

외상성 뇌손상 후 발생하는 내분비계 합병증

서울대학교 의과대학 재활의학교실

범재원 · 오병모

Endocrinologic Complications after Traumatic Brain Injury

Jaewon Beom, M.D. and Byung-Mo Oh, M.D., Ph.D.

Department of Rehabilitation Medicine, Seoul National University College of Medicine

The endocrinologic complications such as adrenal insufficiency and hypopituitarism are common after traumatic brain injury (TBI) portending poor rehabilitation outcome. Anterior pituitary dysfunction presents as hypothyroidism, hypogonadism, growth hormone deficiency, adrenal insufficiency and hyperprolactinemia, whereas posterior pituitary dysfunction includes syndrome of inappropriate antidiuretic hormone and central diabetes insipidus. Careful history taking and physical examination are essential to detect these abnormalities early. Laboratory tests such as serum/urine sodium and osmolality, thyroid hormone, testosterone, estradiol, cortisol, prolactin, growth hormone or IGF-1 are also necessary. Screening of endocrinologic functions is recommended especially in patients with moderate or severe TBI, skull base fracture or diffuse axonal injury 3 to 6 months after injury. Further studies are needed to reveal the effect of early correction of endocrinologic abnormality on long-term functional outcome. (*Brain & NeuroRehabilitation* 2012; 5: 52-57)

Key Words: brain injuries, endocrine system diseases, hypopituitarism, rehabilitation

서 론

외상성 뇌손상 후 회복기에 있는 환자들에게서 내분비계 이상을 종종 볼 수 있다. 그러나 언제 어떤 검사를 해야 하는지, 또한 경미한 이상 소견에 대해 어떤 전략을 가지고 접근할 것인지 등의 문제를 두고 결정을 내리는 것이 쉽지 않은 경우가 많다. 이에 본고에서는 외상성 뇌손상 후 발생하는 내분비계 기능 이상의 임상양상, 진단, 치료를 개괄적으로 다루고자 한다. 다만 급성기 기능장애는 다루지 않고 만성적인 기능장애에 초점을 맞춰, 대표적인 임상양상인 뇌하수체 기능저하를 중심으로 논의하고자 한다.

본 론

1) 시상하부 및 뇌하수체의 해부생리학

(1) 시상하부

시상하부는 제3뇌실의 양측 벽과 바닥을 이루고 있으며 그 무게는 4그램에 불과하지만 항상성(homeostasis)을 유지하는 역할을 담당하고 있어 생존에 필수불가결하다.

시상하부의 신경내분비(neuroendocrine) 세포는 신경세포(neuron)로서의 특징과 내분비 세포로서의 특징을 모두 갖고 있다. 소세포(parvocellular system)는 뇌하수체 전엽의 내분비세포에 의해 조절을 받지만, 대세포(magnocellular system)는 뇌하수체 후엽에 직접 신경 종말(terminal)을 두고 있으며 호르몬을 직접 해면동(cavernous sinus)으로 분비한다(Fig. 1).¹ 뇌하수체와 직접 연결되지 않고 시상하부에만 국한된 신경세포 중 일부는 체온조절, 음식 섭취, 수분 섭취, 수면 등의 기능 조절을 담당한다. 또한 대뇌변연계와 연관을 가지면서 공격성이나 기억에 관여하기도 한다.²

(2) 뇌하수체

뇌하수체는 전엽과 후엽으로 나뉜다. 전엽은 대부분의 조절 호르몬을 분비하므로 샘뇌하수체(adenohypophysis)라고 부르며, 후엽은 시상하부와 직접 연결되어 있어 신경 뇌하수체(neurohypophysis)라고 부른다. 각 부분에서 다양한 호르몬을 분비한다(Table 1). 샘뇌하수체는 시상하부에서 축삭이 직접 연결되지 않는다. 시상하부의 핵에서 짧은 결절누두로(tubero-infundibular tract)를 거쳐 상뇌하수체 동맥에 조절호르몬을 분비하는데, 이것이 문맥(portal vessel)을 통해 샘뇌하수체로 전달된다. 신경뇌하수체는 시상하부-뇌하수체로(hypothalamohypophysial tract)를 통해 시상하부와 연결되어 있고, 시상하부의 핵(nuclei)에서 직접 분비된 신경 말단에서 항이뇨호르몬(antidiuretic

교신저자: 오병모, 서울시 종로구 대학로 101
 ☎ 110-744, 서울대학교병원 재활의학과
 Tel: 02-2072-2619, Fax: 02-743-7473
 E-mail: keepwiz@gmail.com

hormone, ADH)과 옥시토신(oxytocin)을 해면정맥동(cavernous sinus)으로 분비한다.^{1,2} 문맥혈관을 통한 정교한 조절, 가느다란 뇌하수체 줄기, 인접해 있는 단단한 골조직 등으로 인해, 시상하부-뇌하수체가 외상에 특별히 취약하게 된다.

2) 역학

(1) 외상 후 뇌하수체기능저하(post-traumatic hypopituitarism)의 유병률

두부 외상 환자에 대한 1960년대 부검 연구들은 뇌하수체 손상의 빈도를 27%에서 82%까지 다양하게 보고하였으며, 시상하부의 손상은 이보다는 드문 것으로 알려졌다.^{3,5} 그러나 외상성 뇌손상 환자에서 흔히 손상되는 눈곽 이마피질(orbitofrontal cortex)과 시상하부 사이에는 매우 풍부한 백질(white matter) 연결이 존재하므로⁶ 육안으로 확인할 수 있는 해부학적 손상이 시상하부나 뇌하수체에

없더라도 기능장애가 발생할 수 있다. 실제로 보고되는 기능 이상의 유병률은 해부학적 이상의 빈도보다 훨씬 흔하다. 유병률을 보고한 논문들이 서로 다른 진단 기준을 적용하고 있어 한 연구의 결과를 일반화하기는 어려우나,⁷ 최근의 보고들을 참고할 때 외상성 뇌손상 후 뇌하수체 기능저하의 유병률은 급성기 환자의 80%, 만성기 환자의 25% 정도에서 존재한다고 볼 수 있다.⁸ 이 중에서 샘뇌하수체 기능저하의 유병률을 요약하였다(Fig. 2).⁸ 뇌하수체 기능저하가 있을 때 모든 축(axes)의 기능이 동등한 정도로 저하되지 않는다는 점은 기억해 둘 만하다. 예를 들어, 외상 후 뇌하수체 기능저하 증례 367예를 검토한 종설에서 생식샘저하증(hypogonadism), 갑상샘저하증(hypothyroidism)은 90% 이상, 부신결절부전(adrenal insufficiency)은 50%, 요붕증(diabetes insipidus)은 30%, 성장호르몬(growth hormone) 결핍은 25%에서 관찰되었다고 보고하였다.⁹

(2) 위험인자

중등도 및 중증의 뇌손상, 미만성 축삭 손상, 두개저 골절 및 고령이 위험인자로 알려져 있다.¹⁰

(3) 자연경과(natural history)

뇌하수체 기능저하의 자연경과를 파악하여야 선별검사의 시기와 약물치료 여부를 합리적으로 결정할 수 있을 것이다. 중등도 이상의 외상성 뇌손상 환자 50명을 전향적으로 추적 관찰한 결과 급성기에 이상이 있었던 호르몬이 6개월 후 정상화되는 경우가 많다는 것이 알려졌다. 특히 생식샘자극호르몬(gonadotropin)은 초기에 저하되는 경우가 많으나, 대다수의 환자가 6개월 후 정상화된다. 또한 초기에는 프로락틴의 분비가 증가되지만 대부분의 환자에서 6개월 후 정상화된다. 그러나 성장호르몬은 2/3에서, 코티솔은 1/2에서만 정상화되는 것으로 보고되었다. 흥미롭게도 초기에는 정상적으로 분비되던 호르몬이 6개월 후에는 분명하게 저하되기도 한다. 이러한 현상은 부신

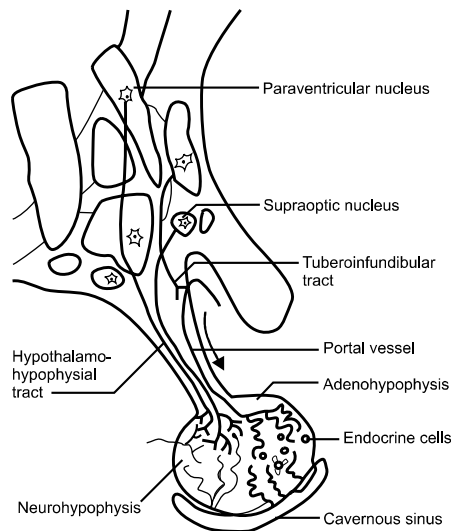


Fig. 1. Hypothalamus and pituitary gland.

Table 1. Hormones Secreted at the Hypothalamus and Pituitary Gland

Hypothalamus	Pituitary gland	
RH or IH	Anterior lobe (adenohypophysis)	Posterior lobe (neurohypophysis)
Corticotropin RH	Adrenocorticotrophic hormone	Antidiuretic hormone (ADH)
Thyrotropin RH	Thyrotropin	Oxytocin
Growth hormone RH	Growth hormone	
Growth hormone IH	Growth hormone	
Prolactin RH	Prolactin	
Prolactin IH	Prolactin	
Gonadotropic hormone RH	Follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone	

RH: Releasing hormone, IH: Inhibiting hormone.

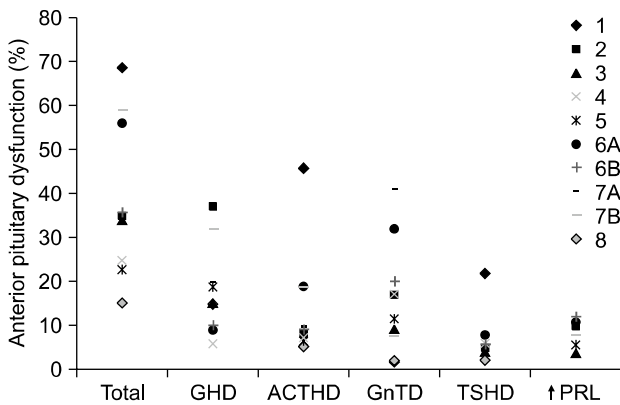


Fig. 2. The prevalence of anterior hypopituitarism in survivors of traumatic brain injury.⁸ 1: Lieberman et al,¹⁶ 2: Aimaretti et al,¹⁷ 3: Popovic et al,¹⁸ 4: Leal-Cerro et al,¹⁹ 5: Aimaretti et al,²⁰ 6A: Schneider et al (3 months after injury),²¹ 6B: Schneider et al (12 months after injury),²¹ 7A: Tanriverdi et al (24 hours after injury),²² 7B: Tanriverdi et al (12 months after injury),²² 8: Klose et al,²³ GHD: Growth hormone deficiency, ACTHD: Adrenocorticotrophic hormone deficiency, GnTD: Gonadotropin deficiency, TSHD: Thyroid-stimulating hormone deficiency, PRL: Prolactin.

결절자극호르몬(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)에서 가장 흔하였다.¹¹ 그러나 6개월 이후에는 뇌하수체 기능저하가 새롭게 발생하는 경우는 드물다. 따라서 뇌손상 후 뇌하수체 기능은 수개월에 걸쳐 변화를 겪는다고 볼 수 있다. 이는 뇌하수체 기능에 대한 정기적인 평가가 중요함을 시사한다.

3) 임상양상

(1) 뇌하수체 전엽(샘뇌하수체) 기능 이상

분비가 저하된 호르몬에 따라 다른 증상을 보인다.

가) 갑상샘기능저하(hypothyroidism): 찬 것을 잘 견디지 못하고(cold intolerance), 변비나 피로감을 호소하기도 한다. 진행되면 몸이 붓고(myxedema) 서맥이 나타난다. 혈액검사에서는 특징적으로 갑상샘 자극호르몬(thyroid stimulating hormone, TSH)이 감소되어 있다.

나) 생식샘기능저하(hypogonadism): 성욕이 감퇴하며, 남성에서는 발기부전이나 고환 위축이 나타날 수 있고, 여성에서는 생리에 이상이 오거나 유방이 위축될 수 있다.

다) 성장호르몬 결핍(Growth hormone deficiency): 소아에서는 성장장애가 나타난다. 성인에서는 피로감을 호소하고 근육량이 감소하며 체간 비만이 발생할 수 있다. 이 외에도 집중력이나 기억력 저하와 같은 인지기능장애를 호소하기도 한다. 소아와 청소년기의 환자에서 특히 흔한 것으로 알려져 있으며 발달과 성장에 중대한 영향을 초래할

수 있으므로 진단이 늦어지지 않도록 주의해야 한다.¹²

라) 부신결절부전(Adrenal insufficiency): 부신결절 부전이 있으면 심한 피로감을 호소하며 체중이 감소하고 기립성 저혈압을 보일 수 있다. 때로는 구역, 구토나 복통과 같은 소화기계 증상을 호소하기도 한다.

마) 프로락틴 과다분비: 프로락틴은 평상시 시상하부에서 억제 호르몬에 의해 샘뇌하수체에서의 생성이 억제되고 있다. 외상성 뇌손상이 있으면 이러한 억제 메커니즘이 손상되면서 프로락틴 생성이 증가하게 된다. 남성에서는 여성형 유방(gynecomastia)이 발생할 수 있고, 젖흐름증(galactorrhea)이 나타나기도 한다. 만성기 외상성 뇌손상 환자의 10% 이상이 고프로락틴혈증을 보인다.¹³

(2) 뇌하수체 후엽(신경뇌하수체) 기능이상

가) 항이뇨호르몬 부적절분비증후군(syndrome of inappropriate antidiuretic hormone, SIADH): 항이뇨호르몬의 과다분비로 인해 혈장 나트륨 농도가 낮아지는데, 125 mEq/L 미만으로 저하되면 증상이 나타난다. 구역, 구토를 호소하며 피로감과 근육경련(cramp)을 나타내기도 한다. 적절히 치료하지 않으면 경련이나 혼수상태에 빠지게 된다.

나) 중추성 요붕증(central diabetes insipidus, CDI): 항이뇨호르몬의 결핍 때문에 나타난다. 요붕증은 손상 후 10일 정도 지나서 나타나는 경우가 많다. 다뇨(polyuria)와 다음(polydipsia)이 주된 증상이지만, 정맥으로 점적주사를 맞고 있는 입원 환자에서는 두드러지지 않는 경우도 많다.

다) 옥시토신 분비 이상: 옥시토신은 여성에서 분만시 자궁수축을 유발하고 수유시에는 모유 분비를 촉진하는 호르몬이다. 편도핵(amygdala) 및 변연계 등 뇌의 일부 영역에 옥시토신 수용체가 분포하며 성적 행동(sexual behavior)에 관여하고 있다.¹⁴ 그러나 뇌하수체에서 해면정맥동으로 분비된 옥시토신은 뇌-혈관 장벽을 통과하지 못하기 때문에 뇌에 미치는 영향은 미미할 것으로 예측할 수 있다. 뇌손상 환자에서 옥시토신 분비 이상의 유병률이나 임상적 중요성에 대해서는 잘 알려져 있지 않다.

(3) 성 조숙증(Precocious puberty)

소아기에 외상성 뇌손상을 입은 환자들에게서 생식샘 기능저하(hypogonadism)가 발생하기도 하지만, 종종 성 조숙증이 발생한다는 보고가 있어 왔다. 원인은 불분명하지만, 시상하부의 활꼴핵(arcuate nucleus)에서 생식샘자극호르몬 분비호르몬(gonadotropin-releasing hormone) 생성을 억제하는 회로의 손상 때문으로 추정하고 있다.

4) 평가

(1) 병력 청취 및 신체 검사

앞서 설명한 임상 양상을 고려하여 철저한 병력 청취와 신체 검사가 필수적이다. 아울러, 현재 복용 중인 약물을 검토해야 한다. 특히 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI) 계통의 항우울제, 항정신병약제, 비스테로이드성 소염진통제 등의 약제는 항이노호르몬 부적절분비증후군(SIADH)을 유발할 수 있음을 기억해야 한다.

(2) 혈액 검사

가) 항이노호르몬 부적절분비증후군 및 중추성 요붕증: 혈장/요 나트륨, 혈장/요 삼투질 농도를 측정하고, 용적체액 상태(volume status)를 평가해야 한다. 저삼투질농도(hypo-osmotic)와 저나트륨혈증이 있으면서, 요 삼투질 농도가 100 mOsm/L를 넘고, 적절한 혈액량(euvolemia)을 보일 때 진단할 수 있다. 이 때 용적체액 상실(volume depletion)이나, 구역질, 부신결절부전, 갑상샘기능저하 등이 없어야 한다.¹⁵

나) 호르몬 검사: 갑상샘 기능검사(T3, free T4, TSH), 남성에서의 아침 testosterone 또는 여성에서의 estradiol 농도, 아침 코티솔 농도, 프로락틴 농도, 성장 호르몬 및 IGF-1를 측정할 수 있다. 성장호르몬 결핍이나 부신결절 부전이 의심되면 자극 검사를 시행할 수 있다.

(3) 선별 검사

외상성 뇌손상 환자의 내분비 이상에 대한 선별검사를 일반화하여 제시하기는 어렵지만, 다음과 같은 원칙에 따라 선별 검사의 종류와 시기를 결정할 수 있을 것이다. 첫째, 중등도 이상의 뇌손상 환자에게 선별검사가 추천된다. 둘째, 위험 인자가 많은 환자에게 선별검사가 추천된다. 즉, 두개저 골절이나 미만성 측삭 손상 환자는 특히 주의하여 검사해야 한다. 셋째, 진단이 늦어질 경우 치명적인

결과가 초래될 수 있는 이상에 대해 우선적으로 검사를 시행한다. 즉, 수상 초기에는 뇌하수체 후엽 기능 이상 중에서는 항이노호르몬 부적절분비증후군 또는 중추성 요붕증의 진단이 늦어져서는 안 된다. 또한 뇌하수체 전엽 호르몬 이상 중에서 진단이 늦어질 경우 생명이 위협할 수 있는 내분비 기능 이상으로는 부신결절부전(adrenal insufficiency)이 있다.

이상과 같은 기준으로 Behan 등⁸은 뇌하수체 전엽 기능에 대한 선별 검사 알고리즘을 제안하였다(Table 2). 이 알고리즘은 특징적으로 수상 후 7일 이내의 급성기에는 코티솔만 평가하도록 추천하고 있다. 성장호르몬, 성샘호르몬, 갑상샘 호르몬 등은 수상 초기에 저하되어 있다고 하더라도 치명적이지 아니며, 호르몬 대체요법의 효과를 뒷받침하는 근거가 부족하다고 보고, 수상 후 3~6개월 사이에 평가할 것을 제시하고 있다. 그러나 이 알고리즘은 내분비내과적 관점에 제한되어 있다는 점을 명심할 필요가 있다. 재활의학적인 관점에서 보면, 수상 초기에 적극적인 호르몬 치료가 환자의 궁극적 기능 수준에 영향을 미칠 가능성도 배제할 수 없으므로 보다 이른 시기에 선별검사를 시행하여 치료를 시작하는 것도 고려할 수 있다고 본다. 물론 이에 대해서는 추후 더 많은 연구를 통해 근거를 확보해야 할 것이다.

5) 치료

(1) 샘뇌하수체 기능저하

호르몬 대체요법의 구체적인 용량과 방법은 본고의 범위를 벗어나므로 생략하고자 한다.

(2) 신경뇌하수체 기능이상

가) 항이노호르몬 부적절분비증후군: 수분 섭취를 일일 500~1,000 ml로 제한하는 것이 치료의 근간이다. 이와 함께, 원인이 될 수 있는 약물을 중단하고 폐렴이나 구역 등이

Table 2. Suggested Algorithm for Assessment of Hypopituitarism in Patients with Moderate or Severe Traumatic Brain Injury

Time after TBI	Assessment	Finding	Treatment
Day 1~7	AM cortisol	Cortisol <200 nmol/L or clinical features of hypocortisolism	Glucocorticoid replacement
		Cortisol >200 nmol/L or no clinical features of hypocortisolism	No glucocorticoid therapy
3~6 months	Adrenal, thyroid + gonadal axes	Abnormal	Treat as appropriate, keep under periodic review for possible recovery
		Normal	
1 year	GH reserve	Hypopituitarism	Keep under periodic review for possible recovery
		No hypopituitarism	

TBI: Traumatic brain injury, GH: Growth hormone.

존재한다면 함께 치료하여야 한다.¹⁵

나) 중추성 요붕증: 항이노호르몬의 유사체(analog)인 1-desamino-8-D-arginine vasopressin (dDAVP)을 투여하는 것이 기본적인 치료이다.

결론

외상성 뇌손상 후에는 뇌하수체 기능 이상이 흔히 발생하며, 시간이 경과함에 따라 그 정도와 양상이 변화된다. 따라서 정기적인 평가가 필요하다. 지금까지 알려진 뇌하수체 기능 이상의 자연경과를 고려하면, 손상 후 3~6개월 후에 포괄적인 평가를 시행하여 치료 여부를 결정하는 것이 합리적이라고 판단된다. 그러나 이보다 더 이른 시기에 내분비 이상을 교정하는 것이 재활치료 후 기능적 결과에 미치는 영향에 대해서는 추후 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

- 1) FitzGerald MJT, Gruener G, Mtui E. *Clinical Neuroanatomy and Neuroscience*. Saunders; 2006
- 2) Standring S, Gray H. *Gray's Anatomy: the Anatomical Basis of Clinical Practice*. 40th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone/Elsevier; 2008
- 3) Kornblum RN, Fisher RS. Pituitary lesions in craniocerebral injuries. *Arch Pathol*. 1969;88:242-248
- 4) Crompton MR, Layton DD. Delayed radionecrosis of the brain following therapeutic x-radiation of the pituitary. *Brain*. 1961;84:85-101
- 5) Ceballos R. Pituitary changes in head trauma (analysis of 102 consecutive cases of head injury). *Ala J Med Sci*. 1966;3:185-198
- 6) L'Vovich AI. Descending pathways of the frontal lobe cortex to nuclei of the hypothalamic mamillary bodies in craniocerebral trauma in humans. *Neurosci Behav Physiol*. 2001;31:371-374
- 7) Kokshoorn NE, Wassenaar MJ, Biermasz NR, Roelfsema F, Smit JW, Romijn JA, Pereira AM. 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
- 8) Behan LA, Phillips J, Thompson CJ, Agha A. Neuroendocrine disorders after traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:753-759
- 9) Benvenia S, Campenni A, Ruggeri RM, Trimarchi F. Clinical review 113: Hypopituitarism secondary to head trauma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:1353-1361
- 10) Schneider M, Schneider HJ, Yassouridis A, Saller B, von Rosen F, Stalla GK. Predictors of anterior pituitary insufficiency after traumatic brain injury. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;68:206-212
- 11) Agha A, Phillips J, O'Kelly P, Tormey W, Thompson CJ. The natural history of post-traumatic hypopituitarism: implications for assessment and treatment. *Am J Med*. 2005;118:1416
- 12) Niederland T, Makovi H, Gál V, Andr  ka B,   brah  m CS, Kov  cs J. Abnormalities of pituitary function after traumatic brain injury in children. *Journal of Neurotrauma*. 2007;24:119-127
- 13) Agha A, Rogers B, Sherlock M, O'Kelly P, Tormey W, Phillips J, Thompson CJ. Anterior pituitary dysfunction in survivors of traumatic brain injury. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:4929-4936
- 14) Bancroft J. The endocrinology of sexual arousal. *J Endocrinol*. 2005;186:411-427
- 15) Sambandam K, Vijayan A. Fluid and Electrolyte Management. In: Cooper DH, Krainik AJ, Lubner SJ, Reno HEL, eds. *The Washington Manual of Medical Therapeutics*. 32nd ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2007:54-101
- 16) Lieberman SA, Oberoi AL, Gilkison CR, Masel BE, Urban RJ. Prevalence of neuroendocrine dysfunction in patients recovering from traumatic brain injury. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:2752-2756
- 17) Aimaretti G, Ambrosio MR, Di Somma C, Fusco A, Cannav   S, Gasperi M, Scaroni C, De Marinis L, Benvenia S, degli Uberti EC, Lombardi G, Mantero F, Martino E, Giordano G, Ghigo E. Traumatic brain injury and subarachnoid haemorrhage are conditions at high risk for hypopituitarism: screening study at 3 months after the brain injury. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;61:320-326
- 18) Popovic V, Pekic S, Pavlovic D, Maric N, Jasovic-Gasic M, Djurovic B, Medic Stojanoska M, Zivkovic V, Stojanovic M, Doknic M, Milic N, Djurovic M, Dieguez C, Casanueva FF. Hypopituitarism as a consequence of traumatic brain injury (TBI) and its possible relation with cognitive disabilities and mental distress. *J Endocrinol Invest*. 2004;27:1048-1054
- 19) Leal-Cerro A, Flores JM, Rincon M, Murillo F, Pujol M, Garcia-Pesquera F, Dieguez C, Casanueva FF. Prevalence of hypopituitarism and growth hormone deficiency in adults long-term after severe traumatic brain injury. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;62:525-532
- 20) Aimaretti G, Ambrosio MR, Di Somma C, Gasperi M, Cannav   S, Scaroni C, Fusco A, Del Monte P, De Menis E, Faustini-Fustini M, Grimaldi F, Logoluso F, Razzore P, Rovere S, Benvenia S, Degli Uberti EC, De Marinis L, Lombardi G, Mantero F, Martino E, Giordano G, Ghigo E. Residual pituitary function after brain injury-induced hypopituitarism: a prospective 12-month study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:6085-6092
- 21) Schneider HJ, Schneider M, Saller B, Petersenn S, Uhr M, Husemann B, von Rosen F, Stalla GK. Prevalence of anterior pituitary insufficiency 3 and 12 months after traumatic brain injury. *Eur J Endocrinol*. 2006;154:259-265
- 22) Tanriverdi F, Senyurek H, Unluhizarci K, Selcuklu A, Casanueva FF, Kelestimur F. 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
23) Klose M, Juul A, Poulsgaard L, Kosteljanetz M, Brennum J,

Feldt-Rasmussen U. Prevalence and predictive factors of post-traumatic hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007; 67:193-201