

Hypofysaire hormoonstoornissen na traumatisch hersenletsel

Is actieve casefinding geïndiceerd?

A.W. van der Eerden, ThB. Twickler, H. Hendricks, T. Beems, A.R. Hermus en P.E. Vos

Tijdens de afgelopen jaren is een aantal publicaties verschenen dat wijst op het voorkomen van disfunctie of beschadiging van hypofysaire hormoonassen na een traumatisch hersenletsel. Het onderzoek hiernaar werd primair geïnitieerd vanuit de endocrinologie toen bleek dat patiënten met hormoonstoornissen als gevolg van onverklaard hypopituitarisme in het verleden vaak een traumatisch (schedel)hersenletsel (THL) hadden doorgemaakt. Vervolgens bleek uit onderzoek, dat gesteund werd door de farmaceutische industrie, dat omgekeerd hypofysebeschadiging na een THL een veel frequenter verschijnsel is dan lang was aangenomen.

Vanuit deze veronderstelling wordt bepleit dat alle THL-patiënten gescreend dienen te worden om een eventuele hormoondeficiëntie aan te tonen en direct te kunnen behandelen. Onbehandelde stoornissen van hypofysaire hormoonassen kunnen potentieel letaal zijn, zoals bij een secundaire bijnierinsufficiëntie. Tevens kunnen verstoringen in de hypofysaire hormoonhuishouding het functionele herstel mogelijk negatief beïnvloeden.

In dit artikel worden de thans beschikbare onderzoeken (veelal cross-sectionele studies) betreffende hormoonstoornissen na THL kritisch geëvalueerd. Het lijkt dat de incidentie nogal overschat wordt en dat de oorzaak-gevolgrelatie ook nog allerminst duidelijk is. Vanuit dit perspectief wordt getracht tot een pragmatische benadering te komen voor screening, diagnostiek en behandeling van hormoonstoornissen na een THL.

(Tijdschr Neurol Neurochir 2008;109:3-12)

Inleiding

Traumatisch schedelhersenletsel (THL) is een van de meest voorkomende neurologische aandoeningen.¹ In Europa bedraagt het geaggregeerde incidentiecijfer (gecombineerde ziekenhuisopname en mortaliteit) 235 per 100.000 per jaar.² THL wordt gedefinieerd als iedere geweldsinwerking op het hoofd die gepaard gaat met acceleratie-, deceleratie- en/of rotatiekrachten (10^e revisie van de 'International Classification of Diseases and Related Health Problems' (ICD-10) classificatiecodes S00-S09). Bij het overgrote deel

van een THL is er sprake van een relatief licht trauma capitis zonder hersenletsel (GCS van 15, geen bewustzijnsverlies, geen posttraumatische amnesie) of licht hersenletsel (bewustzijnsverlies korter dan 15 minuten, posttraumatische amnesie meestal korter dan 1 uur). In 10-15% is er sprake van middelzwaar (gedefinieerd als een GCS bij opname in het ziekenhuis van 9-12) of ernstig hersenletsel (gedefinieerd als GCS bij opname van ≤ 8).

THL is niet aan een bepaalde leeftijdscategorie gebonden. De hoogste incidentie wordt gezien in de

Auteurs: mw. drs. A.W. van der Eerden en dhr. dr. P.E. Vos, afdeling Neurologie, dhr. dr. H. Hendricks, afdeling Revalidatiegeneeskunde, dhr. drs. T. Beems, afdeling Neurochirurgie, dhr. prof. dr. A.R. Hermus, afdeling Endocrinologie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen, en dhr. dr. ThB. Twickler, afdeling Vasculaire Geneeskunde, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.

Correspondentie graag richten aan dhr. dr. P.E. Vos, neuroloog, afdeling Neurologie (Hp 935), Universitair Medisch Centrum St Radboud, postbus 9101, 6500 HB Nijmegen, tel: +31 (0)24 361 88 60, e-mailadres: p.vos@neuro.umcn.nl

Belangenconflict: dhr. dr. ThB. Twickler en dhr. dr. P.E. Vos hebben een onderzoeksbeurs ontvangen van NovoNordisk BV ter gelegenheid van de start van een onderzoek naar de prevalentie van hormoonstoornissen in een ongeselecteerd cohort patiënten met traumatisch hersenletsel. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Ontvangen 23 juli 2007, geaccepteerd 26 november 2007.

groep mannen in de leeftijd 15-24 jaar. Recente onderzoeken laten een stijging zien van de gemiddelde leeftijd en een relatieve toename van de incidentie in oudere leeftijdsgroepen.

THL vormt een omvangrijk probleem voor de volksgezondheid en gaat gepaard met hoge directe medische kosten (kosten voor ambulancevervoer, ziekenhuisopname, polikliniekbezoek, revalidatie, fysiotherapie, geneesmiddelen, huisartsenhulp, thuis- en verpleeghuiszorg), indirecte kosten door afname van arbeidsproductiviteit, en kosten door gezondheidsbeperkingen en een verminderde kwaliteit van leven.

Een deel van de patiënten houdt gedurende lange tijd persisterende klachten. Deze klachten kunnen variëren van moeheid, aandachts- en concentratiestoornissen tot depressiviteit. De klachten hinderen patiënten bij hun dagelijkse activiteiten, wat weer een verlies van kwaliteit van leven betekent. De klachten kunnen niet altijd vanuit een pathofysiologisch mechanisme (lees structurele afwijkingen) verklaard worden, waardoor gezocht is naar andere oorzaken. Zo hebben onderzoeken bij patiënten na een THL laten zien dat hormoonstoornissen vaker voorkomen bij deze groep patiënten dan bij gezonde controles. Dit zou kunnen betekenen dat de gerapporteerde lage kwaliteit van leven niet alleen verklaard wordt door het hersenletsel, maar deels ook door een (eenvoudig te vervangen) hormonale insufficiëntie. Het feit dat klachten door hypofyse-uitval gelijkenis kunnen vertonen met de posttraumatische klachten is de reden dat er onderzoek is verricht naar het optreden van hormoonstoornissen na een THL. Hierbij stond de vraag centraal of hormoonstoornissen bij THL-patiënten dermate prevalent en ernstig zijn dat actieve casefinding noodzakelijk is.

In deze bijdrage wordt een overzicht gegeven van de meest actuele studieresultaten en wordt getracht enkele aanwijzingen te geven voor de praktijk.

Late klachten en symptomen na traumatisch hersenletsel

Na een licht THL

Veel patiënten met een licht THL hebben in de eerste maanden na het trauma last van posttraumatische klachten, zoals hoofdpijn, duizeligheid, overgevoeligheid voor licht en geluid, verminderde aandacht en concentratie, geheugenstoornissen en moeheid. Een deel van deze patiënten vertoont bij neuropsychologisch onderzoek objectieve stoornissen in executieve, geheugen- en aandachtsfuncties.

De meeste patiënten herstellen functioneel volledig. Bijna 1 op de 3 patiënten ontwikkelt echter één of

meer chronische posttraumatische klachten (zelden echter in het kader van het postcommotioneel syndroom).³ Het optreden van klachten vertoont geen duidelijke relatie met de aanwezigheid van traumatische (intra)craniële afwijkingen, zoals schedelfractuur, subdurale bloeding, epidurale bloeding, contusiehaard of traumatische subarachnoïdale bloeding.

Na een ernstig THL

Patiënten met een ernstig THL laten een geheel ander beeld zien. In de eerste dagen tot weken na het trauma overlijdt 30-40%. Van de patiënten die het ongeval overleven, vertoont 37% op de lange termijn functionele beperkingen en invaliditeit (gedefinieerd als de noodzaak voor hulp van een andere persoon tijdens algemeen dagelijkse fysieke of cognitieve activiteiten 1 jaar na het trauma).⁴ De neurologische verschijnselen bestaan vooral uit motorische uitval, visuospatiële problematiek en cognitieve stoornissen. Op neuropsychiatrisch vlak zijn er vaak ernstige gedragsstoornissen (onder andere frontalekwabsyndroom en apathie). De meeste klachten en symptomen die optreden na een ernstig THL zijn goed te verklaren vanuit de structurele hersenbeschadigingen.

Follow-up

Nederlandse en internationale richtlijnen adviseren poliklinische follow-up van patiënten met een licht THL op indicatie (met name die patiënten die een verhoogd risico hebben op posttraumatische klachten) en van alle patiënten met een middelzwaar en ernstig THL.^{5,6} De duur en frequentie van de follow-up zijn afhankelijk van de ernst van het initiële letsel, de (aanwezigheid van) klachten, cognitieve en/of motorische functiestoornissen, de aanwezigheid van comorbiditeit (bijvoorbeeld bij multitraumapatiënten) en het bestaan van structurele hersenafwijkingen.

Overeenkomst endocriene stoornissen met posttraumatische klachten

In de afgelopen jaren is door middel van bewustwordingsprogramma's (minisymposia en satellietbijeenkomsten als onderdeel van internationale congressen) en via wetenschappelijke literatuur naar voren gebracht dat endocriene stoornissen ten gevolge van hypofysebeschadiging verantwoordelijk zouden kunnen zijn voor een deel van de klachten die kunnen optreden na een THL. Deze discussie, mede door de producenten van groeihormonen aangeslingerd en onderhouden, heeft geleid tot dure en arbeidsintensieve screeningsprogramma's naar endocriene stoornissen van met

Tabel 1. Klachten/symptomen door hypofyse-uitval: overeenkomst met posttraumatische klachten/symptomen.

Klachten die ook na een THL kunnen voorkomen	Klachten die ongewoon zijn voor een THL ('red flag')	Deficiëntie
moeheid concentratie-/aandachtsstoornissen depressieve klachten duizeligheid misselijkheid	braken anorexie bleke huid gewichtsverlies collaps/hypotensie/shock koorts	ACTH
moeheid bradyfrenie depressieve klachten	koude-intolerantie droge huid haaruitval heesheid obstipatie	TSH
depressieve klachten afname kwaliteit van leven aandachts-/geheugenstoornissen	zwakte afname spiermassa centrale adipositas	GH
	libido-/potentiestoornissen infertiliteit oligo-/amenorrhoe	gonadotrope
	polyurie polydipsie	ADH

THL=traumatisch (schedel)hersensletsel, ACTH=adrenocorticotroop hormoon, TSH=thyroïdstimulerend hormoon, GH=groeihormoon, en ADH=anti-diuretisch hormoon.

name groeihormoondeficiëntie. Het nut hiervan is momenteel onderwerp van discussie.

Screening wordt door sommigen aanbevolen bij alle patiënten met een middelzwaar en ernstig THL, maar ook op indicatie bij patiënten met een licht THL en aanhoudende posttraumatische klachten.^{7,8} Als argument voor deze screening worden meestal 3 redenen naar voren gebracht. 1. Er is een pathobiologische rationale voor hypofysebeschadiging door hersensletsel. De hypothalame-hypofysaire as is kwetsbaar voor de directe mechanische krachten die kunnen inwerken op de hypofysesteel en tot avulsie van de hypofysaire vasculatuur kunnen leiden. Daarnaast is de hypofysedoorbloeding ook kwetsbaar voor indirecte insufficiënte vascularisatie van toevoerende bloedvaten, die kan optreden tijdens secundaire complicaties na een THL. 2. De zogenoemde posttraumatische klachten (althoewel weinig specifiek) vertonen overlap met de eveneens weinig specifieke klachten die een

gevolg kunnen zijn van hypofysedisfunctie; met name die van een groeihormoontekort (zie *Tabel 1*). Hierdoor kan een groeihormoontekort miskend worden. Hetzelfde geldt voor andere hypofysaire deficiënties, maar deze zijn minder frequent aanwezig. 3. Er is dus een ratio om hypofysedisfuncties op te sporen en te behandelen, mede omdat miskende hypofysefunctiestoornissen ernstige consequenties kunnen hebben -secundaire bijnieruitval (hypocortisolisme) of een adisoncrisis kan bijvoorbeeld resulteren in acute dood - en de kwaliteit van leven nadelig beïnvloeden.

Epidemiologie: hypofyse-uitval na THL

De laatste jaren zijn verschillende studies gepubliceerd die wijzen op een significant verhoogd aantal hypofysaire insufficiënties na een THL (zie *Tabel 2*, pagina 7, voor studies die verricht zijn in de meer chronische fase). Opvallend is dat het vaak gaat om relatief kleine

(n=20-170) sterk geselecteerde cohorten. De patiëntselectie vond plaats op verschillende locaties, bijvoorbeeld de intensive care, de neurochirurgische afdeling of een revalidatieafdeling. Daarnaast werden letselkenmerken, zoals de ernst van het trauma, niet altijd scherp gedefinieerd en bleek er een grote variabiliteit in het screeningsmoment binnen en tussen de studies te bestaan. De prevalentie van afwijkingen in één of meerdere hormonale assen bedraagt volgens de studies in de meer chronische fase 20-70% (zie *Tabel 2*).⁹⁻¹⁷ Verschillende studies, die verricht zijn in de acute en meer chronische fase sinds het trauma, worden hier in meer detail beschreven.

De acute fase tot 1 jaar

In een cohort van 44 patiënten met een middelzwaar tot ernstig THL, leeftijd 16-80 jaar werd 6-9 maanden na het trauma bij 1 patiënt (2%) een complete groeihormoondeficiëntie aangetroffen terwijl 7 (16%) patiënten een partiële groeihormoondeficiëntie hadden. Hierbij dient opgemerkt te worden dat in de meeste Westerse landen enkel een absolute groeihormoondeficiëntie een indicatie is voor groeihormoonsubstitutie. De patiënten met een groeihormoondeficiëntie/-insufficiëntie hadden een slechtere kwaliteit van leven (gemeten met de 'SF-36 health survey') door beperkingen in de domeinen van fysiek functioneren, vermoeidheid, emoties, pijn en algemeen functioneren.¹⁸

In een andere studie met 50 geïncludeerde patiënten in de leeftijd van 15-65 jaar, met een postresuscitatie en presedatie GCS van 3-13 werd in de acute fase bij 9 patiënten (18%) een groeihormoondeficiëntie gevonden. Zes maanden na het ongeval waren 5 patiënten hersteld en werd 1 nieuwe groeihormoondeficiëntie ontdekt. Na 1 jaar hadden 5 patiënten (10%) een groeihormoondeficiëntie.¹⁹ Deze getallen kunnen een overschatting geven van het probleem door de selectiebias. In deze studie werd 50% van de patiënten geopereerd in verband met een ruimtinnemend letsel, terwijl in ongeselecteerde cohorten het percentage patiënten dat geopereerd wordt tussen de 20-35% ligt.

In een ziekenhuis cohortstudie met daarin 78 patiënten met een licht, middelzwaar of ernstig THL werd na 3 maanden bij 56% van de patiënten een hormoonstoornis gevonden in ten minste 1 van de hypofysaire assen en na 12 maanden bij 36% van de patiënten.²⁰

Deze studies die alle in het eerste jaar posttrauma werden verricht, laten dus geen consistente prevalentiecijfers van hormoonstoornissen zien. Wellicht

wordt dit veroorzaakt door selectie van patiënten en het ontbreken van een eenduidige definitie van hormoonstoornissen. Verder valt op dat na verloop van tijd hormoonstoornissen spontaan weer kunnen verdwijnen, maar dat ook omgekeerd in het eerste jaar nieuwe hormoonstoornissen kunnen ontstaan. Een verklaring hiervoor is niet eenvoudig te geven.

De chronische fase

De verschillende cross-sectionele onderzoeken die verricht zijn in een meer chronische fase laten ook sterk wisselende prevalentiecijfers zien (zie *Tabel 2*). Wat opvalt in deze observaties is de reciproque relatie tussen het aantal geïncludeerde patiënten en het gerapporteerde percentage hypofysaire hormoonstoornissen. Selectiebias speelt hierbij een belangrijke rol. Bij prevalentiestudies is de noemer (het cohort waaruit de onderzoekspopulatie afkomstig is) ten minste zo belangrijk als de teller. Zoals uit *Tabel 2* blijkt, is uit de cross-sectionele studies vaak niet bekend uit welk cohort (de noemer) de patiënten afkomstig zijn. Het percentage hormonale stoornissen wordt hierdoor vooral op de teller (het aantal geselecteerde patiënten uit het oorspronkelijk cohort dat deelneemt aan het onderzoek) gebaseerd en valt daardoor altijd hoger uit. De gepubliceerde cijfers over het voorkomen van endocriene stoornissen ten gevolge van hypofyse-uitval na een THL dienen daarom niet klakkeloos te worden overgenomen. Vanwege selectie- en publicatiebias overschatten deze cijfers wellicht de werkelijke omvang van het probleem.

In onze evaluatie van een ongeselecteerd cohort, lijkt dit op basis van voorlopige nog niet gepubliceerde resultaten inderdaad het geval te zijn. Hierdoor lijkt de opmerking gerechtvaardigd dat naar alle waarschijnlijkheid in de praktijk de prevalentie in ongeselecteerde cohorten lager ligt dan gepubliceerde resultaten doen vermoeden. Op grond van de beschikbare gegevens is het thans echter niet mogelijk routinematige screening als niet-zinvol te beschouwen. Nader onderzoek in deze is absoluut gewenst.

Pathofysiologie: hoe kan hypofyse-uitval na trauma ontstaan?

De hypofyse wordt gevasculariseerd door takken van de a. carotis interna. De anterieure (adeno)hypofyse die de hormonen groeihormoon, luteïniserend hormoon (LH)/follikelstimulerend hormoon (FSH), adrenocorticotroop hormoon (ACTH), thyroïdstimulerend hormoon (TSH) en prolactine maakt, ontvangt bloed met hormoonafgiftestimulerende stoffen via een capillair netwerk vanuit de eminentia medialis

Tabel 2. Prevalentie van hypofysestoornissen na een traumatisch (schedel)hersensletsel in enkele cross-sectionele studies.

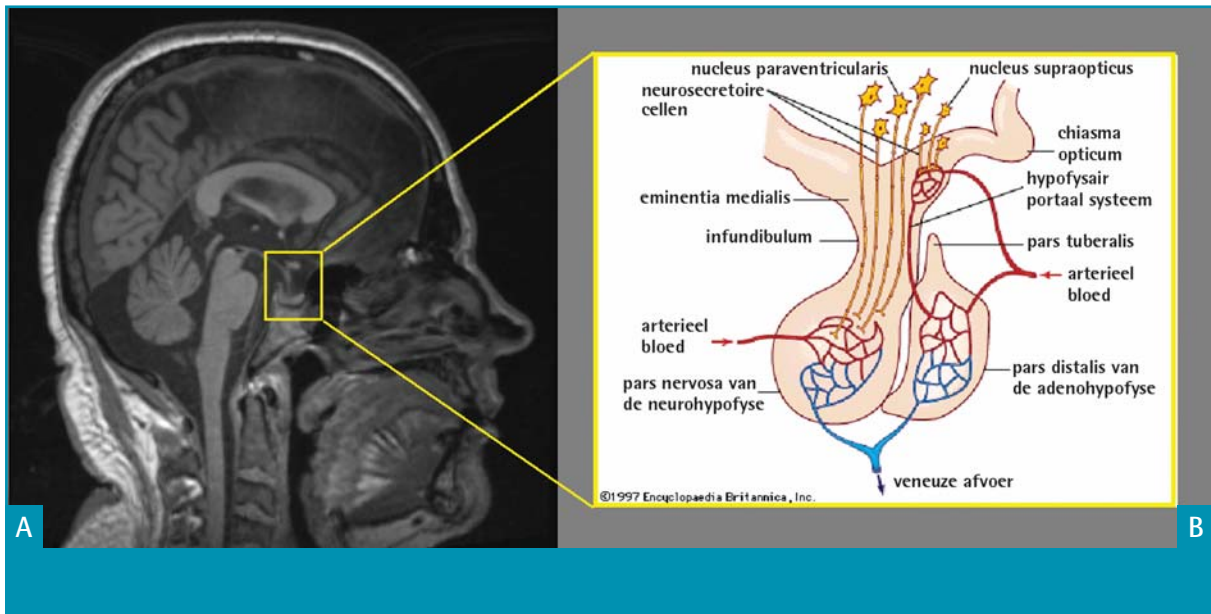
Studie	Inclusiecriteria	Leeftijd	Tijd sinds trauma	n/N	GH (%)	LH/FSH (%)	ACTH (%)	TSH (%)	Ten minste 1 hormoon (%)
Kelly ⁹	gesloten en penetrerend, GCS 3-12 en GCS 13-15 (met CT-afwijkingen)	18-60	5-178 m	22/?	18,2	22,2	4,5	4,5	36,4
Tanriverdi ¹⁰	IC, 59,6% licht, 15,4% middelzwaar, 25% ernstig THL	17-65	12 m	52/?	32,7	7,7	19,2	5,8	50
Lieberman ¹¹	revalidatiekliniek	18-58	1 m-23 j	70/?	14,6	1,7	7,1	21,7	68,6
Herrmann ¹²	revalidatiekliniek, ernstig THL (GCS≤8)	18-65	22±10 m	76/?	8	17	3	2	24
Bondanelli ¹³	GCS 3-15	20-87	1-5 j	50/120	8	14	0	10	54
Aimaretti ¹⁴	55% licht, 24% matig, 21% ernstig THL, multicentrum	37,1±1,8	3 m	100/?	21	17	8	5	35
Agha ¹⁵	middelzwaar/ernstig THL	15-65	6-36 m	102/?	11	12	13	1	28
Leal-Cerro ¹⁶	ernstig (GCS≤8) THL		0-5 j	99/170	6	17	6	6	24,7
Schneider ¹⁷	revalidatieafdeling	18-65	12 m	70/?	7	14	6	2	25

n/N=aantal hormonaalgeëvalueerde patiënten per onderzocht cohort, GH=groeihormoon, LH=luteïniserend hormoon, FSH=follikelstimulerend hormoon, ACTH=adrenocorticotroop hormoon, TSH=thyroïdstimulerend hormoon, THL=traumatisch (schedel)hersensletsel, m=maanden, en j=jaar.

van de hypothalamus via de lange en korte portale vaten in de hypofysesteel (zie *Figuur 1*, pagina 8). De hypofyse die gelegen is in de sella turcica (Turks zadel) onder het diaphragma sellae, maar via het infundibulum verankerd is aan de hypothalamus, is kwetsbaar.

Door een fractuur in de schedelbasis en/of de energie van het acceleratie-deceleratietrauma kan direct mechanische schade aan de hypofyse (steel) ontstaan. Secundair kan ook hypofysaire schade optreden ten gevolge van ischemische veranderingen als de bloedvoorziening naar de hypofyse gecompromiteerd raakt, bijvoorbeeld door verhoogde intracranieële druk (hersenoedeem) of door afknikken van bloed-

vaten ten gevolge van herniatie, dissectie, vasospasme of systemische oorzaken, zoals hypotensie, hypoxie en ernstige anemie. Vooral de celkernen die gelokaliseerd zijn in de perifere zone van de adeno-hypofysekwab zijn extra kwetsbaar voor ischemie. In dierexperimenteel-onderzoek en bij post mortem onderzoek van patiënten na een THL wordt dan ook een histopathologisch beeld gevonden dat lijkt op het beeld van perifere hypofysaire ischemie. De waaier aan uitval van afzonderlijke hormoonassen is niet eenduidig. Waarschijnlijk spelen meer factoren dan alleen de mechanische en vasculaire een rol, bijvoorbeeld stress, reactie op doorgemaakt ernstig trauma, medicatie, et cetera.



Figuur 1. A. Mid-sagittale MRI MPRAGE-opname van de hersenen. B. Vasculaire en neuronale verbindingen tussen de hypothalamus en de hypofyse. Dit figuur is met toestemming van Encyclopaedia Britannica, Inc., copyright 1997, gebruikt.

Kliniek: klachten geassocieerd met hypofysaire disfunctie

Het klachtenpatroon na hypofyse-uitval is afhankelijk van het deficiënte hormoon. Deze kan bijvoorbeeld bestaan uit spierzwakte, moeheid, anorexie, verminderde concentratie, depressie, infertiliteit, libidoverlies, impotentie, gewichtsverlies, gewichtstoename, droge huid, haaruitval, heesheid en koude intolerantie. Tabel 1 op pagina 5 geeft een overzicht van de mogelijke klachten per deficiënte hormoonas.

Diagnostiek: hoe kunnen hormoonstoornissen worden aangetoond?

Het aantonen van een deficiënte hypofysewerking is niet eenvoudig. De endocrinologische anamnese en het lichamelijk onderzoek hebben een beperkte sensitiviteit en specificiteit en geven daarom weinig richting aan de klinische beslissing om specifieke assen aanvullend biochemisch te testen. Ernstige verstoringen zijn aan te tonen met een gerichte en gestandaardiseerde evaluatie van hormoonspiegels. Het merendeel van de hypofysedeficiënties toont zich echter mild. Een eenmalige screening is dan ook meestal niet afdoende voor een definitieve diagnose.

Een evaluatie van de hypofysefunctie in een gestandaardiseerd programma (9.00 uur 's ochtends en nuchter) moet ook plaatsvinden om versturende factoren bij de interpretatie te beperken (zoals de invloed van diurnale ritmes, methodologische be-

perkingen bij afname en verwerking van het bloedmonster, en verstoring van hormoonpiegels bij comorbiditeit/gelijktijdig medicijngebruik).

Als na deze eerste stap een mogelijke deficiëntie wordt vermoed, is vaak een aanvulling nodig en zal de hypofyse geprovoceerd worden door middel van specifieke stimulatietests. Indien er geen contra-indicaties zijn, zoals een verhoogd risico op epileptische insuluten of ischemische hart- en vaatziekten, kunnen de adrenale en de somatotrope as getest worden met de insulinetolerantietest (ITT). Gezien de infrastructuur van dergelijke stimulatietests en de interpretatie van de resultaten zal het aantonen of uitsluiten van een hypofysedisfunctie moeten plaatsvinden in samenwerking met de internist-endocrinoloog.

In Tabel 3 wordt voor de afzonderlijke hypofyseassen de aanbevolen diagnostische test genoemd. Van wezenlijk belang voor de interpretatie zijn de normaalwaarden. Deze kunnen per laboratorium sterk verschillen aangezien deze samenhangen met de gebruikte meetmethodiek en in sterke mate afhankelijk van de condities waaronder de bloedmonsters zijn afgenomen.

Het bewaken van de kwaliteit van deze evaluatie als ook de interpretatie door de internist-endocrinoloog zijn onderdeel van de multidisciplinaire samenwerking rondom (trauma) patiënten. Hetzelfde geldt voor de poliklinische follow-up.

Tabel 3. Diagnostische tests voor het aantonen van stoornissen in de afgifte van hypofysaire hormonen.

Hypofyseas	Test
somatotrope as	GH-RH-argininetest of ITT
thyreotrope as	ft4
gonadotrope as	LH/FSH, oestradiol/testosteron, afhankelijk van geslacht
adrenale as	nuchter 9.00 uur cortisol of ITT
prolactine	nuchter 9.00 uur
neurohypofyse	natrium in plasma en vervolgens een dorstproef

GH-RH='growth hormone releasing hormone', ITT=insulinetolerantietest, ft4='free' T4, LH=luteïniserend hormoon, en FSH=follikelstimulerend hormoon.

Het dilemma: moet nu elke THL-patiënt gescreend worden op een mogelijke hypofysestoornis?

1. Het klinische beeld van een absolute hypofyse-disfunctie met uitval van een enkele hormoonas (met name de gonadotrope of somatotrope as) is weinig specifiek. Het klinische beeld van een relatieve hypofysedisfunctie kan bij THL-patiënten gemaskeerd worden en enkel tot uiting komen bij een uitlokkende factor. Er zijn overeenkomsten tussen posttraumatische klachten en de klachten die kunnen optreden in het kader van een hypofysaire functiestoornis. Dit betreft vooral moeheid, aandacht, concentratie, geheugenstoornissen en inspanningsintolerantie (zie *Tabel 1*, pagina 5).
2. Hypofysefunctiestoornissen kunnen subklinische afwijkingen geven die slechts door bepaling van hormoonspiegels en/of stimulatietests kunnen worden aangetoond. Anderzijds kunnen endocriene stoornissen in het algemeen (bijvoorbeeld bij een intercurrent probleem, zoals een longontsteking of operatie) plotseling manifest worden. Zo kan bij het bestaan van een tekort aan ACTH (addison-crisis), TSH (myxoedeem) of anti-diuretisch hormoon (ADH; elektrolytstoornissen) een acute levensbedreigende toestand optreden die onmiddellijk behandeling behoeft.
3. De incidentie in de Nederlandse populatie van 'spontaan' optredende hypofysestoornissen is niet bekend. Dus een causale relatie tussen het trauma en een hypofyse-insufficiëntie, en de prevalentie ervan zijn onduidelijk.
4. De incidentie van hormoonstoornissen na een

trauma in Nederland is niet bekend.

5. Het is op dit moment niet bekend welke patiënten na een THL 'at risk' zijn voor het optreden van hypofysaire hormoonstoornissen. Gerichte screening is dus niet mogelijk.
6. Hormoonbepalingen en stimulatietests zijn duur en vereisen specialistische endocrinologische interpretatie.

Het probleem van hypofysefunctiestoornissen is dus dat ze subklinisch kunnen verlopen, plotseling manifest worden en dan, in geval van een bijnierinsufficiëntie of hypothyreoïdie, snel adequate behandeling behoeven. Het is voor medisch specialisten die betrokken zijn bij THL-patiënten in de acute en chronische fase van belang op de hoogte te zijn van dergelijke ontwikkelingen. De in de titel van deze paragraaf gestelde vraag kan op grond van de huidige kennis thans (nog) niet expliciet beantwoord worden. Om patiënten met een THL in de voorgeschiedenis bij specifieke symptomen die kunnen wijzen op hypofysedeficiëntie direct door te verwijzen naar een internist-endocrinoloog lijkt ons echter nog voorbarig. Anderzijds dient nog de interessante mogelijkheid in ogenschouw te worden genomen dat een subklinische endocriene stoornis, die men bij een overigens gezonde patiënt wellicht niet zou behandelen, bij een patiënt met THL tot vertraging of stagnatie van het herstel kan leiden. In dierexperimentele studies is aangetoond dat de gonadotrope hormonen een bescheiden effect kunnen hebben op het herstel na experimentele hersenbeschadiging.²¹ Bij de mens zijn gegevens over het effect van hormoonbehandeling op de snelheid

en mate van herstel na een THL echter schaars. Uit een recente fase II-studie bij 100 THL-patiënten met een postresuscitatie GCS van 4-12, met 4:1 randomisatie tegen placebo, zijn aanwijzingen verkregen dat intraveneuze toediening van progesteron gedurende 3 dagen veilig is en de mortaliteit verlaagt (maar met een breed betrouwbaarheidsinterval).²² Een andere reden waarom een gunstig effect van hormoonsubstitutie op voorhand niet vaststaat, ligt in het feit dat bij patiënten met een (licht) THL andere dan traumagerelateerde oorzaken, vooral affectieve (posttraumatische stress, angst, depressie) en pre-existente persoonlijkheidskenmerken, verantwoordelijk kunnen zijn voor een verminderde kwaliteit van leven.²³

Welke hormoonstoornissen dienen behandeld te worden?

Absolute deficiënties in één van de hypofysaire hormoonassen behoeven behandeling. De hormoonsubstitutie behoort tot de alledaagse zorg binnen de endocrinologie en kan dus niet als experimenteel beschouwd worden. De gunstige effecten van hormoonsubstitutie, en dan met name van groeihormoonsubstitutie bij volwassen niet-THL-patiënten zijn echter niet geheel onomstreden en nog steeds onderwerp van voortgaande discussie. Tegelijkertijd blijkt een aanzienlijke groep patiënten met hypofysedisfunctie, bijvoorbeeld na hypofysechirurgie, ondanks optimale hormoonsubstitutie een verminderde kwaliteit van leven te houden.²⁴

Zowel de bijnierinsufficiëntie als de centrale hypothyreoïdie kunnen potentieel letaal zijn indien niet optimaal onderkend en behandeld. Daarnaast zijn de bijwerkingen van hormoonbehandeling relatief gering (bij adequate substitutie eigenlijk geen bijwerking).

Bij jonge adolescenten, het merendeel van de THL-patiënten, is een optimaal functioneren van de gonadotrope as van belang bij een eventuele kinderwens. Een hypogonadotroop hypogonadisme bij de vrouw en de man doet het risico op premature morbiditeit, zoals osteoporose, toenemen. Een tekort aan groeihormoon op volwassen leeftijd kan een bestaand cardiovasculair risicoprofiel (zoals een dyslipidemie) verslechteren met een mogelijke verhoogde cardio- en cerebrovasculaire sterfte, een verminderde kwaliteit van leven, en een verminderde cognitieve functie.

Het merendeel van de hypofyse-insufficiënties is, zoals gezegd, echter mild. Daardoor is discussie mogelijk over de absolute noodzaak tot substitutie. Een relatief tekort aan groeihormoon is bijvoorbeeld geen indicatie

voor het starten van de toediening van recombinant groeihormoon. Behandeling met recombinant groeihormoon wordt voor die indicatie dan ook niet vergoed. Om groei- en ontwikkelingsstoornissen te voorkomen, moeten kinderen met een groeihormoondeficiëntie (bepaald met de 'growth hormone releasing hormone' (GH-RH)-argininestimulatietest en basale IGF1-spiegels) altijd worden behandeld. Na een groeihormoondeficiëntie op de kinderleeftijd moet bij het bereiken van de volwassenen leeftijd alleen een persisterende groeihormoondeficiëntie worden behandeld.

Met betrekking tot partiële of relatieve bijnierinsufficiëntie is er wel een behandelindicatie bij (operatieve) stress en/of infectie. Hetzelfde geldt voor een partiële diabetes insipidus die soms, onbewust, gecompenseerd kan worden door meer te drinken (een normaal natriumgehalte is dus niet altijd indicatief). Indien er sprake is van een diabetes insipidus, bijnierinsufficiëntie of hypothyreoïdie ('free' T₄: fT₄<8 pmol/l met (laag) normaal TSH) dient altijd substitutie te worden gegeven. Patiënten met een langer dan 6 maanden bestaand hypogonadisme (menstruatiestoornissen, laag oestradiol en laag of normaal FSH en LH (premenopausale vrouwen) of testosteron en laag of normaal FSH en LH (mannen)) moeten ook worden behandeld.

Conclusie

Secundaire endocriene stoornissen na een THL komen vaker voor dan lang gedacht. De daadwerkelijke omvang wordt echter mogelijk overschat. De resultaten van cross-sectionele studies die zijn uitgevoerd tijdens de afgelopen 7 jaar vertonen selectiebias en suggereren daardoor wellicht een te hoge prevalentie van hypofyse-uitval tussen de 20-70%.

Een relatie tussen hypofysaire disfunctie en de ernst van het trauma is niet aangetoond.

Uitval van één of enkele hormoonassen ten gevolge van hypofysedisfunctie geeft niet altijd direct herkenbare symptomen. Het risico van een delay in het stellen van de diagnose is daarom aanwezig.

Substitutie therapie bij hormoondeficiënties is waarschijnlijk nodig, omdat endocriene stoornissen op korte en lange termijn potentieel een gezondheidsrisico kunnen vormen en de bijwerkingen van hormoonbehandeling relatief gering zijn.

De frequentie van hormoonstoornissen na een THL in ongeselecteerde cohorten is nog niet bekend.

Het is nog onbekend of behandeling van een hypofysestoornis na een THL het herstel bespoedigt en de gezondheidsuitkomst en/of de kwaliteit van leven

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Het is niet zinvol iedere patiënt na een traumatisch (schedel)hersensletsel (THL) routinematig te screenen op hypofyse-uitval.
2. Poliklinische follow-up van THL-patiënten is in het algemeen noodzakelijk. Naast evaluatie van posttraumatische klachten en complicaties dient er aandacht te zijn voor het mogelijk bestaan van een hypofysedisfunctie. Het is zinvol bij patiënten met persisterende klachten een endocriene anamnese af te nemen, waarbij expliciet naar klachten gevraagd wordt die het gevolg kunnen zijn van hypofysaire hypofunctie.
3. In de differentiaaldiagnose van late posttraumatische klachten na een THL hoort de mogelijkheid van een hypofysaire (functie)stoornis te staan.
4. Bij 'red flags' dient in overleg met de endocrinoloog een hypofysescreening uitgevoerd te worden om een hypofysedisfunctie aan te tonen of uit te sluiten.

verbetert.

Uit de huidige literatuur kan niet worden opgemaakt welke patiënten na een THL een screening dienen te ondergaan op hormonale stoornissen.

Het feit dat THL een oorzaak kan zijn van hypofysaire hypofunctie betekent nog niet dat hypofysaire hypofunctie een frequent voorkomend verschijnsel is na een THL.

Referenties

1. Hirtz D, Thurman DJ, Gwinn-Hardy K, Mohamed M, Chaudhuri AR, Zalutsky R. How common are the 'common' neurologic disorders? *Neurology* 2007;68:326-37.
2. Tagliaferri F, Compagnone C, Korsic M, Servadei F, Kraus J. A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. *Acta Neurochir (Wien)* 2006;148:255-68.
3. Stulemeijer M, Van der Werf SP, Bleijenberg G, Biert J, Brauer J, Vos PE. Recovery from mild traumatic brain injury: a focus on fatigue. *J Neurol* 2006;253:1041-7.
4. Whiteneck G, Brooks CA, Mellick D, Harrison-Felix C, Terrill MS, Noble K. Population-based estimates of outcomes after hospitalization for traumatic brain injury in Colorado. *Arch Phys Med Rehabil* 2004;85:S73-S81.
5. Twijnstra A, Brouwer OF, Keyser A, Lanser J, Poels E, Rinkel G, et al. Richtlijnen voor de diagnostiek en behandeling van patiënten met licht schedel-hersensletsel. Commissie Kwaliteitsbevordering van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie 2001;1-26.
6. Vos PE, Battistin L, Birbamer G, Gerstenbrand F, Potapov A, Prevec T, et al. EFNS guideline on mild traumatic brain injury: report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2002;9:207-19.
7. Ghigo E, Masel B, Aimaretti G, León-Carrión J, Casanueva FF, Dominguez-Morales MR, et al. Consensus guidelines on screening for hypopituitarism following traumatic brain injury. *Brain Inj* 2005;19:711-24.
8. Aimaretti G, Ghigo E. Should every patient with traumatic brain injury be referred to an endocrinologist? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3:318-9.
9. Kelly DF, Gonzalo IT, Cohan P, Berman N, Swerdloff R, Wang C. Hypopituitarism following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a preliminary report. *J Neurosurg* 2000;93:743-52.
10. 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;91:2105-11.
11. 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;86:2752-6.
12. Herrmann BL, Rehder J, Kahlke S, Wiedemayer H, Doerfler A, Ischebeck W, et al. Hypopituitarism following severe traumatic brain injury. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006;114:316-21.
13. Bondanelli M, De Marinis L, Ambrosio MR, Monesi M, Valle D, Zatelli MC, et al. Occurrence of pituitary dysfunction following traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2004;21:685-96.
14. Aimaretti G, Ambrosio MR, Di Somma C, Fusco A, Cannavò S, Gasperi M, et al. 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;61:320-6.
15. Agha A, Rogers B, Sherlock M, O'Kelly P, Tormey W, Phillips J, et al. Anterior pituitary dysfunction in survivors of traumatic brain injury. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4929-36.

16. Leal-Cerro A, Flores JM, Rincon M, Murillo F, Pujol M, Garcia-Pesquera F, et al. Prevalence of hypopituitarism and growth hormone deficiency in adults long-term after severe traumatic brain injury. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62:525-32.
17. Schneider M, Schneider HJ, Stalla GK. Anterior pituitary hormone abnormalities following traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2005;22:937-46.
18. Kelly DF, McArthur DL, Levin H, Swimmer S, Dusick JR, Cohan P, 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;23:928-42.
19. 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.
20. Schneider HJ, Schneider M, Saller B, Petersenn S, Uhr M, Husemann B, et al. Prevalence of anterior pituitary insufficiency 3 and 12 months after traumatic brain injury. *Eur J Endocrinol* 2006;154:259-65.
21. Gibson CL, Gray LJ, Bath PM, Murphy SP. Progesterone for the treatment of experimental brain injury; a systematic review. *Brain* 2007 Aug 23 ; [Epub ahead of print]
22. Wright DW, Kellermann AL, Hertzberg VS, Clark PL, Frankel M, Goldstein FC, et al. ProTECT: a randomized clinical trial of progesterone for acute traumatic brain injury. *Ann Emerg Med* 2007;49:391-402.
23. Iverson GL. Outcome from mild traumatic brain injury. *Curr Opin Psychiatry* 2005;18:301-17.
24. Dekkers OM, Van der Klaauw AA, Pereira AM, Biermasz NR, Honkoop PJ, Roelfsema F, et al. Quality of life is decreased after treatment for nonfunctioning pituitary macroadenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3364-9.