08)
Synacthentest vid behov
S-fritt T4, S-TSH, S-fritt T3
S-IGF-1, S-prolaktin
S-LH, S-FSH
S-testosteron, S-SHBG (män)
S-östradiol (kvinnor)
GHRH-argininbelastning
Urinvolym? Ökad törst?

Kommentarer

- Synacthentest om S-kortisol <400 nmol/l kl (08). Högsta värde normalt >550 nmol/l.
- GHRH-argininbelastning: efter substitution av eventuella övriga hormonbrister
- Urinvolym? Ökad törst? Anamnes om subjektivt stora urinvolymer/nykturi bör föranleda adekvat urinmätning med eventuellt polikliniskt törstprov över natten (om urinvolym >2500 ml).

■ fakta 2. GHRH-argininbelastning

Utförande och tolkning

Injektion GHRH (1 µg/kg kroppsvikt; max 100 µg) iv, därefter arginininfusion (0,5 g/kg kroppsvikt; max 30 g) under 30 minuter.

S-GH prov tas: -15 min, 0, +15 min, +30 min, +45 min, +60 min, +90 min och +120 min.

GH-brist anses föreligga om

GH-max understiger

11,5 µg/l (BMI <25)
8,5 µg/l (BMI 25–30)
4,2 µg/l (BMI >30)

Källa: Cornelli et al [28].

mande inverkan på hypofysens framlob (gonad-, binjure- och GH-axlarna) [26].

Kommentar till provtagning under NIVA-perioden. Akutskedet efter TBI medför en övergående, adaptiv påverkan inom hormonsystemet som är svårtolkad och som troligen inte kräver terapi. Analyser av IGF-1, testosteron-östradiol, LH och FSH har således ingen plats i rutinprovtagningen. Rutinmässigt bör S-kortisolanalyser utföras vid utskrivning från NIVA, men om kliniska tecken på akut ACTH-kortisolsvikt, såsom hyponatremi, hypertermi, hypotension och hypoglykemi, skulle uppstå tidigare under NIVA-vistelsen bör förstas provtagning ske vid dessa tillfällen och behandling sättas in vid påvisad brist.

Notera att ett Synacthentest kan vara normalt under de närmaste veckorna efter en akut uppkommen ACTH-svikt. Det är således endast ett subnormalt högsta värde på S-kortisol (<550 nmol/l) som i detta tidiga skede kan anses vara diagnostiskt pålitligt. I stället för Synacthentest kan förnyad kontroll av S-kortisolvärden göras. Om misstanken om brist inte kunnat avvisas kan sedvanlig kortisonsubstitution ges, och indikationen senare omprövas med ett Synacthentest. Ett basalt S-kortisol >400 nmol/l torde dock med rimlig säkerhet utesluta substitutionskrävande kortisolbrist. Vid tolkningen får hänsyn tas till eventuell samtidig behandling med glukokortikoider.

Uppenbar ADH-brist med övergående eller bestående diabetes insipidus behandlas på sedvanligt sätt med desmopressin. Vid kvarstående lågt fritt T4 och fritt T3 utan låga TSH-



nivåer som tecken på hypotalamus–hypofysskada föreligger, enligt litteraturen, ingen indikation för tyroxinsubstitution i det akuta läget, utan förhållandet föranleder enbart exspektans [27].

Kommentar till provtagning vid 3-månaderskontrollen.

Vid subnormala S-kortisolvärden (<400 nmol/l kl 08) i samband med 3-månaderskontrollen bör Synacthentest genomföras rutinmässigt för att utesluta binjurebarksvikt. Tolkningen av svaret bör vid denna tidpunkt inte innebära några svårigheter, eftersom det akuta tillståndet är passerat. Således ges injektion Synacthen (250 µg alternativt 1 µg iv), med provtagning före och efter 30 och 60 minuter, där normal respons är ett maximalvärde över 550 nmol/l vid någon av tidpunkterna.

Pågående hydrokortisonmedicinering bör sättas ut minst 12 timmar före testet för att undgå medbestämning i analysen av S-kortisol. Testet kan göras vid valfri tid på dagen och är således inte begränsat till morgonen. Analys av gonadaxeln är av mindre värde då patienterna ofta har en övergående, adaptiv gonadsvikt, som inte sällan restitueras spontant senare. Undersökning av GH-axeln med stimuleringstest är inte indicerad eftersom GH-substitution lämpligen inte startas förrän vid 12-månaderskontrollen. IGF-1-analys bör dock utföras, eftersom upprepade låga IGF-1-nivåer under det första året stärker misstanken om GH-brist. Konstaterad svikt i tyreoida- och binjureaxeln ersätts på sedvanligt sätt.

Kommentar till provtagning vid 12-månaderskontrollen.

12-månaderskontrollen uppfattas som det slutgiltiga testet av hypofysfunktionen efter TBI. Studier har visat att det kan ske såväl en utvidgning som en restitution av en initialt konstaterad hypofyssvikt upp till 12 månader efter skalltraumat. Spontan restitution av enskilda hypofysaxlar har dock rapporterats även efter 12 månader, vilket får beaktas i varje enskilt fall.

Utredning av GH-brist påbörjas först efter att övriga hypofysaxlar varit substituerade i minst 3 månader. GHRH–argininbelastning bör då göras vid subnormala IGF-1-nivåer, (som kvarstår efter eventuell substitution med tyreoida och könshormoner), vid svikt i andra hypofysaxlar eftersom detta ökar sannolikheten för samtidig GH-brist samt efter svår TBI (höga RLS- eller låga GCS-poäng). Hos friska individer är GH-

max (högsta värdet) negativt relaterat till patientens BMI [28] (Fakta 2). Uppenbar hormonell svikt bör åtgärdas med substitutionsterapi på sedvanligt sätt, inklusive med GH, såvida inte behandlande läkare bedömer att medicinska eller andra faktorer talar emot behandling med GH.

Substitution av GH-brist kan medföra en positiv effekt på patientens kroppssammansättning (ökad muskelmassa och minskad bukfetma) och livskvalitet. Hittills finns enbart begränsad erfarenhet av effekterna på kognitiva funktioner av GH-substitution efter TBI [29]. Insatt GH-terapi bör utvärderas, eventuellt omprövas, efter viss tid, t ex 6–12 månader, där särskilt behandlingseffekten på livskvalitet, kognitiv funktion och kroppssammansättning studeras.

Det är önskvärt att en struktur/praxis utvecklas på varje sjukhus med vård av skullskadade patienter så att alla avvikande hormonella provsvar kommer ansvarig endokrinolog till kännedom för ställningstagande till åtgärd. Det är erfarenhetsmässigt av stor betydelse att berörda kliniker har ett fungerande system för omhändertagande–remisshantering av patienterna efter NIVA-perioden så att adekvat uppföljning under de första 12 månaderna kan ske. Det ter sig naturligt att den lokala endokrinologisektionen har huvudansvaret för uppföljningen under denna tidsperiod. Fortsatt uppföljning av patienter med konstaterad hypofyssvikt orsakad av traumatisk hjärnskada sker sedan lämpligen i samråd mellan endokrinolog och rehabiliteringsläkare.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Thord Rosén har uppburit föreläsararvode från Pfizer, Novo Nordisk och Bayer Schering Pharma samt forskningsstöd från Pfizer och Länsförsäkringar. Pia Burman har uppburit arvode från Pfizer och Novartis och är medlem i KIMS International Board (Pfizer). Per Dahlqvist har erhållit prövarinitierat forskningsanslag från Pfizer AB. Britt Edén-Engström har uppburit arvode från Pfizer, Novartis, Ipsen, Otsuka och Amgen samt forskningsstöd från Pfizer; är medlem i Svenska KIMS Board (Pfizer). Bertil Ekman är medlem i Svenska KIMS Board (Pfizer). Charlotte Höybye har erhållit föreläsararvode från Pfizer, Novo Nordisk och Otsuka samt forskningsstöd från Ipsen, Pfizer och Novo Nordisk; är medlem i Svenska KIMS Board (Pfizer). Lars-Owe Koskinen har erhållit forskningsstöd från Pfizer. Anna Töllli har erhållit föreläsararvode och forskningsanslag från Pfizer. Stig Valdemarsson är medlem i Nycomeds utbildningsråd (tyreoida).*

REFERENSER

- Socialstyrelsen. Statistikdatabasen. <http://www.socialstyrelsen.se/statistik/statistikdatabas>
- Schneider HJ, Kreitschmann-Andermahr I, Ghigo E, et al. Hypothalamopituitary dysfunction following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systemic review. *JAMA*. 2007;298:1429-38.
- Klose M, Juul A, Struck J, et al. Longterm pituitary insufficiency in traumatic brain injury: a prospective single-centre study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67:598-606.
- Schneider HC, Stalla GK, Buchfelder M. Expert meeting: hypopituitarism after traumatic brain injury and subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochirurgica (Wien)*. 2006;148:449-56.
- Verdicchio M, Berkowicz A, Rosén T. Early pituitary lesions secondary to blunt head trauma: a post-mortem study. Poster ECE. Göteborg; 2005.
- Elf K, Nilsson P, Enblad P. Outcome after traumatic brain injury improved by an organized secondary insult program and standardized neurointensive care. *Critical Care Med*. 2002;30(9):2129-34.
- Grande PO, Asgeirsson B, Nordström CH. Volume-targeted therapy of increased intracranial pressure: The Lund concept unifies surgical and non-surgical treatments. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002;46:929-41.
- Starmark JE, Stålhammar D, Holmgren E. The Reaction level scale (RLS85). Manual and guidelines. *Acta Neurochir (Wien)*. 1988;91(1-2):12-20.
- Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*. 1974;2(7872):81-4.
- Van den Berghe G. Novel insights into the neuroendocrinology of critical illness. *Eur J Endocrinol*. 2000;143:1-13.
- Agha A, Phillips J, O'Keilly P, et al. The natural history of post-traumatic hypopituitarism: implications for assessment and treatment. *Am J Med*. 2005;118 (12):1416-20.
- Grossman AB. The diagnosis and management of central hypoadrenalism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(11):4855-63.
- Kelly DF, Gonzalo IT, Cohan P, et al. Hypopituitarism following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a preliminary report. *J Neurosurg*. 2000;93:743-52.
- Agha A, Thompson CJ. Anterior pituitary dysfunction following traumatic brain injury (TBI). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;64(5):481-8.
- Ghigo E, Almaretto G, Arvar E, et al. Growth hormone-releasing hormone combined with arginine or growth hormone secretagogues for the diagnosis of growth hormone deficiency in adults. *Endocrinology*. 2001;15:29-38.
- Surks MI, Ordene KW, Mann DN, et al. Diphenylhydantoin inhibits thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone in man and rat. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983;56:940-5.
- Gordon MB. Hypopituitarism with chronic use of opioids. *ENDO* 2009. Abstract OR39-4.
- Warner MH, Beckett GJ. Mechanisms behind the non-thyroidal illness syndrome: an update. *J Endocrinol*. 2010;205(1):1-13.
- Corneli G, Di Somma C, Baldelli R, et al. The cut-off limits of the GH response to GH-releasing hormone-arginine test related to body mass index. *Eur J Endocrinol*. 2005;153:257-64.
- High W, Briones-Galang M, Clark J, et al. Effect of growth hormone replacement therapy on cognition after traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2010;27:1565-75.