UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE ” CAROL DAVILA” BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

HIPOPITUITARISMUL POST-TRAUMATISM CRANIOCEREBRAL ȘI POST-HEMORAGIE SUBARAHNOIDIANĂ NON-TRAUMATICĂ

Conducător științific:
Prof. Dr. Toma Marius Papacocea

Candidat doctorand:
Dr. Aljboor Ghaith Saleh Radi

Anul

2026

CUPRINS

I. PARTEA GENERALĂ……4

Capitolul 1. Introducere……..4

1.1 Motivația cercetării……..4

1.2 Importanța, noutatea și actualitatea temei……4

1.3 Ipoteza de cercetare……..4

1.4 Obiectivele științifice……4

Capitolul 2. Epidemiologie…….5

2.1 Epidemiologia traumatismului cranio-cerebral (TCC)……5

2.2 Epidemiologia hemoragiei subarahnoidiene anevrismale (HSAa)……..5

2.3 Suprapunerea dintre TCC și HSAa…….5

Capitolul 3. Anatomia și fiziologia axului hipotalamo-hipofizar…….5

3.1 Prezentare anatomică……..5

3.2 Vascularizația și vulnerabilitatea axului hipotalamo-hipofizar……..5

3.3 Axele hormonale…….5

Capitolul 4. Fiziopatologia hipopituitarismului post-leziune……6

4.1 Mecanisme fiziopatologice în TCC……6

4.2 Mecanisme fiziopatologice în HSAa…….6

4.3 Disfuncția hipofizară acută versus cronică…….6

Capitolul 5. Manifestări clinice……7

Capitolul 6. Evaluarea diagnostic……7

6.1 Momentul evaluării……7

6.2 Teste hormonale bazale…….7

Capitolul 7. Revizuirea literaturii……8

Capitolul 8. Evoluția istorică și dovezile contemporane…….8

Capitolul 9. Lacune în cunoaștere……9

Capitolul 10. Rațiunea și obiectivele cercetării……9

II. PARTEA SPECIALĂ (CONTRIBUȚII ORIGINALE)……..9

3.Studiul I. Revizuire sistematică și meta-analiză privind hipopituitarismul acut și cronic după traumatismul cranio-cerebral……9

2. Studiul II. Studiu observațional prospectiv privind anomaliile hormonale acute în hemoragia subarahnoidiană anevrismală și corelația acestora cu severitatea clinică…10

3. Studiul III. Studiu prognostic privind semnificația nivelurilor precoce de ACTH asupra recuperării neurologice la pacienții cu hemoragie subarahnoidiană anevrismală……..11

III. DISCUȚIA INTEGRATĂ……11

3.1 Comparația între TCC și HSAa…….11

3.2 Integrarea clinică a rezultatelor……..12

3.3 Limitările studiilor……..12

IV. CONCLUZII……..12

4.1 Constatări majore……12

4.2 Implicații clinice……..12

4.3 Recomandări practice……...12

V. DIRECȚII VIITOARE……...13

VI. PUBLICAȚII ȘTIINȚIFICE DERIVATE DIN TEZĂ…….13

I. PARTEA GENERALĂ

Capitolul 1. Introducere

Traumatismul craniocerebral (TCC) și hemoragia subarahnoidiană aneurismală (HSAa) se numără printre cele mai severe afecțiuni neurologice acute, având riscuri substanțiale de mortalitate și dizabilitate pe termen lung. Cercetările recente au evidențiat rolul crucial al tulburărilor neuroendocrine, în special al hipopituitarismului, în modelarea rezultatelor pe termen lung – o complicație care rămâne subdiagnosticată în practica clinică.

1.1 Motivația: Observațiile clinice relevă o discrepanță considerabilă între recuperarea neurologică așteptată și rezultatele funcționale reale la pacienții cu TCC și HSAa, ridicând întrebarea dacă dereglările hormonale nerecunoscute contribuie la rezultate mai slabe decât cele anticipate. Pacienții prezintă frecvent oboseală, încetinire cognitivă, apatie și tulburări metabolice – caracteristici adesea atribuite insultului neurologic, când de fapt pot reflecta disfuncția hipofizară.

1.2 Importanța, noutatea și actualitatea: Până la o treime dintre supraviețuitorii cu TCC moderat sau sever dezvoltă hipopituitarism, iar anomaliile endocrine sunt din ce în ce mai recunoscute în rândul supraviețuitorilor HSAa. În ciuda consecințelor potențial grave, disfuncția endocrină rămâne subdiagnosticată în practica neurochirurgicală și de îngrijire neurocritică. Noutatea constă în abordarea multidimensională – combinând revizuirea sistematică, cercetarea clinică prospectivă și investigația neuroendocrină translațională – adresând un domeniu fără protocoale de screening universal acceptate.

1.3 Ipoteza de cercetare: Hipopituitarismul reprezintă o complicație frecventă, semnificativă clinic și insuficient recunoscută a TCC și HSAa. Tulburările hormonale care apar la scurt timp după leziune reflectă o disfuncție reală, în special anomaliile axului ACTH, care corelează cu severitatea leziunii și au valoare prognostică. Disfuncția endocrină rămâne substanțial subdiagnosticată din cauza simptomelor suprapuse și a absenței protocoalelor standardizate.

1.4 Obiective științifice:

- Evaluarea sistematică a dovezilor globale privind prevalența hipopituitarismului post-TCC prin meta-analiză
- Determinarea prevalenței și spectrului anomaliilor hormonale acute în HSAa
- Evaluarea relațiilor dintre anomaliile endocrine și severitatea leziunii neurologice
- Investigarea valorii prognostice a nivelurilor precoce de ACTH în prezicerea rezultatelor pe termen scurt
- Integrarea constatărilor într-un cadru translațional care să susțină strategii standardizate de screening

Capitolul 2. Epidemiologie

2.1 Epidemiologia TCC:

- 50–60 de milioane de persoane suferă un TCC anual la nivel mondial
- Cauze principale: accidente rutiere, căderi, agresiuni, leziuni sportive
- Clasificarea GCS: Ușor (GCS 13–15): 80–90% din cazuri; Moderat (GCS 9–12); Sever (GCS 3–8)
- Mortalitate: 30–40% în TCC sever; supraviețuitorii prezintă frecvent sechele cognitive, psihiatrice și endocrine cronice

2.2 Epidemiologia HSAa:

- Incidența globală: 6,1 la 100.000 de persoane-an; aproximativ 8,09 milioane de cazuri prevalente la nivel mondial[1]
- ~30% mortalitate globală; aproape 50% dizabilitate neurologică pe termen lung
- Factori de risc majori: hipertensiune arterială, fumat, sex feminin, antecedente familiale, consum de alcool
- Complicații: vasospasm, ischemie cerebrală întârziată, hidrocefalie, hiponatremie, disfuncție neuroendocrină

2.3 Suprapunerea dintre TCC și HSAa: Ambele afecțiuni împărtășesc caracteristici fiziopatologice – neuroinflamație, edem cerebral, instabilitate hemodinamică și disfuncție hipotalamo-hipofizară – subliniind necesitatea evaluării neuroendocrine integrate.

Capitolul 3. Anatomia și Fiziologia Axului Hipotalamo-Hipofizar

3.1 Prezentare anatomică: Axul hipotalamo-hipofizar este principalul sistem de reglare neuroendocrină al organismului. Glanda hipofiză este situată în sella turcica, conectată la hipotalamus prin pedunculul hipofizar – o structură delicată, foarte vulnerabilă la forțe de forfecare.

3.2 Vascularizația și vulnerabilitatea: Circulația portală hipofizară asigură principala conexiune funcțională între hipotalamus și hipofiza anterioară. Acest aranjament vascular are o capacitate limitată de autoreglare, făcându-l susceptibil la ischemie în timpul hipotensiunii, șocului sau vasospasmului.

3.3 Axele hormonale:

- **Axul ACTH-Cortizol (HPA):** CRH din hipotalamus stimulează eliberarea ACTH, care determină producția de cortizol – esențial pentru adaptarea la stres, stabilitatea cardiovasculară și modularea imunitară

- **Axul GH-IGF-1:** Reglat de GHRH și somatostatină; deficitul de GH este cea mai frecventă anomalie endocrină post-TCC
- **Axul tiroidian:** TRH stimulează TSH, reglând metabolismul și cheltuiala energetică
- **Axul gonadal:** GnRH reglează secreția de LH/FSH, controlând funcția reproductivă
- **Axul ADH:** Reglează homeostazia apei; disfuncția determină diabet insipid sau SIADH

Capitolul 4. Fiziopatologia Hipopituitarismului Post-Leziune

4.1 Mecanisme în TCC:

- Forfecarea mecanică a pedunculului hipofizar și a nucleilor hipotalamici
- Edemul cerebral și PIC crescut care comprimă hipofiza împotriva sellei turcice
- Leziunea ischemică din hipotensiune și circulația portală afectată
- Leziunea neuroinflamatorie: TNF-α, IL-1β, IL-6 promovează apoptoza celulelor hipofizare
- Insultele sistemice secundare (hipoxie, instabilitate metabolică) exacerbează disfuncția

4.2 Mecanisme în HSAa:

- Efecte toxice ale sângelui subarahnoidian: produși de degradare a hemoglobinei, stres oxidativ
- Vasospasmul cerebral care compromite fluxul sanguin hipofizar
- Ischemia hipotalamică din implicarea arterelor perforante
- Hidrocefalia care produce distorsiune mecanică
- Apoptoza mediată de citokine (TNF-α, IL-1β activează căile caspase)
- Fibroza inflamatorie și arahnozita adezivă în jurul pedunculului hipofizar

4.3 Disfuncția acută versus cronică:

- Anomaliile acute sunt adesea reversibile (edem, compromis vascular temporar)
- Disfuncția permanentă rezultă din infarct, transsecția pedunculului, pierderea neuronală
- Răspunsul la stres versus deficit real: interpretarea este dificilă în starea critică
- Disfuncția cronică devine aparentă la 3–12 luni post-leziune; deficitul de GH este cel mai frecvent

Capitolul 5. Manifestări Clinice

5.1 Deficitul de ACTH (Insuficiență Suprarenaliană Secundară): Oboseală, slăbiciune, anorexie, hipotensiune ortostatică; poate precipita criza suprarenaliană amenințătoare de viață cu hipotensiune severă, hipoglicemie și colaps circulator.

5.2 Deficitul de GH: Oboseală persistentă, capacitate redusă de efort, scăderea masei musculare, adipozitate centrală, depresie, încetinire cognitivă – simptome care se suprapun frecvent cu sindromul post-commoțional.

5.3 Deficitul de TSH (Hipotiroidism Central): Oboseală, intoleranță la frig, creștere în greutate, încetinire cognitivă; T4 liber scăzut cu TSH inadecvat de normal/scăzut.

5.4 Deficitul de Gonadotropine: Scăderea libidoului, infertilitate, disfuncție erectilă, amenoree; contribuie la osteoporoză, sarcopenie, tulburări de dispoziție.

5.5 Deficitul de ADH (Diabet Insipid Central): Poliurie, polidipsie, hipernatremie; în starea critică poate fi interpretat greșit ca diureză osmotică sau pierdere cerebrală de sare.

5.6 Suprapunerea dintre manifestările endocrine și neurologice: Oboseala, tulburările cognitive, depresia, slăbiciunea și instabilitatea tensiunii arteriale apar atât în disfuncția endocrină, cât și în sindroamele de recuperare neurologică – făcând hipopituitarismul clinic invizibil dacă nu este căutat activ.

Capitolul 6. Evaluarea Diagnostică

6.1 Momentul evaluării:

- **Faza acută (zile):** Testarea rezervată suspiciunii clinice de deficite amenințătoare de viață; testarea dinamică nu este de încredere
- **Faza subacută (săptămâni–luni):** Screeningul devine mai fiabil; testarea confirmativă la 3–6 luni este recomandată
- **Faza cronică (>3 luni):** Fereastra optimă pentru diagnosticul definitiv; reevaluarea anuală este recomandată

6.2 Teste hormonale bazale:

- **ACTH/Cortizol:** Cortizolul matinal <3 µg/dL sugerează puternic insuficiență; 3–15 µg/dL necesită testare dinamică
- **GH/IGF-1:** IGF-1 scăzut sugerează deficit; nivelul normal nu exclude deficitul
- **Tiroidian:** T4 liber scăzut cu TSH inadecvat de normal/scăzut indică hipotiroidism central
- **ADH:** Hipernatremia cu urină diluată sugerează diabet insipid

Capitolul 7. Revizuirea Literaturii

Hipopituitarismul după leziunea cerebrală acută a devenit o cauză majoră de morbiditate tratabilă pe termen lung. Ratele de prevalență: TCC sever ~35%, TCC moderat ~11%, TCC ușor ~17%; HSAa 14–55% în faza cronică. Axul GH este cel mai frecvent afectat, urmat de axul gonadotrop.

Rezumatul mecanismelor fiziopatologice (Tabelul 1):

MECANISM	TCC	HSAA
LEZIUNEA PRIMARĂ	Forfecare mecanică, traumatism direct	Acumulare de sânge, efecte de presiune
LEZIUNEA VASCULARĂ	Hipotensiune, perfuzie afectată	Vasospasm, flux sanguin redus
RĂSPUNS INFLAMATOR	Neuroinflamație, eliberare de citokine	Produși de degradare a sângelui, inflamație intensă
HIDROCEFALIE	Mai puțin frecventă	Complicație frecventă
MECANISM PRINCIPAL	Mecanic + ischemic	Vascular + inflamator
AXELE CEL MAI AFECTATE	GH, gonadotrop	ACTH, ADH

Protocoale de screening (British Neurotrauma Group, 2017):

- **Pacienți eligibili:** TCC moderat-sever, HSAa sau TCC ușor necesitând internare >48h
- **Panoul inițial (3–6 luni):** Cortizol matinal, TSH/T4 liber, LH/FSH, testosteron/estradiol, IGF-1
- **Testarea dinamică (6–12 luni):** Testul de toleranță la insulină (standardul de aur), Testul de stimulare cu glucagon sau Testul Macimorelin

Capitolul 8. Evoluția Istorică și Dovezile Contemporane

Recunoașterea hipopituitarismului post-traumatic a evoluat de la rapoarte izolate de autopsie (începutul secolului XX) la investigații sistematice (anii 1980–1990). Studiul emblematic Benvenga et al. (2000) a demonstrat până la 50% disfuncție endocrină în TCC moderat-sever. Cohortele prospective moderne (Schneider et al., 2008; Tanriverdi et al., 2015) confirmă o prevalență de 15–40% în rândul supraviețuitorilor TCC. Recunoașterea hipopituitarismului asociat HSAa s-a dezvoltat mai târziu, studiile Kreitschmann-Andermahr et al. (2004) și Jovanovic et al. (2010) demonstrând 20–40% hipopituitarism cronic în rândul supraviețuitorilor HSAa.

Capitolul 9. Lacune în Cunoaștere

- Prevalența și istoria naturală a hipopituitarismului în TCC ușor rămân incomplet înțelese
- Date longitudinale limitate dincolo de cinci ani
- Dovezi insuficiente în populațiile pediatrice
- Nu există un consens universal privind protocoalele optime de screening
- Studii controlate randomizate limitate privind terapia de substituție hormonală
- Biomarkeri fiabili pentru prezicerea hipopituitarismului cronic lipsesc

Capitolul 10. Rațiunea și Obiectivele

Această teză abordează aceste lacune prin:

1. Revizuire sistematică și meta-analiză cuantificând prevalența hipopituitarismului post-TCC
2. Studiu clinic prospectiv evaluând anomaliile hormonale acute în HSAa
3. Analiza biomarkerilor prognostici investigând ACTH ca predictor al rezultatelor neurologice

I. PARTEA SPECIALĂ (CONTRIBUȚII ORIGINALE)

1. Studiul I: Revizuire Sistematică și Meta-analiză

"Acute and Chronic Hypopituitarism Following Traumatic Brain Injury: A Systematic Review and Meta-analysis" (Neurosurgical Review, Springer-Nature, Noiembrie 2024)

Context: TCC este asociat cu diverse anomalii endocrine; înțelegerea prevalenței și a modelelor temporale este crucială pentru managementul clinic.

Metode: Căutare cuprinzătoare în PubMed, Web of Science, Scopus, Medline, Cochrane Library și Google Scholar (Ianuarie 2000–Martie 2024). Modele cu efecte aleatorii cu metoda DerSimonian-Laird. Evaluarea calității folosind Scala Newcastle-Ottawa.

Rezultate:

- **52 de studii** incluse (7.367 de participanți)
- **Orice ax afectat: 33%** (IC 95% [28%; 37%])
- Modele temporale: <3 luni: 40%; 3–6 luni: 31%; 6–12 luni: 26%; >12 luni: 32%

- **Axuri multiple: 7%** (IC 95% [6%; 9%])
- **Axuri specifice:**
    - Deficit de GH: 18% (IC 95% [14%; 21%])
    - Deficit de gonadotropine: 16% (IC 95% [12%; 19%])
    - Deficit de ACTH: 10% (IC 95% [8%; 13%])
    - Deficit de TSH: 6% (IC 95% [5%; 7%])
- Heterogenitate substanțială în toate analizele (I^2: 53–97%)

Concluzii: Prevalență ridicată și natură evolutivă a disfuncției axului hipofizar după TCC, cu modele temporale distincte și variații specifice axului. Constatările susțin strategii de management clinic personalizate bazate pe durată și tipul disfuncției.

2. **Studiul II: Studiu Observațional Prospectiv**

"Biochemical Evidence of Acute Hormonal Abnormality in Aneurysmal SAH and Correlation with Clinical Severity" (Molecular Sciences, MDPI, Mai 2026)

Context: Dovezile emergente sugerează că hipopituitarismul acut este o complicație subrecunoscută în HSAa; corelația cu severitatea clinică rămâne insuficient explorată.

Metode: Studiu observațional prospectiv, Institutul Național de Neurologie și Boli Neurovasculare, București (Octombrie 2024–Martie 2025). 20 de pacienți cu HSAa confirmată. Paneluri hormonale au evaluat ACTH, GH, TSH, ADH. Severitatea evaluată folosind GCS, Hunt & Hess, Scala Fisher Modificată. Analiza corelației Spearman.

Rezultate:

- **Caracteristicile pacienților:** 14 femei, 6 bărbați; vârsta mediană 63,5 ani; 70% hipertensiune; 85% fumători activi
- **Anomalii hormonale:**
    - **ACTH: 75%** (cea mai frecventă)
    - **ADH: 50%**
    - **TSH: 40%**
    - **GH: 5%** (cea mai puțin frecventă)
- **Corelații:**
    - ACTH cu GCS: $\rho = -0,61$ ($p = 0,004$)
    - ACTH cu Hunt & Hess: $\rho = 0,59$ ($p = 0,006$)
    - Axuri multiple cu GCS: $\rho = -0,68$ ($p = 0,001$)

- Axuri multiple cu Hunt & Hess: $\rho = 0,72$ ($p < 0,001$)
- Axuri multiple cu Fisher: $\rho = 0,57$ ($p = 0,009$)

Concluzii: Severitatea clinică mai mare în HSAa este asociată cu o prevalență mai ridicată a disfuncției endocrine biochimice acute, implicând în special axul ACTH și căi hormonale multiple. Constatările sunt exploratorii și generatoare de ipoteze. Evaluarea hormonală precoce în HSAa sever poate ajuta la identificarea pacienților cu risc.

3. Studiul III: Studiul Prognostic

"Prognostic Significance of Early ACTH Levels on Neurological Recovery in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Prospective Cohort Study" (BMC Neurology, Springer Nature, Mai 2026)

Context: HSAa declanșează dereglarea axului HPA; ACTH poate reflecta răspunsul neuroendocrin acut și poate fi asociat cu rezultatele funcționale precoce.

Metode: Studiu de cohortă prospectiv. 20 de pacienți consecutivi cu HSAa. Nivelurile plasmatice de ACTH măsurate în primele 48 de ore de la internare. Rezultatele funcționale evaluate la externare folosind GOS și MRS. Corelația Spearman, testul Mann-Whitney U, regresie logistică multivariabilă exploratorie.

Rezultate:

- **Distribuția ACTH:** 60% deficit (<7,2 pg/mL); 35% normal (7,2–63,3 pg/mL); 5% crescut (>63,3 pg/mL)
- **Corelații:**
  - ACTH cu MRS: $\rho = +0,67$ ($p = 0,0014$)
  - ACTH cu GOS: $\rho = –0,59$ ($p = 0,0063$)
- **Comparații de grup:**
  - MRS (bun ≤2 vs slab >2): $p = 0,014$
  - GOS (bun ≥4 vs slab <4): $p = 0,052$
- **Analiza multivariabilă:** ACTH asociat cu șanse crescute de rezultat slab (OR ≈ 1,16, $p = 0,17$); nu a fost semnificativ după ajustare

Concluzii: Nivelurile precoce de ACTH obținute în timpul spitalizării acute au fost asociate cu rezultatele funcționale pe termen scurt la externare după HSAa. Constatările trebuie interpretate ca reflectând dereglarea ACTH mai degrabă decât deficitul endocrin definitiv. Sunt necesare studii mai mari cu eșantionare standardizată.

II. DISCUȚIA INTEGRATĂ

1. **Comparația între TCC și HSAa:**
    - Ambele afecțiuni declanșează suprimarea hormonală precoce
    - Dereglarea în HSAa corelează mai strâns cu severitatea clinică și nivelurile precoce de ACTH
    - TCC prezintă adesea un profil de deficit cronic întârziat
    - HSAa: legătură mai puternică ACTH-rezultat (insultă suplimentară din produșii de degradare a sângelui și vasospasm)
    - TCC: leziunea axonală difuză și microhemoragiile produc un model heterogen cu latență variabilă a declinului hormonal
2. **Integrarea clinică:**
    - Screening endocrin de rutină în faza acută atât pentru TCC, cât și pentru HSAa
    - ACTH scăzut ar trebui să declanșeze substituția precoce cu glucocorticoizi
    - HSAa: evaluare endocrină protocolizată în timpul ședерii în ATI
    - TCC: urmărire longitudinală pentru detectarea deficitului întârziat
3. **Limitări comune ale studiilor:**
    - Eșantioane mici
    - Severități ale leziunii heterogene
    - Metode de testare variabile
    - Absența testării dinamice hormonale
    - Lipsa urmăririi pe termen lung
    - Confuzia prin intervenții terapeutice
    - Design monocentric

III. CONCLUZII

Această teză de doctorat a examinat hipopituitarismul după TCC și HSAa din perspective complementare. Cele trei studii originale demonstrează că dereglarea hipotalamo-hipofizară nu este un epifenomen rar al leziunii cerebrale severe, ci o consecință relevantă clinic care poate influența recuperarea, reabilitarea și rezultatul pe termen lung.

Constatări majore:

1. **Hipopituitarismul post-TCC este frecvent și persistent:** Prevalența combinată a oricărei disfuncții de ax = 33%; deficitul de GH cel mai frecvent (18%); anomaliile detectabile precoce și prezente în faza cronică.

2. **Anomaliile hormonale biochimice acute sunt frecvente în HSAa:** Axul ACTH cel mai frecvent afectat (75%); frecvența și intensitatea cresc odată cu gradul neurologic mai slab și sarcina radiologică mai mare.
3. **Nivelurile precoce de ACTH au semnificație prognostică în HSAa:** Nivelurile scăzute sau dereglate de ACTH asociate cu rezultate funcționale mai slabe; ACTH poate servi ca biomarker precoce al stresului neuroendocrin și al severității leziunii.

Distincție cheie: Fenotipul endocrin în TCC apare mai eterogen și evoluează în timp; răspunsul hormonal acut în HSAa este mai strâns legat de severitatea inițială a hemoragiei.

Implicații clinice:

- Supraviețuitorii cu TCC moderat-sever ar trebui să beneficieze de urmărire endocrină structurată (în special cu oboseală, tulburări cognitive, modificări de dispoziție, disfuncție sexuală sau recuperare funcțională slabă inexplicabilă)
- Pacienții cu HSAa (în special grade clinice severe) beneficiază de evaluare hormonală precoce în faza acută, cu atenție la axul ACTH
- Valorile ACTH scăzute/anormale nu trebuie ignorate; pot identifica subgrupuri cu risc mai mare de rezultat slab
- Screeningul activ este esențial, având în vedere suprapunerea simptomelor cu sechelele neurologice post-leziune

Recomandări practice:

- Integrarea evaluării endocrine în managementul de rutină al pacienților cu TCC și HSAa
- Urmărire endocrină structurată pentru TCC moderat-sever
- Evaluare hormonală precoce pentru HSAa (în special axul HPA)
- Abordare multidisciplinară: neurochirurgi, neurologi, intensiviști, endocrinologi, specialiști în reabilitare

IV. DIRECȚII VIITOARE

1. **Studii prospective multicentrice mai mari** cu protocoale standardizate de eșantionare hormonală
2. **Paneluri de biomarkeri endocrini** (ACTH, cortizol, markeri GH, parametri tiroidieni, hormoni gonadali, markeri inflamatori) mai degrabă decât hormoni izolați
3. **Modele prognostice folosind învățarea automată** integrând variabile endocrine, clinice, imagistice și biochimice

4. **Testarea intervențiilor endocrine** (studii controlate randomizate pentru terapia de substituție hormonală)
5. **Urmărirea pe termen lung** (dincolo de un an) pentru cartografierea istoriei naturale a recuperării și deteriorării tardive
6. **Standardizarea criteriilor de diagnostic** (consens internațional privind pragurile, strategiile de testare dinamică, interpretarea în faza acută)
7. **Biomarkeri de neuroimagistică și mecanistici** (RMN hipofizar de înaltă rezoluție, imagistică bazată pe difuzie) pentru prezicerea leziunii endocrine
8. **Căi clinice structurate** pentru identificarea pacienților care trebuie testați, când și cum trebuie interpretate rezultatele

V. PUBLICAȚII CHEIE

1. "Acute and Chronic Hypopituitarism Following Traumatic Brain Injury: A Systematic Review and Meta-analysis." *Neurosurgical Review*, Springer-Nature, Noiembrie 2024.
2. "Biochemical Evidence of Acute Hormonal Abnormality in Aneurysmal SAH and Correlation with Clinical Severity." *Molecular Sciences*, MDPI, Mai 2026.
3. "Prognostic Significance of Early ACTH Levels on Neurological Recovery in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Prospective Cohort Study." *BMC Neurology*, Springer Nature, Mai 2026.