

Univerzita Karlova v Praze

1. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce



**Hypothalamo-hypofyzární dysfunkce a jejich hodnocení za různých
patologických stavů.**

MUDr. Mikuláš Kosák

2014

Doktorské studijní programy v biomedicině

Univerzita Karlova v Praze a Akademie věd České republiky

Obor: Fyziologie a patofyziologie člověka

Předseda oborové rady: prof. MUDr. Jaroslav Pokorný, DrSc.

Školicí pracoviště: III. interní klinika 1. LF UK a VFN

Školitel: prof. MUDr. Václav Hána, CSc.

Obsah

Abstrakt.....	4
Abstract.....	5
1. Hypotéza a cíle práce.....	6
2. Úvod.....	8
3. Materiál a metodika.....	10
4. Výsledky	12
5. Diskuze	15
6. Závěry.....	17
7. Použitá literatura.....	19
8. Seznam vlastních publikací.....	21

Poděkování :

Tato práce vznikla na 3. interní klinice 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze v rámci postgraduálního doktorského studijního programu v biomedicině, v oboru Fyziologie a patofyziologie člověka.

Děkuji především svému školiteli prof. MUDr. Václavu Hánovi, CSc. za odborné vedení studia a všestrannou podporu a pomoc. Také děkuji celé endokrinologické skupině jmenovitě prof. MUDr. Josefu Markovi, DrSc. za cenné připomínky v průběhu přípravy této disertační práce. Poděkování za spolupráci patří také MUDr. Václavu Masopustovi a doc. MUDr. Davidu Netukovi, Ph.D. z Neurochirurgické kliniky 1. LF UK a ÚVN, MUDr. Lubomíru Pekařovi z Neurochirurgické kliniky 3. LF UK a FNKV a MUDr. Robertu Leškovi z Neurochirurgické kliniky dětí a dospělých 2. LF UK a FNM. Děkuji rovněž ing. Martinu Hillovi, DrSc. z Endokrinologického ústavu za pomoc při statistickém zpracování. Poděkování za podporu patří také přednostovi 3. interní kliniky 1. LF UK a VFN prof. MUDr. Štěpánu Svačinovi, DrSc., MBA a všem dalším kolegům ze III. interní kliniky, kteří mi pomáhali v odborné přípravě.

V neposlední řadě bych chtěl poděkovat svojí rodině, své manželce a dětem, za podporu a trpělivost.

Abstrakt

Traumatická poranění mozku představují závažný zdravotní problém. Kromě celé řady dalších komplikací mohou být spojeny s poruchami endokrinních funkcí hypothalamo-hypofyzární jednotky. Cílem naší práce bylo zjistit, zda je chronický subdurální hematom, jako specifický typ traumatického poškození mozku spojen s rizikem rozvoje hypopituitarismu. V prospektivním sledování jsme vyšetřili soubor 49 pacientů krátce po chirurgickém ošetření subdurálního hematomu a následně v odstupu 3 a 12 měsíců a 10 pacientů retrospektivně 12 měsíců po chirurgickém zákroku. Pacienty jsme podrobili sérii vyšetření včetně dynamických testů pro posouzení všech hypofyzárních funkcí.

Poruchu gonadotropní osy jsme zjistili u 9 (25,7 %) vyšetřených jedinců v akutní fázi a u 3 (12 %) odstupu 12 měsíců od operačního zákroku. Porucha sekrece růstového hormonu byla v akutní fázi přítomna u 23 (46,9 %) jedinců. V odstupu 12 měsíců byl deficitu růstového hormonu přítomen u 15 jedinců (46,9 %). Významné poruchy klinicky nejvýznamnějších os, kortikotropní a thyreotropní, jsme v našem souboru nezaznamenali.

Předmětem druhé části práce jsou nové možnosti diagnostiky poruchy adrenokortikotropní osy. Cílem naší práce bylo zhodnotit a porovnat spolehlivost paralelně stanovených koncentrací kortizolu v séru a ve slinách při ACTH testu. Pomocí statistických metod jsme vyhodnotili přesnost obou variant testu. Prokázali jsme dobrou korelaci mezi koncentracemi kortizolu v séru a ve slinách. Dle statistického zhodnocení je stanovení sérového kortizolu díky vyšší variabilitě přesnější, nicméně tento rozdíl není významný z hlediska praktického – pro diagnostiku hypokortikalismu. Potvrdili jsme tak možnost využití této metody jako alternativního postupu, a to zejména v situacích, kdy je koncentrace celkového kortizolu zkeslena například zvýšením (vliv estrogenů) nebo snížením (kritické stavy) vazebné bílkoviny kortizolu – transkortinu, a kdy je třeba hodnotit volnou frakci kortizolu.

Abstract

Traumatic brain injury represents serious medical problem. Besides various types of complications, endocrine dysfunction of hypothalamo-pituitary units can occur. Aim of our work was to determine whether chronic subdural haematoma, as specific type of traumatic brain injury, is associated with a risk of developing hypopituitarism as well. In a prospective study, pituitary functions in a cohort of 49 patients after surgery for chronic subdural haematoma, were evaluated. Patients were tested for hormonal deficits including dynamic tests, soon after surgery, in 3 and 12 months thereafter. 10 patients were tested retrospectively 12 months after surgery.

Gonadotropic axis was impaired in 9 patients (25,7 %) in acute phase and remained impaired in 3 (12 %) after 12 months. Growth hormone deficiency was present in 23 (46,9 %) patients during the acute phase and in 15 (46,9 %) patients in evaluation 12 months after the surgery. Serious hormonal deficiencies due to impairment of the most important axes (HPA and thyrotropic) were not proved in our patients.

The second part of this work is devoted to the novel methods in diagnostic assessment of hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. Aim of our work was to evaluate and compare reliability of cortisol measurements in serum and saliva simultaneously during the stimulation test with ACTH. We evaluated the accuracy and reliability of both methods. Serum cortisol proved to be more reliable due to its significantly higher variability in comparison to the salivary cortisol. Regardless of the statistical significance of the difference the salivary cortisol measurement is an acceptable method and for certain situations is irreplaceable. That is in situations where free cortisol needs to be evaluated, like in situations with elevated (effect of estrogens) or reduced (critical states) cortisol binding globulin which distorts serum cortisol levels.

1. Úvod

Již od r. 1918 (Cyran, 1918) je známo, že komplikací traumatického poranění mozku může být porucha funkce hypothalamo-hypofyzární jednotky. Ta může postihovat přední lalok hypofýzy (adenohypofýzu) a způsobovat hypopituitarismus či postihovat funkci zadního laloku hypofýzy (neurohypofýzu), kde se manifestuje sníženou produkcí antidiuretického hormonu (diabetes insipidus centralis,) či syndromem nepřiměřené (zvýšené) sekrece antidiuretického hormonu (SIADH).

Možnou souvislost mezi kraniocerebrálním traumatem a rizikem rozvoje hypopituitarismu prokázala řada prací. Agha et al. pozorovali výskyt poruch adenohypofýzy v akutní fázi ve vysokém procentu – centrální hypogonadismus v 80 %, deficit růstového hormonu v 18 % a deficit ACTH v 16 %, rovněž výskyt poruch sekrece antidiuretického hormonu byl v této skupině vysoký (diabetes insipidus ve 26 % a SIADH ve 14 %) (Agha et al., 2004). Meta-analýza Schneider et al. odhadla výskyt hypopituitarismu v chronické fázi na 27,5 % (Schneider et al., 2007). Naproti tomu práce z posledních let uvádí významně nižší výskyt hormonální poruch po TBI (Koksohoorn et al., 2011; Klose et al., 2014).

Dle dosud dostupné literatury však zatím nebyla zkoumána souvislost mezi chronickým subdurálním hematomem a možným rizikem vlivu tohoto specifického typu kraniocerebrálního traumatu na hypofyzární funkce. S ohledem na patofyziologické okolnosti spojené s chronickým subdurálním hematomem (dlouhodobě působící, expansivně se chovající kolekce krve vedoucí k přetlaku středočárových struktur mozku s kompresí stopky a cév, event. přítomný edém mozku) je opodstatněné tento vliv předpokládat.

Stimulační test s frakcí molekuly ACTH tetracosactidu (ACTH test, Synacthenový test) je uznávanou metodou pro diagnostiku primárního či sekundárního hypokortikalismu (Lindholm et al., 1978; Stewart et al., 1988). Celá řada situací vede ke změnám hladin cortisol-binding globulinu (CBG). Nejčastější příčinou zvýšení hladin CBG jsou stavy spojené se zvýšením hladin estrogenů a to jak fyziologicky v graviditě tak iatrogeně navozené při užívání hormonální antikoncepce či hormonální substituční terapie (Šimůnková et al., 2008). Ke snížení

hladin CBG v důsledků snížení syntézy či zvýšení clearance naproti tomu dochází v kritických stavech (sepse, jaterní či renální selhání) (Hamrahian et al., 2004; Arafah, 2006). V těchto situacích nelze při hodnocení adrenokortikální rezervy použít běžně dostupné stanovení kortizolu v séru. Stanovení volné frakce kortizolu v krvi, která představuje asi 5% celkového kortizolu, je časově a finančně náročné a v běžné klinické praxi nepoužívané. Od 80. let 20. století je známo, že koncentrace kortizolu ve slinách odráží jeho volnou frakci v krvi (Hiramatsu, 1981). Většího uplatnění dosud našlo stanovení koncentrace kortizolu ve slinách v diagnostice hyperkortizolismu (Nieman et al., 2008). Tato metoda byla použita i pro monitoraci substituční léčby (Hampl et al., 1990). V několika pracích bylo stanovení koncentrace kortizolu ve slinách použito pro hodnocení adrenokortikální rezervy pomocí dynamických stimulačních testů (Deutschbein et al., 2009; Cardoso et al., 2007).

2. Hypotéza a cíle práce

Hypotéza 1. části práce

Chronický subdurální hematom je, stejně jako jiné typy traumatického poranění mozku, asociován s rizikem rozvoje poruchy endokrinních funkcí hypothalamo-hypofyzární jednotky.

Cíle 1. části práce

Cílem práce bylo na skupině pacientů po chirurgickém ošetření chronického subdurálního hematomu v průběhu 12 měsíčního sledování posoudit funkce hypothalamo-hypofyzární jednotky a zodpovědět tyto otázky:

1. zda je chronický subdurální hematom spojen se vznikem poruch hypothalamo-hypofyzárních funkcí,
2. zda hormonální poruchy zjištěné v akutní fázi přetrvávají při dlouhodobém sledování,
3. zda dochází ke vzniku nových deficitů v odstupu od úrazu,
4. zda zjištěné hormonální poruchy mají klinické důsledky ve formě potřeby substituce zjištěných deficitů,
5. které faktory zvyšují riziko rozvoje hypopituitarismu.

Hypotéza 2. části práce

Stanovení koncentrace kortizolu ve slinách v průběhu ACTH testu při hodnocení adrenokortikální rezervy lze použít jako alternativní metodu ke stanovení kortizolu v séru.

Cíle 2. části práce

Cílem mé práce bylo ověřit aplikovatelnost měření koncentrace kortizolu ve slinách po stimulaci frakcí molekuly ACTH (tetracosactidem) při hodnocení adrenokortikální rezervy u jedinců s podezřením na primární či sekundární hypokortikalismus. Cílem mé práce bylo zodpovědět následující otázky:

1. zda koreluje koncentrace kortizolu v séru a ve slinách po stimulaci ACTH,
2. zhodnotit využitelnost stanovení slinného kortizolu v ACTH testu pro klinickou praxi,
3. statistickou analýzou posoudit, která z metod je v dané situaci přesnější,
4. stanovit referenční hodnoty koncentrace kortizolu ve slinách za bazálních podmínek a po stimulaci ACTH.

3. Materiál a metodika

1. část studie – poruchy funkce hypofýzy u pacientů s chronickým subdurálním hematomem.

Ve spolupráci s neurochirurgickými pracovišti jsme vyšetřili celkem 59 jedinců (49 mužů; 10 žen). Průměrný věk v našem souboru činil 68,3 let, medián byl 72 let při věkovém rozmezí 36-88 let. 10 pacientů jsme vyšetřili retrospektivně tj. jednorázově v odstupu 12 měsíců od chirurgického ošetření subdurálního hematomu.

Před a po chirurgickém výkonu byl hodnocen a zaznamenán neurologický nález (tíže deficitu). Na základě předoperačního CT jsme zhodnotili maximální tloušťku hematomu na axiálních řezech, rozsah přesunu středočárových struktur, resp. přítomnost bilaterálního hematomu. Pacienty jsme endokrinologicky vyšetřili krátce po chirurgickém ošetření subdurálního hematomu (5.-7. den po operaci), dále v odstupu 3 a 12 měsíců. Byly stanoveny bazální hladiny jednotlivých hormonů (kortizol, ACTH, TSH, volný T3, volný T4, LH, FSH, estradiol u žen, testosteron u mužů, prolaktin, IGF-1) a byly provedeny stimulační testy pro přesné zhodnocení jednotlivých hypofyzárních tropních funkcí. Kortikotropní osu jsme testovali pomocí ACTH testu, thyreotropní osu jsme testovali pomocí TRH testu a sekreci GH jsme hodnotili prostřednictvím GHRH-argininového testu.

K posouzení možného deficitu či nadbytku ADH jsme vycházeli z hodnot natremie, osmolality séra a sledované bilance tekutin.

2. část práce – sérový a slinný kortizol při hodnocení adrenokortikální rezervy pomocí ACTH testu.

Námi vyšetřený soubor představovala skupina 84 jedinců s klinickým podezřením na možný hypokortikalismus (primární či sekundární), u kterých byl ke stanovení diagnózy indikován ACTH stimulační test. Průměrný věk v našem souboru činil 63,2 let, s rozmezím 24–89 let. V souboru převažovali muži (66 vs. 18 žen). Dle dosaženého maxima kortizolu v séru po stimulaci jsme vytvořili skupinu hypokortikálních jedinců ($n = 8$; průměrný věk 61,4 let; 6 mužů), u kterých maximální koncentrace kortizolu po stimulaci nepřesáhla 500 nmol/l a skupinu referenční ($n = 76$; průměrný věk 64 let; 60 mužů).

V rámci této práce jsme použili test s intravenózní aplikací 250 mcg tetracosactidu. Odběr krve a slin byl proveden před aplikací stimulační látky a poté v odstupu 30 a 60 minut.

4. Výsledky

1. část studie – poruchy funkce hypofýzy u pacientů s chronickým subdurálním hematodem.

Výsledky našeho pozorování jsou obsaženy v tabulce č. 1. V průběhu ročního sledování jsme nezaznamenali rozvoj klinicky významného hormonálního deficitu. Zjistili jsme výskyt poruchy sekrece GH a gonadotropinů, které byly u části pacientů přechodné s tendencí k úpravě a u části jedinců klinicky nevýznamné. Zjištěné 2 případy deficitu ACTH byly parciální a přechodné s úpravou při kontrolním vyšetření. Poruchu sekrece TSH jsme v našem souboru nezaznamenali.

Tab. č. 1: Výskyt endokrinních poruch v průběhu sledování.

Postižená osa	Počet případů		
	0 (n=49)	3M (n=37)	12M (n=22 + 10 retrospektivně)
<i>Hypokortikalismus</i>	0	2 (5,4%) (parciální)	0
<i>Centrální hypothyreóza</i>	0	0	0
<i>Centrální hypogonadismus</i>	9 (25,7%) (n=35)	2 (7,1%) (n=28)	3 (12%) (n=25)
<i>Deficit růstového hormonu</i>	23 (46,9%)	16 (43,2%)	15 (46,9%)
<i>Porucha sekrece ADH</i>	0	0	0

2. část studie práce – sérový a slinný kortizol při hodnocení adrenokortikální rezervy pomocí ACTH testu.

Koncentrace kortizolu v séru a ve slinách v kontrolní skupině a skupině hypokortikálních, vyjádřené jako medián s kvartily, jsou součástí tabulky č. 2.

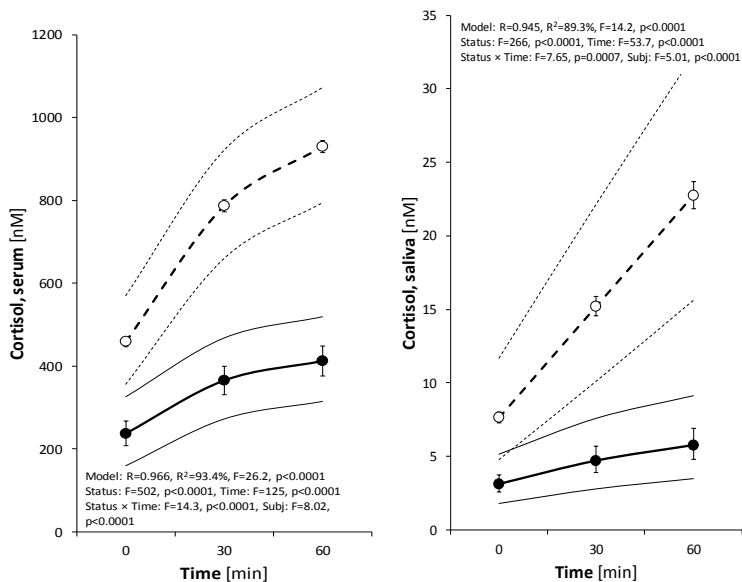
Byla prokázána dobrá korelace mezi koncentracemi kortizolu ve slinách a v séru ($p < 0,0001$).

Statistickou analýzou bylo zjištěno, že procento variability R² (koeficient spolehlivosti pro lineární model) vyjadřující shodu mezi experimentálními hodnotami a predikcí pro opakované měření ANOVA byl signifikantně vyšší ($p = 0,021$) pro sérový kortizol ($R^2 = 93,4$ %) ve srovnání s kortizolem ve slinách ($R^2 = 89,3$ %). Vyšší diskriminační síla sérového vs. slinného kortizolu svědčí pro vyšší spolehlivost stanovení sérového kortizolu při použití v ACTH testu ve srovnání se slinným kortizolem. Tento rozdíl, ač statisticky signifikantní, je z hlediska klinické praxe zanedbatelný.

Tab. č. 2. Kortizol v séru a ve slinách bazálně a po stimulaci (v nmol/l), vyjádřeno jako medián s kvartily.

		0 min	30 min	60 min
Sérum	Referenční skupina	445 (372; 558)	766 (677; 877)	902 (771; 1060)
	Hypokortikální	256 (177; 290)	394 (336; 457)	453 (401; 476)
Sliny	Referenční skupina	19,02 (15,73; 27,60)	40,02 (33,95; 52,99)	62,1 (48,30; 75,35)
	Hypokortikální	9,60 (3,81; 17,72)	14,08 (8,8; 19,4)	13,28 (11,79; 21,14)

Graf č. 1 a 2.: Kortizol v séru a ve slinách po stimulaci ACTH (přerušovaná čára - referenční skupina, plná čára - hypokortikální)



Tab. č. 3: Referenční meze pro kortizol ve slinách (v nomol/l), bazálně a po stimulaci 250 mcg tetarcosactidu (vyjádřeno jako 95% interval spolehlivosti)

0. min.	13,19 – 32,23
30. min.	27,9 – 61,13
60. min	43,09 – 89,09

5. Diskuze

Řada studií prokázala poměrně častý výskyt poruch hypofyzárních funkcí po traumatickém postižení mozku. V námi vyšetřeném souboru pacientů po ošetření subdurálního hematomu jsme v průběhu ročního sledování po úrazu nezaznamenali žádnou klinicky významnou poruchu funkce thyreotropní a kortikotropní osy či poruchu sekrece ADH. Pozorovali jsme poruchy gonadotropní osy a poruchy sekrece růstového hormonu a to zejména v akutní fázi. Tyto poruchy se v průběhu dalšího sledování u části pacientů upravily.

Zjištěný nižší výskyt poruchy hypothalamo-hypofyzárních funkcí by mohl být podmíněn vyšším průměrným věkem a s tím spojenou atrofií mozku, což je pravděpodobně příčinou menšího tlaku, kterým působí chronický subdurální hematom na struktury mozku. Dalším vysvětlením by mohl být časový faktor. Chronický subdurální hematom se rozvíjí řadu dní až týdnů, během kterých se mohou uplatnit adaptační mechanismy (např. v případě vaskulárních příčin).

Naše pozorování nižšího výskytu hormonálních poruch ve srovnání s dříve uváděným relativně vysokým výskytem poruch hypofýzy po traumatickém poranění mozku jsou v souladu s nejnovějšími literárními údaji (Kokshoorn et al., 2011; Klose et al., 2014). Ty, stejně jako naše práce, nepotvrzují dříve uváděný relativně vysoký výskyt endokrinních poruch po traumatickém poranění mozku.

Tyto diskrepance vedly k hledání odpovědi na otázku, co je příčinou rozdílu v uváděných frekvencích výskytu. Nejpravděpodobnějším vysvětlením je vliv několika faktorů. Byl prokázán vliv použitých dynamických testů, resp. nezbytnost retestování alternativním testem při zjištění deficitu a provádění kontrolních testů v časovém odstupu od úrazu a dále problematika nedostupnosti norem pro hodnocení hormonálních hladin v určitých situacích. Jedná se zejména o normy pro koncentrace testosteronu zohledňující věk a normy pro růstový hormon zohledňující věk a BMI.

Druhým tématem mé práce bylo srovnání paralelně stanovované koncentrace kortizolu ve slinách a v séru ve stimulačním ACTH testu a posouzení využitelnosti stanovení slinného kortizolu pro klinickou diagnostiku. Na souboru jedinců s hypokortikalismem a skupině

referenčních jedinců jsme potvrdili dobrou korelaci mezi těmito dvěma metodami, což je v souladu s literárními údaji. Statistickou analýzou výsledků jsme dospěli k závěru, že stanovení sérového kortizolu zůstává pro vyšší variabilitu přesnější metodou pro diagnostiku hypokortikalismu pomocí ACTH testu, nicméně tento rozdíl není z klinického hlediska zásadní. Slinný kortizol lze spolehlivě použít pro dynamické testování kortikotropní osy zejména ve specifických situacích, např. při léčbě estrogeny (hormonální substituční terapie, hormonální antikoncepce). V těchto situacích je stanovení slinného kortizolu v dynamickém testu jedinou možnou metodou v diagnostice hypokortikalismu, neboť stanovení sérového kortizolu nelze pro zkrácení při změnách koncentrací CBG použít.

Námi zjištěné referenční meze jsou ve shodě s daty jiných autorů (Marcus-Perlman et al., 2006; Contreras et al., 2004).

6. Závěry

Závěry 1. části práce

1. Je chronický subdurální hematom spojen se vznikem poruch hypothalamo-hypofyzárních funkcí?

Chronický subdurální hematom je spojen, stejně jako ostatní typy TBI, s určitým rizikem ovlivnění funkce hypothalamo-hypofyzární jednotky. V námi vyšetřeném souboru pacientů po ošetření subdurálního hematomu jsme v průběhu ročního sledování po úrazu nezaznamenali žádnou klinicky významnou poruchu funkce thyreotropní a kortikotropní osy či poruchu sekrece ADH. Zjištěné dva případy deficitu ACTH byly mírného stupně a pouze přechodné s úpravou při kontrolním vyšetření.

V akutní fázi jsme pozorovali poruchy gonadotropní osy u 9 pacientů (25,7 %) a poruchy sekrece růstového hormonu u 23 pacientů (46,9 %).

2. Přetrvávají hormonální poruchy zjištěné v akutní fázi při dlouhodobém sledování?

S odstupem 12 měsíců po chirurgickém odstranění chronického subdurálního hematomu přetrvával centrální hypogonadismus u 3 pacientů (12 %) a deficit růstového hormonu u 15 pacientů (46,9 %).

3. Dochází ke vzniku nových deficitů v odstupu od úrazu?

V průběhu ročního sledování jsme nezaznamenali rozvoj nového klinicky významného hormonálního deficitu.

4. Mají zjištěné hormonální poruchy klinické důsledky ve formě potřeby substituce zjištěných deficitů?

Zjištěné hormonální poruchy byly u části pacientů přechodné s tendencí k úpravě a u části jedinců byly klinicky nevýznamné. Hormonální substituce, s jednou výjimkou přechodné substituce deficitu GH, nezbytná nebyla.

5. Existují faktory, které zvyšují riziko rozvoje hypopituitarismu?

Žádné rizikové faktory, které by predikovaly vyšší pravděpodobnost rozvoje poruchy hypothalamo-hypofyzární jednotky po chronickém subdurálním hematomu, v námi vyšetřeném souboru jsme nezjistili.

Závěry 2. části práce

1. Korelují koncentrace kortizolu v séru a ve slinách po stimulaci ACTH?

Koncentrace kortizolu v séru a ve slinách po stimulaci ACTH korelují.

2. Jaká je využitelnost stanovení slinného kortizolu v ACTH testu pro klinickou praxi?

Stanovení kortizolu ve slinách lze spolehlivě použít pro dynamické testování HPA osy zejména ve specifických situacích, jako je léčba estrogeny (hormonální substituční terapie, hormonální antikoncepce) či kritických stavech (např. sepse, jaterní či renální selhání).

3. Která z metod je dle statistické analýzy v dané situaci přesnější?

Statistickou analýzou byla zjištěna vyšší diskriminační síla pro stanovení sérového vs. slinného kortizolu. Tento fakt svědčí pro vyšší spolehlivost stanovení sérového kortizolu při použití v ACTH testu ve srovnání se slinným kortizolem. Nicméně tento rozdíl, ač statisticky signifikantní nebrání využití slinného kortizolu ve specifických situacích.

4. Stanovit referenční hodnoty koncentrace kortizolu ve slinách za bazálních podmínek a po stimulaci ACTH.

Referenční meze jsme stanovili a jsou uvedeny v tabulce 3.

7. Použitá literatura:

Agha A, Rogers B, Mylotte D, Taleb F, Tormey W, Phillips J, Thompson CJ. Neuroendocrine dysfunction in the acute phase of traumatic brain injury. *Clin. Endocrinol.*, 2004. 60(5): 584-591.

Arafah BM. Hypothalamic pituitary adrenal function during critical illness: limitations of current assessment methods. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2006. 91(10): 3725-3745.

Cardoso E, Persi G, González N, Tumilasci O, Arregger A, Burgos M, Rodríguez V, Molina A, Contreras LN. Assessment of adrenal function by measurement of salivary steroids in response to corticotrophin in patients infected with human immunodeficiency virus. *Steroids*, 2007. 72(4): 328-334.

Cyran E. Hypophysenschädigung durch Schadelbasisfraktur. *Dtsch Med Wochenschr.*, 1918. 44: 1261-1270.

Deutschbein T, Unger N, Mann K, Petersenn S. Diagnosis of secondary adrenal insufficiency in patients with hypothalamic-pituitary disease: comparison between serum and salivary cortisol during the high-dose short synacthen test. *Eur. J. Endocrinol.*, 2009. 160(1): 9-16.

Hapl R, Foretová L, Šulcová J, Stárka L. Daily profiles of salivary cortisol in Hydrocortisone treated children with congenital adrenal hyperplasia. *Europ. J. Pediatr.*, 1990. 149(4): 232-234.

Hamrahian AH, Oseni TS, Arafah BM. Measurements of serum free cortisol in critically ill patients. *N. Engl. J. Med.*, 2004. 350(16): 1629-1638.

Hiramatsu R. Direct assay of cortisol in human saliva by solid phase radioimmunoassay and its clinical applications. *Clin. Chim. Acta*, 1981. 117(2): 239-249.

Klose M, Stochholm K, Janukonyté J, Lehman Christensen L, Frystyk J, Andersen M, Laurberg P, Christiansen JS, Feldt-Rasmussen U. Prevalence of posttraumatic growth hormone deficiency is highly dependent on the diagnostic set-up: results from The Danish National Study on Posttraumatic Hypopituitarism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2014. 99(1): 101-110.

Kokshoorn NE, Smit JW, Nieuwlaat WA, Tiemensma J, Bisschop PH, Groote Veldman R, Roelfsema F, Franken AA, Wassenaar MJ, Biermasz NR, Romijn JA, Pereira AM. Low prevalence of hypopituitarism after traumatic brain injury: a multicenter study. *Eur. J. Endocrinol.*, 2011. 165(2): 225-231.

Lindholm J, Kehlet H, Blichert-Toft M, Dinesen B, Riishede J. Reliability of the 30-minute ACTH test in assessing hypothalamic-pituitary-adrenal function. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1978. 47(2): 272-274.

Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2008. 93(5): 1526-1540.

Marcus-Perlman Y, Tordjman K, Greenman Y, Limor R, Shenkerman G, Osher E, Stern N. Low-dose ACTH (1 microg) salivary test: a potential alternative to the classical blood test. *Clin. Endocrinol.*, 2006. 64(2): 215-218.

Schneider HJ, Kreitschmann-Andermahr I, Ghigo E, Stalla GK, Agha A. Hypothalamopituitary dysfunction following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *JAMA*, 2007. 298(12): 1429-1438.

Stewart PM, Seckl JR, Edwards CR, Padfield PL. A rational approach for assessing the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Lancet*, 1988. 28(8596): 1208-1210.

Šimůnková K, Stárka L, Hill M, Kríž L, Hampel R, Vondra K. Comparison of total and salivary cortisol in a low-dose ACTH (Synacthen) test: influence of three-month oral contraceptives administration to healthy women. *Physiol. Res.*, 2008. 57 Suppl 1: 193-199.

8. Seznam vlastních publikací

Publikace s IF, které jsou podkladem disertační práce

Kosák M, Hána V, Hill M, Šimůnková K, Lacinová Z, Kršek M, Marek J. Serum cortisol seems to be a more appropriate marker for adrenocortical reserve evaluation in ACTH test in comparison to salivary cortisol. *Physiol. Res.* 63: 229-236, 2014.

IF 1,487

Hána V, Kosák M, Masopust V, Netuka D, Lacinová Z, Kršek M, Marek J, Pecen L. Hypothalamo-pituitary dysfunction in patients with chronic subdural hematoma. *Physiol. Res.* 61:161-167, 2012.

IF 1,531

Kosák M, Hána V. Hypothalamo-hypofyzární dysfunkce po kraniocerebrálních traumatech a po spontánním subarachnoidálním krvácení. *Cesk. Slov. Neurol. N.* 74/107: 286-291, 2011.

IF 0,279

