

ZNACZENIE DYSHORMONOZY TARCZYCOWEJ Z EUTYREOZĄ (EUTHYROID SICK SYNDROME) U PACJENTÓW Z URAZEM CZASZKOWO-MÓZGOWYM

Ryszard Palugniok

Katedra Biologii Molekularnej, Biochemii i Biofarmacji, Wydział Lekarski, Śląska Akademia Medyczna, Katowice

1 WSTĘP

Wzrost częstości i ciężkości występowania obrażeń ciała jest obecnie zjawiskiem rejestrowanym we wszystkich wysokorozwiniętych krajach świata. Bezpośrednią przyczyną tego stanu jest przede wszystkim gwałtowny rozwój motoryzacji i rozbudowa przemysłu.

Szczególną grupę wśród pacjentów po wypadkach stanowią chorzy z urazami czaszkowo-mózgowymi (cz-m). Urazy cz-m są przyczyną ponad 2/3 zgonów w wyniku wypadków i jednocześnie są przyczyną ciężkiego i często nieodwracalnego inwalidztwa fizycznego i umysłowego [1,2]. Standardowo u pacjentów z tego rodzaju urazem wykonuje się tomografię komputerową głowy (TK). Obecność krwiaka w obrazie tomograficznym powodującego efekt masy jest wskazaniem do wykonania operacji neurochirurgicznej zmierzającej do ewakuacji krwiaka. Ocena stanu klinicznego pacjenta po urazie cz-m opiera się na ocenie neurologicznej z uwzględnieniem skali Glasgow Coma Scale (GCS). Znajomość dodatkowych czynników prognostycznych pozwoliłoby odpowiednio kierować procesem leczniczym i w efekcie dałoby możliwość jak najlepszego wykorzystania drogich procedur medycznych. W przebiegu niektórych zespołów klinicznych nie związanych z patologią tarczycy obserwuje się zmiany poziomów stężeń hormonów tarczycy polegające na zmniejszeniu stężenia 3:5:3'-trijodotyroniny (T_3) oraz wzroście stężeń 3:5':3'-trijodotyroniny (rT_3) w surowicy. Zespół o takim charakterze zmian hormonalnych określany jest

w piśmiennictwie anglojęzycznym nazwą euthyroid sick syndrome (ESS). Wykazano, że w przypadku niektórych schorzeń związanych z pogłębianiem się zaburzeń metabolicznych pod postacią zespołu dyshormonozy tarczycowej z eutyreozą stwierdzano znamienne statystycznie zwiększoną umieralność chorych [3,4,5,6]

2 ZAŁOŻENIA I CELE PRACY

W przypadku chorób pozataarczycowych (NTI) wystąpienie w przebiegu choroby zespołu dyshormonozy tarczycowej z eutyreozą (ESS), który to zespół uważany jest za mechanizm adaptacyjny, dobrze koreluje w niektórych zespołach chorobowych ze śmiertelnością pacjentów. Brak badań dotyczących występowania tego zespołu u pacjentów z izolowanym urazem czaszkowo-mózgowym w piśmiennictwie krajowym oraz pojedyncze prace zagraniczne dotyczące tego problemu były głównym powodem zainteresowania się problemem występowania ESS u pacjentów z urazem cz-m i jego wpływu na wyniki leczenia.

Celem pracy była ocena zachowania się stężeń hormonów tarczycy {trijodotyroniny (T_3), tyroksyny (T_4), wolnej frakcji tyroksyny (FT_4), *revers* trijodotyroniny (rT_3)} oraz przysadki {prolaktyny (PRL), tyreotropiny (TSH)} u pacjentów z urazem czaszkowo-mózgowym. Starano się uzyskać odpowiedzi na następujące pytania:

Jakie zmiany stężeń ocenianych hormonów występują u pacjentów z urazem czaszkowo-mózgowym?

Jaka jest częstotliwość występowania dyshormonozy tarczycowej z eutyreozą wśród pacjentów z urazem czaszkowo-mózgowym?

Czy zmiany w zakresie poziomów stężeń hormonów tarczycy mogą mieć znaczenie w rokowaniu u pacjentów z urazem czaszkowo-mózgowym?

3 MATERIAŁ I METODA

Badaniami objęto 65 pacjentów z rozpoznaniem izolowanym ciężkim urazem cz-m pod postacią krwiaka śródczaszkowego, którzy byli hospitalizowani w Katedrze i Klinice Neurochirurgii i Neurotraumatologii ŚAM w Bytomiu w latach 1996-1998. Na wykonanie badań biochemicznych uzyskano zgodę Terenowej Komisji Etyki Badań Naukowych w Katowicach (zezwolenie nr NN-043-286/96).

W badaniu klinicznym zastosowano dwukrotną kwalifikację pacjentów; pierwszą w trakcie hospitalizacji, powtórna po zakończeniu leczenia w oddziale szpitalnym. W okresie prowadzenia badań wszyscy pacjenci przyjmowani do Katedry i Kliniki Neurochirurgii i Neurotraumatologii ŚAM z pierwotnym rozpoznaniem urazu cz-m bez współistniejącego innego urazu zostali wstępnie zakwalifikowani do badania poprzez założenie dodatkowej karty badań.

Po zakończeniu hospitalizacji zbierano materiał badawczy i na podstawie dostępnej dokumentacji medycznej (historia choroby, karta zleceń, karta badań, raporty pielęgniarstwa i lekarskie) dokonywano końcowej kwalifikacji.

3.1 Kryteria włączenia do badań

Do badań zakwalifikowano pacjentów przyjętych do szpitala z powodu izolowanego zamkniętego ciężkiego urazu cz-m z potwierdzonym w badaniu TK krwiakiem mózgu bez względu na jego umiejscowienie.

3.2 Kryteria wyłączenia z badań

Wykluczeniu ulegli pacjenci:

- u których w uzyskanym wywiadzie znalazły się informacje o przebytych lub obecnie istniejących chorobach tarczycy, zaburzeniach metabolicznych i hormonalnych;

- u których uzyskano nieprawidłowy obraz tarczycy w wykonanym badaniu ultrasonograficznym;
- u których w trakcie leczenia stwierdzono potrzebę zastosowania amin katecholowych;
- u których stwierdzono oznaki upojenia alkoholowego lub w wywiadzie były informacje o spożyciu alkoholu bezpośrednio przed wypadkiem.

3.3 Kryteria podziału na grupy

Pacjenci zakwalifikowani do badań zostali podzieleni na 4 grupy. Przyjęto dwa kryteria: sposób leczenia-operacyjne lub zachowawcze i fakt zgonu pacjenta w okresie obserwacji (180 dni).

Wyodrębniono następujące grupy pacjentów:

- 1 operowanych (OP)
- 2 nieoperowanych (NOP)
- 3 tych którzy przeżyli (P)
- 4 tych którzy zmarli (Z)

Dodatkowo wyodrębniono 4 podgrupy pacjentów:

- 1 operowanych, którzy zmarli (OP_Z)
- 2 operowanych, którzy przeżyli (OP_P)
- 3 nieoperowanych, którzy zmarli (NOP_Z)
- 4 nieoperowanych, którzy przeżyli (NOP_P).

Rozkład ilościowy pacjentów w grupach i podgrupach przedstawia tabela 1.

Tabela 1. Rozkład ilościowy pacjentów w grupach i podgrupach

	n (%)	Razem (%)	
OP	39 (60%)	65 (100%)	
NOP	26 (40%)		
OP_Z	15 (23,1%)	39 (60%)	65 (100%)
OP_P	24 (36,9%)		
NOP_Z	8 (12,3%)	26 (40%)	
NOP_P	18 (27,7%)		
P	44 (67,7%)	65 (100%)	
Z	21 (32,3%)		

Dodatkowo prowadzono ocenę klinicznego stanu pacjenta oraz ocenę współzależności pomiędzy stężeniami badanych hormonów tarczycy, a innymi wynikami badań laboratoryjnych i diagnostycznych wykonywanymi u pacjentów w związku z procesem leczniczym. Ocenę punktacji w skali GCS przeprowadzano w 6 godzinie po urazie. Pacjentów obserwowano podczas pobytu na oddziale szpitalnym oraz w czasie wizyt w Poradni Neurochirurgicznej jednak nie dłużej jak przez okres 180 dni od

dnia przyjęcia do szpitala. Punktacje w skali Glasgow Outcome Scale (GOS) przeprowadzano po okresie obserwacji czyli po 180 dniach.

3.4 Statystyka

Wyniki opracowano statystycznie poprzez stwierdzenie zgodności rozkładu próbek w seriach z rozkładem normalnym przy użyciu testu W Shapiro-Wilka. Nie wszystkie badane grupy i podgrupy spełniały warunki rozkładu normalnego. W przypadku wnioskowania statystycznego w obrębie grup i podgrup w których rozkład nie był normalny, stosowano odpowiednie testy nieparametryczne. Przeprowadzono wieloczynnikową analizę wariancji, a następnie w celu odszukania powiązań pomiędzy otrzymanymi wynikami badań i danymi pochodzącymi z dokumentacji pacjentów zastosowano analizę skupień.

Analiza skupień została po raz pierwszy użyta przez Tryon'a w roku 1939. W rzeczywistości analiza skupień nie jest typowym testem statystycznym, jest to zestaw różnych algorytmów z pomocą których posiadane dane można pogrupować w zbiory. Główną jej cechą w przeciwieństwie do typowych testów statystycznych jest to, że nie weryfikuje ona określonej hipotezy lecz raczej poszukuje najbardziej prawdopodobną.

Wyniki przedstawiono w oparciu o metodę grupowania drzewkowego przyjmując jako miarę odległość euklidesową.

Obliczono także wielokierunkową korelację między stężeniami badanych hormonów w poszczególnych dobach, a oceną stanu pacjenta w skalach GCS i GOS.

Do oceny przeżycia pacjentów zastosowano metodę Kaplana-Meiera - analizy limitu iloczynowego. W opisie analizy przeżycia zastosowana terminy skumulowana proporcja przeżywających i stopa hazardu.

Pacjentów z którymi w trakcie badania utraciono kontakt traktowano jako obserwacje obcięte [7]. W celu porównania funkcji przeżycia grup OP i NOP zastosowano test Cox-Mantel. W szacowaniu statystycznym za poziom istotności przyjęto $p < 0,05$.

Obliczenia numeryczne wykonano przy użyciu programu *STATISTICA 5.0 PL* firmy StatSoft.

4 WYNIKI

Średnia wieku w badanej populacji wynosiła $47,4 \pm 2,12$ lat. Kobiety stanowiły 12% badanej grupy pacjentów. Stosunek ilości pacjentów grupy OP do NOP wynosił 3:2. W całej badanej populacji wskaźnik przeżywalności wynosił 67,7%. W grupie OP przeżyło 61%, a w NOP 69% pacjentów. Średnia punktacja pacjentów ocenianych w skali GCS wynosiła 5,8 pkt. Pacjenci w grupie OP oceniani byli na 5,9 pkt. natomiast w grupie NOP na 5,8 pkt. Pacjenci z grupy P uzyskali punktacje 6,8, a z grupy Z 5,4 pkt.

We wszystkich grupach i podgrupach średnie wartości stężenie T_3 w kolejnych dobach z wyjątkiem doby zerowej były poniżej normy fizjologicznej. W grupie Z stwierdzono statystycznie obniżenie się stężeń T_3 w 0 dobie w stosunku do I doby ($p=0,018$) oraz w III dobie w stosunku do II doby ($p=0,019$). Największe obniżenie się stężenia T_3 obserwuje się w grupie Z w III i V dobie.

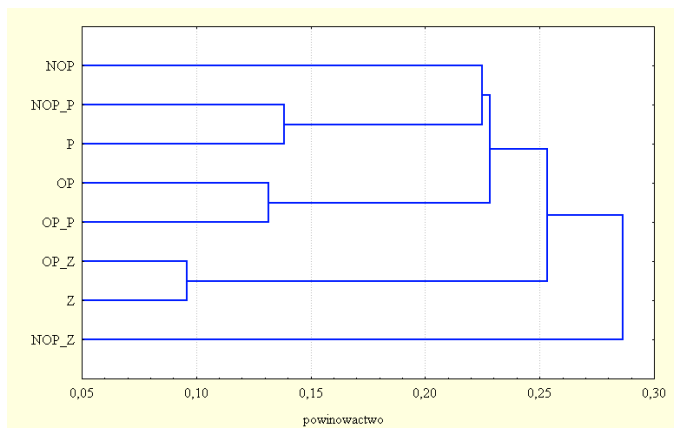
W podgrupach OP_Z, NOP_Z i grupie Z wyniki oznaczeń stężeń z kolejnych dób przekraczają górną granicę normy fizjologicznej dla rT_3 .

Do oceny zebranych wyników zastosowano analizę skupień. Jako danych wejściowych użyto współczynniki korelacji stężeń hormonów (T_3 , rT_3 , T_4 , FT_4 , TSH, PRL) dla każdej grupy i podgrupy w kolejnych dobach (tabela 2).

Tabela 2. Współczynniki korelacji stężeń hormonów w grupach i podgrupach

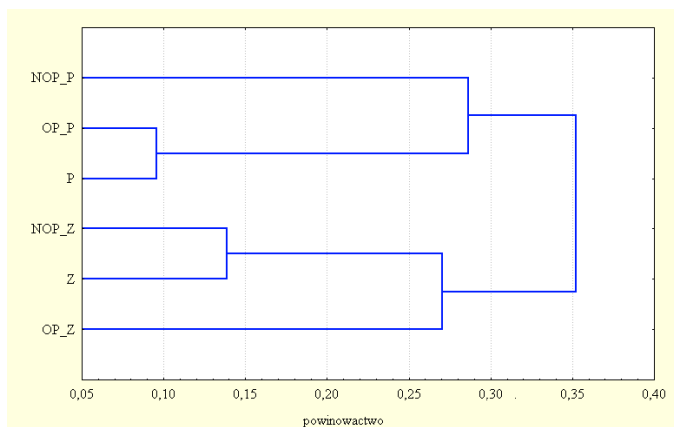
	T_4	FT_4	T_3	rT_3	PRL	TSH
NOP	0,25	-0,30	-0,11	-0,13	-0,07	-0,07
NOP_Z	0,27	0,15	-0,46	-0,03	-0,14	-0,08
NOP_P	0,25	-0,06	-0,05	-0,15	-0,06	-0,08
OP	0,18	-0,04	-0,22	-0,04	-0,14	0,14
OP_Z	-0,01	0,09	-0,30	0,01	-0,03	0,06
OP_P	0,25	-0,12	-0,24	-0,02	-0,20	0,18
Z	0,06	0,11	-0,32	0,00	-0,08	0,03
P	0,25	-0,09	-0,15	-0,10	-0,13	-0,05

Wyniki uzyskane z analizy zaprezentowano na rysunku 1.



Rys. 1. Analiza skupień dla wszystkich badanych grup i podgrup.

Uzyskano jedno zbliżone powinowactwo pomiędzy grupami pacjentów którzy przeżyli i drugie dla grup pacjentów u których nastąpił zgon. Ponieważ w grupach OP i NOP są zarówno pacjenci z grupy Z i P odrzucono z dalszej analizy współczynniki korelacji dla grup OP i NOP. Powtórna analiza wykazała, że grupy i podgrupy pacjentów u których wystąpił zgon oraz grupy i podgrupy pacjentów którzy przeżyli grupują się w osobne skupiska (rys. 2).



Rys. 2. Analiza skupień dla wybranych grup i podgrup.

Świadczy to o odmiennych zachowaniach się stężeń hormonów w tych skupiskach.

Tabela 3 przedstawia współczynniki korelacji stężeń badanych hormonów względem uzyskanej przez pacjentów punktacji w skali GCS.

Tabela 3. Współczynniki korelacji stężeń hormonów w stosunku do skali GCS.

	T ₃	rT ₃	T ₄	FT ₄	TSH	PRL
0 doba	-0,23	0,15	-0,06	0,20	0,17	0,32
I doba	0,32	-0,01	0,37	0,45	-0,19	0,39
II doba	0,30	0,14	0,32	0,05	0,42	0,42
III doba	0,55	-0,04	0,48	0,37	-0,43	0,37
V doba	0,30	-0,04	0,16	0,19	-0,11	-0,01
VI doba	0,23	-0,32	0,08	0,12	0,24	0,38

pola cieniowane - $p < 0,05$

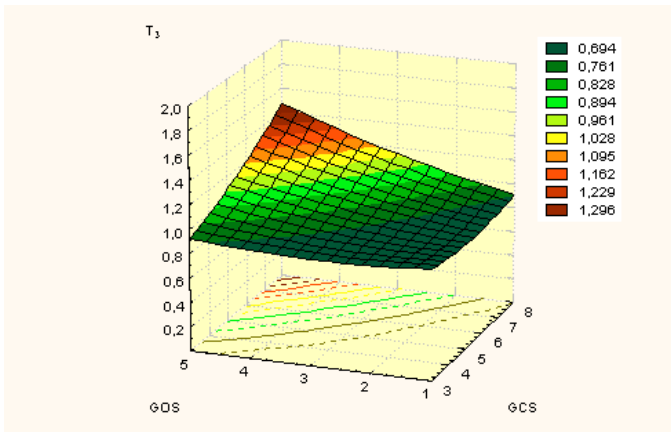
W I dobie obserwuje się znamiennej statystycznie dodatnią korelację punktacji w skali GCS z stężeniami hormonów T₄, FT₄ i PRL. Natomiast w II dobie dodatnia korelacje znamiennej statystycznie stwierdzona została dla oznaczeń hormonów TSH i PRL. Znamiennej statystycznie ujemną korelację między skalą GCS a stężeniem hormonu TSH i dodatnią znamiennej statystycznie korelację między skalą GCS a stężeniem hormonów T₃ i T₄ stwierdzono w III dobie.

Tabela 4. Współczynniki korelacji stężeń hormonów w stosunku do skali GOS

	T ₃	rT ₃	T ₄	FT ₄	TSH	PRL
0 doba	0,10	-0,07	0,14	0,14	0,13	0,35
I doba	0,28	-0,15	0,31	0,35	-0,10	0,38
II doba	0,25	-0,12	0,21	0,06	0,28	0,14
III doba	0,52	-0,21	0,30	0,26	-0,08	0,07
V doba	0,61	-0,42	0,36	-0,22	0,21	0,07
VI doba	0,45	-0,41	0,27	0,08	0,27	0,39

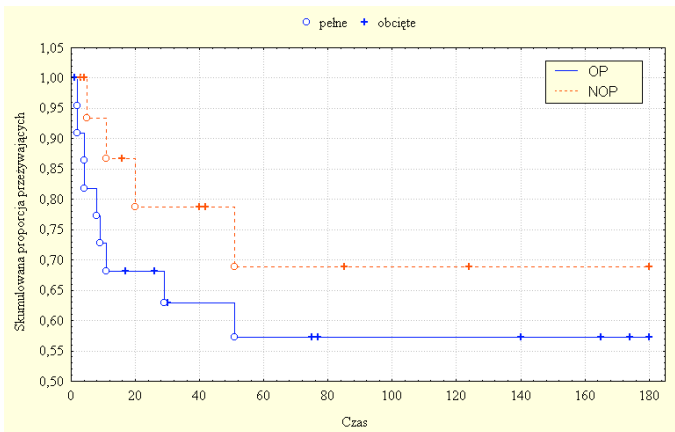
pola cieniowane - $p < 0,05$

Stwierdzono znamiennej statystycznie dodatnią korelację hormonu T₃ w stosunku do punktacji GOS w III, V i VI dobie (tab. IV). Rysunek 3 przedstawia wykres przestrzenny korelacji hormonu T₃ w III dobie w stosunku do uzyskanej punktacji w skalach GCS i GOS. Można zauważyć, że pacjenci, których stężenie hormonu T₃ w III dobie było większe od 1,245 nmol/l otrzymywali po 180 dniach obserwacji 4 lub 5 pkt. w skali GOS.



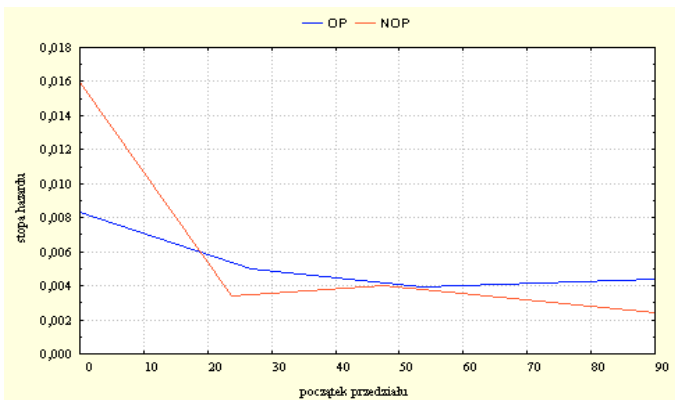
Rys. 3. Wykres przestrzenny wzajemnej korelacji punktacji w skalach GOS, GCS i stężeniem hormonu T₃ w III dobie.

Dla grup OP i NOP wykreślono krzywe przeżycia wg Kaplana-Meiera (rys. 4). Wynik potwierdzono testem Cox-Mantel. Obie krzywe OP i NOP są znamienne statystycznie różne przy $p < 0,05$.



Rys. 4. Krzywa Kaplana-Meiera dla grup OP i NOP.

Skumulowana proporcja przeżyjących dla grupy NOP wyniosła w 180 dniu od przyjęcia 0,69, natomiast dla grupy OP 0,57. Na rysunku 5 przedstawiono wykres ryzyka zgonu w kolejnych dniach od urazu.



Rys. 5. Krzywa stopy hazardu dla grup OP i NOP.

Stwierdzona większa w początkowym okresie obserwacji stopa hazardu w grupie NOP w stosunku do grupy OP ulega zrównaniu dla obu grup w 18 dniu, a później jest niższa dla grupy NOP.

5 DYSKUSJA

Pacjenci zakwalifikowani do badań stanowili część populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu urazu cz-m w Katedrze i Oddziale Klinicznym Neurochirurgii i Neurotraumatologii ŚAM w Bytomiu w latach 1996-1998. Rejonem działania Katedry jest głównie obszar aglomeracji śląskiej charakteryzujący się dużą liczbą ludności i gęstością zaludnienia, szczególnym zagęszczeniem komunikacyjnych szlaków kolejowych i drogowych oraz koncentracją przemysłu ciężkiego. Dane uzyskane w oparciu o analizy: wieku, śmiertelności oraz podziału pacjentów wg płci odpowiadają strukturze populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu urazu cz-m opisywanych w literaturze [8,9]. W swojej pracy Łątka opierając się na obserwacji 1664 pacjentów hospitalizowanych w Klinice Neurochirurgii i Neurotraumatologii ŚAM w Bytomiu z powodu urazu cz-m podaje procentową ilość pacjentów płci żeńskiej równą 12,67%, średnią wieku ogółu pacjentów 43,6 lat oraz śmiertelność 62,12% [10]. Średnia wieku pacjentów włączonych do badań własnych wynosiła 47,4 lat, śmiertelność 67,7%, a kobiety stanowiły 12% badanej populacji. Duże podobieństwo badanej populacji do populacji ocenianych w innych pracach dotyczących urazów cz-m [11,12] pozwala stwierdzić, że badana grupa pacjentów jest reprezentatywna. Obserwowana śmiertelność w badanej populacji pacjentów nie odbiega od wartości uzyskanych w innych badaniach na większych populacjach [10,13].

Obserwowane u wszystkich pacjentów zmiany stężeń hormonów pod postacią wzrostu stężenia rT₃ oraz obniżenia stężenia T₃ w stosunku do normy fizjologicznej sugerują występowanie u pacjentów z urazem cz-m zespołu dyshormonozy tarczycowej z eutyreozą. Zespół ten spotyka się w różnorodnych schorzeniach nie związanych z bezpośrednią patologią tarczycy [14,15]. W pracy Chiolero i wsp. zaobserwowano obniżenie się stężenia T₃ poniżej normy fizjologicznej a także statystycznie znamienne wzrost stężenia rT₃ w stosunku do normy w 4 dniu badań

u pacjentów z urazem głowy [14]. W badaniach własnych wzrost ten występował już w 0 dobie. Zmiany te są najprawdopodobniej spowodowane zmniejszoną aktywnością 5'-monodejodyny [16] co daje w wyniku obniżenie produkcji obwodowej T_3 i zahamowanie rozkładu rT_3 [17]. W badaniach własnych obserwowano stopniowe obniżanie się stężenia T_3 u pacjentów z grupy Z. Największe obniżenie stężenia obserwowano w III dobie.

W przypadku drugiego bardzo ważnego parametru wskazującego na zespół ESS rT_3 także w przypadku grup OP_Z, NOP_Z i Z zaobserwowano istotny wzrost wartości stężeń rT_3 powyżej normy. Zmiany zarówno T_3 jak i rT_3 sugerują istotne zaburzenia w aktywności 5'-monodejodyny. U 20% pacjentów oddziałów intensywnej terapii niskie stężenia T_3 występują obok obniżenia stężenia T_4 . Stężenia T_4 mniejsze niż 3 $\mu\text{g/dL}$ (38,61 nmol/l) związane było z 84% śmiertelnością [18]. W badaniach własnych stwierdzono obniżenie się stężenia T_4 w I dobie po zabiegu w grupie Z do wartości 67,99 nmol/l. Porównując grupy OP i NOP pod względem przeżywalności pacjentów stwierdzamy mniejszą skumulowaną proporcję przeżywających grupy OP równą 0,57 w stosunku do grupy NOP 0,69. Jest to najprawdopodobniej spowodowane faktem iż pacjenci grupy NOP (leczony zachowawczo) byli pierwotnie w lepszym stanie klinicznym, mimo że obie grupy NOP i OP w punktacji w skali GCS w 6 godzin po urazie mieli porównywalne wyniki. Przeprowadzona analiza czasu przeżycia (stopa hazardu) pokazuje, że istnieje jednak zwiększone prawdopodobieństwo śmierci pacjentów w grupie NOP w pierwszych kilkunastu dniach po urazie w stosunku do grupy OP.

Przeprowadzona podczas oceny statystycznej wyników analiza skupień wskazała na istnienie związku stężeń badanych hormonów z umieralnością pacjentów. Uzyskane statystycznie znamienne wyniki dodatniej korelacji stężeń hormonu T_3 w stosunku do punktacji w skalach GCS i GOS w III dobie oraz stwierdzone znamienne statystycznie obniżenie stężenia tego hormonu w III dobie w grupie Z pozwalają sądzić, że oznaczanie hormonu T_3 w III dobie po urazie pozwala łącznie z oceną skali GCS na precyzyjniejsze ustalenie rokowania pacjenta tj. punktacji skali GOS w 6 miesiący po urazie.

Myśląc o próbie wykorzystania oznaczania stężeń hormonów tarczycy do oceny rokowania pacjentów z urazem cz-m na podstawie dokonanej analizy wydaje się celowym oprócz oznaczania stężeń T_3 w III dobie oznaczanie dodatkowo frakcji całkowitej T_4 w I dobie, kiedy jest ono statystycznie znamienne obniżone i dodatkowo dodatnio koreluje ze skalą GCS. Oznaczanie stężeń rT_3 nie wydaje się celowe, gdyż nie stwierdzono zależności w badaniach własnych stężeń rT_3 ze śmiertelnością pacjentów. Ostatnio postuluje się także, że stężenie rT_3 nie jest dobrym parametrem do oceny ESS [19].

6 WNIOSKI

1. Na podstawie uzyskanych wyników stężeń hormonów tarczycy stwierdzono u wszystkich badanych pacjentów po urazie czaszkowo-mózgowym zespół dyshormonozy tarczycowej z eutyreozą.
2. W przypadku pacjentów z urazem czaszkowo-mózgowym oznaczanie stężenia T_3 w III dobie łącznie z wynikiem punktacji w skali Glasgow Coma Scale pozwala na precyzyjniejsze ustalenie rokowania pacjenta.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Jannett B., McMillian R.: Epidemiology of head injury. British Medical Journal Clinical Research Ed. 1981, 119: 101-104.
- 2) Kraus J.F., Black M.A., Hessol N., Ley P., Rokaw W., Sullivan C., Bowers S., Knowlton S., Marshall L.: The incidence of acute brain injury and serious impairment in a defined population. American Journal of Epidemiology. 1984, 119(2): 186-201.
- 3) Chow C.C., Mak T.W., Chan C.H., Cockram C.S.: Euthyroid sick syndrome in pulmonary tuberculosis before and after treatment. Ann. Clin. Biochem. 1995, 32: 385-391.
- 4) Kaptein E.M., Weiner J.M., Robinson W.S., Wheeler W.S., Nicoloff J.T.: Relationship of altered thyroid hormone indices to survival in nonthyroidal illnesses. Clin. Endocrinol. (Oxf). 1982, 16: 565-574.
- 5) Palazzo M.G., Suter P.M.: Delivery dependent oxygen consumption in patients with septic shock: daily variations, relationship with outcome and the sick-euthyroid syndrome. Intensive Care Medicine. 1991, 17: 325-332.
- 6) Vexiau P., Perez-Castiglioni P., Socie G., Devergie A., Toubert M.E., Aractini S., Gluckman E.: The 'euthyroid sick syndrome': incidence, risk factors and prognostic value soon after allogenic bone marrow transplantation. Br. J. Haematol. 1993, 85: 778-782.

- 7) *STATISTICA* ver 5.0 PL - Pomoc elektroniczna, StatSoft, USA. 1995.
- 8) Ring I.T., Berry G., Dan N.G., Kwok B., Mandryk J.A., North J.B., Selecki B.R., Sewell M.F., Simpson D.A., Stening W.A.: Epidemiology and clinical outcomes of neurotrauma in New South Wales. *Aust-N-Z-J-Surg.* 1986 Jul; 56: 557-566.
- 9) Selecki B.R., Ring I.T., Simpson D.A., Vanderfield G.K., Sewell M.F.: Trauma to the central and peripheral nervous systems: Part I: an overview of mortality, morbidity and costs; N.S.W. 1977. *Aust-N-Z-J-Surg.* 1982 Feb; 52: 93-102.
- 10) Łątka D., Hendryk S., Kasprzak J., Mrówka R.: The epidemiological trends of head trauma in the highly urbanized region of Upper Silesia (Poland) on the base of 11-years clinical experience. *Neurotraumatology Committee of World Federation of Neurosurgical Societies - Meeting 95.* Thessaloniki, Greece, November 16th-19th, 1995.
- 11) Gościński I.: Obraz kliniczny i postępowanie w pourazowym krwiaku wewnątrzmożgowym w materiale Kliniki Neurotraumatologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w latach 1971-1996. 1103 przypadki. *Przegl Lek.* 1996, 53: 156-161.
- 12) Krauze J.: Struktura populacji chorych - charakterystyka postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w I Katedrze i Klinice Neurochirurgii w dziesięcioleciu 1981-1990. Praca doktorska. Śl.A.M. Katowice 1992.
- 13) Hendryk S., Łątka D., Mrówka R.: Wpływ wybranych czynników na śmiertelność w przebiegu urazów czaszkowo-mózgowych ze szczególnym uwzględnieniem urazu wielonarządowego. I Krajowy Zjazd Unii Polskich Towarzystw Chirurgicznych. Wrocław 11-12.11.1994.
- 14) Chiolero R.L., Lemarchand-Beraud T., Shutz Y., de Tribolet N., Bayer-Berger M., Freeman J.: Thyroid function in severely traumatized patients with or without head injury. *Acta Endocrinologica (Copenh).* 1988, 117: 80-86.
- 15) Rasmus A., Gaszyński W., Piotrowski D., Wachowicz N.: Porównanie wpływu anestezji ogólnej uzupełnionej fentanylem z anestezją z użyciem izofluranu na odpowiedź endokrynno-metaboliczną powodowaną operacją wycięcia pęcherzyka żółciowego. *Anestezja Intensywna Terapia.* 1994, 2: 145-150.
- 16) Wartofsky L., Burman K.D.: Alterations in thyroid function in patients with systemic illnesses: The "Euthyroid Sick Syndrome". *Endocrine Reviews.* 1982, 3: 164-217.
- 17) Felicetta J.V.: Effects of illness on thyroid function tests. *Postgraduate Medicine.* 1989, 85: 213-220.
- 18) Rolih C.A., Ober K.P.: The endocrine responses to critical illness. *Endocrine Emergencies.* 1995, 79: 211-224.
- 19) Burmeister L.A.: Reverse T₃ does not reliably differentiate hypothyroid sick syndrome from euthyroid sick syndrome. *Thyroid.* 1995, 5: 435-441.