

Oś podwzgórze–przysadka–tarczyca w depresji

Hypothalamic–pituitary–thyroid axis in depression

Wanda Foltyn, Ewa Nowakowska-Zajdel, Aleksander Danikiewicz, Andrzej Brodziak

Z Katedry i Oddziału Klinicznego Chorób Wewnętrznych Śląskiej AM w Bytomiu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. A. Brodziak

W pracy przedstawiono rolę układu podwzgórze–przysadkowo–tarczycowego w patogenezie depresji oraz znaczenie hormonów tarczycy w leczeniu depresji.

In this report, the role of hypothalamic-pituitary-thyroid axis in depression is reviewed and the use of thyroid hormones as antidepressant drugs is discussed.

oś podwzgórze–przysadka–tarczyca
depresja

hypothalamic–pituitary–thyroid axis
depression

antydepresyjne działanie hormonów tarczycy

antidepressant effect of thyroid hormones

Wstęp

Wśród zaburzeń endokrynych spotykanych w depresji najlepiej poznano nieprawidłowości w funkcjonowaniu osi podwzgórze–przysadka–kora nadnerczy [1], nadal niejasna pozostaje natomiast rola układu podwzgórze–przysadka–tarczyca w chorobach afektywnych, mimo iż związek ten jest przedmiotem zainteresowania już od ponad 100 lat. Pierwsza wzmianka dotycząca podobieństw objawów obserwowanych w depresji i niedoczynności tarczycy znalazła się w *Raport on myxoedema* i pochodzi z 1888 r. Pięćdziesiąt lat później Asher w pracy *Myxoedematosus madness* stwierdził, że stosowanie preparatów tarczycy u chorych z hipotyreozą i depresją powoduje całkowite ustąpienie objawów depresji [2]. Obserwacje te zachęciły wielu badaczy do podjęcia licznych badań nad zastosowaniem tyroksyny (T4) i trójiodotyroniny (T3) w leczeniu depresji u osób zarówno z towarzyszącą niedoczynnością tarczycy, jak i będących w stadium eutyreozy [3]. Szczególne zainteresowanie wzbudziły doniesienia o korzystnym wpływie podawania hormonów tarczycy w opornych, nawracających depresjach u pacjentów będących w stanie eutyreozy. Mimo iż nie znano biochemicznego uzasadnienia efektu leczniczego tyroksyny i trójiodotyroniny w tych przypadkach, hormony te, zwłaszcza trójiodotyroninę, często wykorzystywano w celu wzmocnienia działania trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych. Joffe i wsp. [4] dokonali

przeglądu badań, prowadzonych w tym zakresie w latach 1970–1993, podczas których 255 pacjentom z depresją oporną na leczenie trójpierścieniowymi antydepresantami podawano dodatkowo T3 w dawce 25–50 ug/dobę. Taka terapia przywróciła wrażliwość na leki przeciwdepresyjne u 25–90% chorych.

Przeprowadzono również próby stosowania dużych dawek tyroksyny w dwubiegunowej chorobie afektywnej z szybką zmianą faz, uzyskując wyraźną poprawę [5].

Wielu autorów uważa, że w patogenezie niedoczynności tarczycy oraz depresji mogą występować wspólne elementy, o czym świadczy podobieństwo objawów klinicznych występujących w tych schorzeniach. Należą do nich: zmniejszony apetyt, przyrost masy ciała, zaparcia, obniżone libido, nadmierna senność, uczucie zmęczenia, obniżona koncentracja, dysforia, mniejsze zainteresowanie otoczeniem, osłabiona pamięć i zaburzenia funkcji poznawczych [6]. U niektórych pacjentów z depresją występują zaburzenia hormonalne typowe dla hipotyreozy, tj. podwyższony poziom tyreotropiny TSH i zmniejszone stężenie wolnej tyroksyny fT4 i trójiodotyroniny fT3 w surowicy krwi, lub dla jej postaci subklinicznej, tj. podwyższony poziom TSH przy prawidłowych wartościach fT3, fT4. Zaobserwowano częstsze występowanie obu tych schorzeń u kobiet. Subkliniczna niedoczynność tarczycy została uznana nawet za czynnik ryzyka rozwoju depresji w populacji kobiet [7]. Stwierdzono również, że hipotyreoza towarzysząca dwubiegunowej chorobie afektywnej predysponuje do szybkiej zmiany faz [8]. Większość jednak chorych cierpiących na depresję pozostaje w stadium eutyreozy, co potwierdzają badania hormonalne (prawidłowe wartości TSH i fT3, fT4 w surowicy krwi). Mimo to obserwuje się u nich pewne zaburzenia w funkcjonowaniu osi podwzgórze–przysadka–tarczyca. Należą do nich:

1. Wzrost poziomu tyroksyny, zarówno wolnej jak i całkowitej, w surowicy krwi. Wartości te oscylują wokół górnej granicy normy i ulegają wyraźnemu obniżeniu w następstwie efektywnego leczenia depresji [9]. Zmiany te obserwuje się u ok. 25% pacjentów z depresją. Według niektórych autorów [10], im cięższy przebieg choroby afektywnej, tym wyższe stężenie T4 w surowicy krwi.

2. Zaburzenia rytmu dobowego wydzielania TSH u pacjentów z depresją. Zmiany te polegają na braku nocnego wzrostu poziomu TSH, który obserwuje się u osób zdrowych. Po uzyskaniu kompletnej remisji objawów depresji rytm dobowy TSH wraca do normy [11, 12].

3. Upośledzona reakcja wydzielania TSH w teście stymulacyjnym, z użyciem TRH. Zaburzenie to występuje u ok. 25–30% pacjentów z depresją [13, 14]. Jest to reakcja odmienna od tej, jaką spotykamy w pierwotnej niedoczynności tarczycy (zarówno jawnej, jak i subklinicznej), w której podanie dożylnie 200 ug TRH powoduje ponad 5-krotny wzrost wydzielania TSH w porównaniu z wartością wyjściową [15]. Niektóre badania wykazały, że test TRH-TSH może mieć istotną wartość prognostyczną w nawracających depresjach. Dłuższe okresy remisji obserwowano u tych pacjentów, u których leczenie przeciwdepresyjne normalizowało odpowiedź komórek tyreotropowych przysadki na działanie TRH, utrzymujące się natomiast obniżone wydzielanie TSH po TRH, mimo klinicznej poprawy po przeprowadzonym leczeniu przeciwdepresyjnym, rokuje gorzej – częściej u tych chorych obserwowano wczesne

nawroty choroby [16, 17]. W literaturze można spotkać także prace, które negują wartość testu TSH po TRH w przewidywaniu nawrotów depresji [18].

4. Zwiększona predyspozycja do autoimmunologicznego zapalenia tarczycy. Skłonności takie stwierdza się u ok.15% chorych z depresją [19]. W przypadkach afektywnej choroby dwubiegunowej z szybką zmianą faz przeciwciała przeciwko peroksydazie tarczycowej (anty-TPO), będącej markerem procesów destrukcyjnych w gruczole tarczowym, pojawiają się u około 50% pacjentów [20]. Przypuszcza się, że poporodowe zmiany nastroju są także związane z obecnością przeciwciał anty-TPO i dysfunkcją tarczycy [21].

Interesujący wydaje się fakt ustępowania wyżej wymienionych nieprawidłowości w trakcie leczenia depresji i to niezależnie od formy prowadzonej terapii (farmakoterapia, elektrowstrząsy, bezsenność). Mimo że mechanizmy prowadzące do zaburzeń w funkcjonowaniu osi podwzgórze–przysadka–tarczyca u pacjentów z depresją pozostają nadal niejasne, to jednak ostatnio pojawiło się kilka interesujących teorii próbujących wyjaśnić patofizjologię tego zjawiska.

1. Teoria hipotyreozy mózgowej

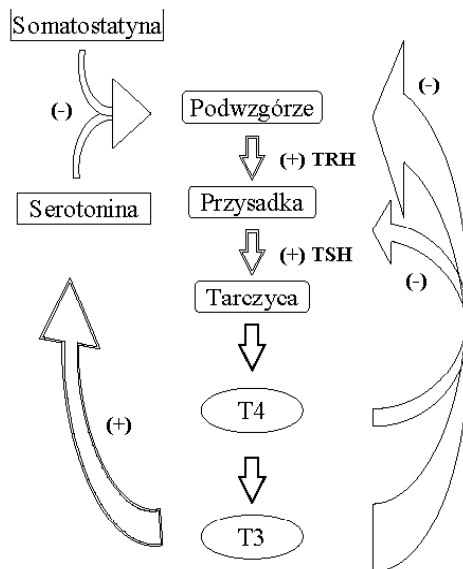
Jedna z teorii zakłada, że depresja może być stanem hipotyreozy mózgowej przy zachowanej układowej eutyreozie [22]. Prawidłowa tarczyca produkuje i uwalnia do krwiobiegu tyroksynę T₄, trójjodotyroninę T₃ oraz metabolicznie nieaktywną „rewers trójjodotyroninę” rT₃. Aktywnym hormonem tarczycy jest głównie T₃, która powstaje lokalnie w tkankach na skutek odjodowania T₄. Proces dejodynacji odbywa się dzięki enzymom zwanym dejodynazami. Dejodynaza typu I (D-I) powoduje odjodowanie zarówno zewnętrznego, jak i wewnętrznego pierścienia T₄, prowadząc w ten sposób do powstania odpowiednio T₃ i rT₃. Dejodynaza typu II (D-II) odjodowuje tylko zewnętrzny pierścień T₄, przekształcając T₄ do T₃. Dejodynaza typu III (D-III) działa na pierścień wewnętrzny T₄, zamieniając ją w nieaktywną rT₃ oraz na pierścień wewnętrzny T₃, prowadząc do powstania również nieaktywnej postaci 3,3'-T₂. W mózgu ludzkim znajdują się tylko enzymy D-II i D-III [23]. Przypuszcza się, że w depresji aktywność tych enzymów jest zmieniona. Obniża się aktywność dejodynazy typu II (pewną rolę w tym procesie odgrywa kortyzol, którego poziom jest podwyższony w depresji), a zatem przewagę zyskuje dejodynaza typu III. W efekcie T₄ i T₃ ulegają lokalnej konwersji w mózgu do nieaktywnych form rT₃ i 3,3'-T₂. Potwierdzeniem istnienia tego typu zaburzeń może być obecność podwyższonego poziomu rT₃ w płynie mózgowo-rdzeniowym u pacjentów z depresją jednobiegunową [24]. W takiej sytuacji dochodzi do lokalnego niedoboru T₃ w mózgu przy prawidłowym stężeniu tego hormonu we krwi. Podanie w tym przypadku egzogennej trójjodotyroniny pozwala uzupełnić ten miejscowy niedobór T₃ w OUN i w ten sposób przyczynia się do łagodzenia objawów depresji.

Innym mechanizmem prowadzącym do hipotyreozy mózgowej, przy prawidłowym poziomie hormonów tarczycy we krwi obwodowej, może być zaburzenie transportu tyroksyny przez barierę krew–mózg. Tyroksyna pokonuje tę barierę tylko w postaci kompleksu z białkiem – transtyretyną, które produkowane jest m.in. w splocie pod-

pajęczynówkowym. Ilość tego białka u pacjentów z depresją jest obniżona, a zatem zmniejsza się dowóz T4 jako substratu dla T3 do tkanki mózgowej u tych chorych, co w konsekwencji prowadzi do lokalnej hipotyreozy w OUN [25, 26]. Transport trójjodotyroniny do mózgu odbywa się bez udziału transtyretyny, co może tłumaczyć obserwowany przez wielu autorów lepszy efekt antydepresyjny egzogennej T3 w porównaniu z T4.

2. Niedobór serotoniny w mózgu

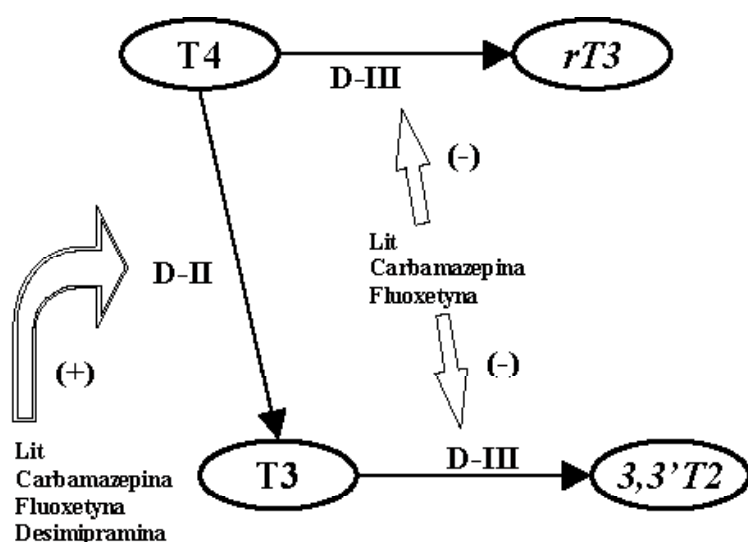
Patogeneza depresji endogennej nie jest jeszcze dokładnie poznana; przypuszcza się, że jest wieloczynnikowa. Jedną z najbardziej przekonujących hipotez zakłada, że istotną rolę w powstawaniu tej choroby odgrywa niedobór serotoniny w mózgu. Liczne badania prowadzone w ciągu ostatnich lat wykazały istnienie sprzężenia zwrotnego między wydzielaniem serotoniny a produkcją TSH i hormonów tarczycy. Serotonina hamuje wydzielanie TRH w podwzgórzu, a zatem jej niedobór w OUN u osób z depresją powoduje wzrost stężenia TRH w mózgu, co w konsekwencji prowadzi do zwiększonej sekrecji TSH. Jednocześnie stwierdzono, że wydzielanie TSH zależy także od stężenia somatostatyny w OUN, która podobnie jak serotonina także hamuje wydzielanie tyreoliberyny (TRH). W depresji endogennej poziom somatostatyny jest także obniżony, co dodatkowo zwiększa wydzielanie TRH i TSH [27]. W wyniku działania obu tych mechanizmów wzrasta produkcja T3 i T4 w gruczole tarczowym. Zgodnie z zasadą ujemnego sprzężenia zwrotnego podwyższone stężenie tych hormonów wpływa hamująco na wydzielanie TRH i TSH (rys. 1).



Rys. 1 Funkcjonowanie osi podwzgórze–przysadka–tarczyca z uwzględnieniem działania somatostatyny i serotoniny

W efekcie tych oddziaływań osiągnięty zostaje nowy poziom równowagi hormonalnej, w której wartości T3 i T4 pozostają w granicach normy lub nieznacznie ją przekraczają, natomiast hormon tyreotropowy jest nieadekwatnie wysoki w stosunku do podwyższonego poziomu hormonów tarczycy [28]. W takiej sytuacji stymulacja egzogennym TRH może wywoływać słabszą odpowiedź komórek tyreotropowych przysadki, co tłumaczyłoby patomechanizm upośledzonego testu TRH-TSH, który stwierdza się u chorych z depresją.

Trójiodotyronina stymuluje układ serotonergiczny w mózgu do produkcji serotoniny. Badania prowadzone na zwierzętach wykazały, że zarówno jednorazowe, jak i przewlekłe podawanie szczurom egzogennej T3 powoduje wzrost stężenia serotoniny w ich korze mózgowej [29], natomiast leczenie trójiodotyroniną ludzi zwiększa u nich poziom serotoniny w surowicy [30]. A zatem możemy mówić tutaj o klasycznym mechanizmie sprzężenia zwrotnego: obniżony poziom serotoniny w tkance mózgowej prowadzi do wzrostu TRH i TSH oraz wtórnie do zwiększenia poziomu T3 i T4. Wydzielana w większych ilościach trójiodotyronina zwiększa zawartość serotoniny w mózgu, która działa hamująco na wydzielanie TRH i TSH (rys. 1). W ten sposób możliwe jest utrzymanie homeostazy. Zaburzenie funkcjonowania tej osi może prowadzić do rozwoju depresji. Korzystne w tych przypadkach wydaje się leczenie, przywracające prawidłowy poziom serotoniny w tkance mózgowej. Leczenie to może obejmować podawanie inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny, a także preparatów trójiodotyroniny lub leków, które zwiększają poziom T3 w mózgu poprzez nasilenie procesu dejodynacji T4 w OUN (rys. 2).



Rys. 2 Wpływ leków antydepresyjnych na działanie dejodynaz w OUN

Badania u szczurów wykazały, że takie leki przeciwdepresyjne, jak lit, karbamazepina i fluoksetyna zwiększają aktywność dejodynazy typu II i osłabiają działanie dejodynazy typu III, czego efektem jest lokalny wzrost T3 w tkance mózgowej [31, 32, 33]. A zatem leki te poprzez swój wpływ na procesy dejodynacji mogą pośrednio, poprzez T3, wywoływać wzrost serotoniny w tkance mózgowej i łagodzić objawy depresji.

Chociaż przedstawiona hipoteza brzmi przekonująco, to jednak Duval i wsp. [34] w swojej pracy stwierdzili, że musi istnieć także jakiś inny mechanizm odpowiedzialny za wystąpienie nieprawidłowego testu wydzielania TSH po TRH u osób z depresją niż tylko niedobór serotoniny, konieczne zatem jest prowadzenie dalszych badań w tym zakresie.

3. Teoria względnego niedoboru katecholamin w mózgu

Teoria ta znana jest od dawna, ale dzięki pojawieniu się kilka lat temu pierwszego selektywnego inhibitora wychwytu zwrotnego noradrenaliny (reboxetine) uwaga badaczy ponownie skupiła się na roli katecholamin w patogenezie depresji [35]. Uważa się, że depresja może być następstwem względnego niedoboru katecholamin w OUN, a szczególnie być związana z nieprawidłowym wydzielaniem i zaburzonym metabolizmem noradrenaliny w mózgu [36]. Istotną rolę wydaje się w tym procesie odgrywać zmieniona aktywność hydroksylazy tyrozynowej – enzymu ograniczającego syntezę katecholamin. Duże znaczenie mają także zmiany ilościowe i jakościowe receptorów adrenergicznych w OUN, obserwowane w depresji [37]. Trójiodotyronina i tyroksyna wzmacniają funkcję receptora beta adrenergicznego i ułatwiają przewodnictwo w centralnym układzie noradrenergicznym, a zatem w tym mechanizmie działania należy upatrywać ich korzystnego efektu antydepresyjnego [38]. Badania prowadzone na modelach zwierzęcych (szczury) sugerują, że T3 może odgrywać istotną rolę neuromodulatora lub neurotransmitera w ośrodkowym układzie noradrenergicznym. Dzięki technikom immunocytochemicznym stwierdzono, że trójiodotyronina jest wychwytywana, a następnie gromadzona w cytoplazmie komórek locus coeruleus, stąd poprzez włókna nerwowe, podobnie jak noradrenalina, zostaje transportowana do komórek docelowych w centralnym układzie noradrenergicznym [39]. Badania ze znakowaną T3 wykazały, że w komórkach docelowych hormon ten łączy się z receptorem jądrowym. Wydaje się zatem, że aktywność centralnego układu noradrenergicznego może być odzwierciedleniem dystrybucji i działania trójiodotyroniny w mózgu [40]. Badania te potwierdziły wcześniejsze obserwacje Masona i wsp. [41] wskazujące, że największe stężenie T3 w mózgu szczurów znajduje się właśnie w synaptosomach i że T3, a nie T4, jest uwalniana ze zdepolaryzowanych zakończeń nerwowych. Związek hormonów tarczycy z układem noradrenergicznym pozostaje jednak nadal niejasny i stanowi obecnie przedmiot licznych badań.

Aktualne miejsce hormonów tarczycy w leczeniu depresji

W przeszłości podejmowano liczne próby wykorzystania tyroksyny i trójiodotyroniny w leczeniu depresji, zarówno w monoterapii jak i leczeniu skojarzonym. Wielu

autorów uważa, że korzystny wpływ hormonów tarczycy na przebieg depresji mógł przynajmniej w części przypadków wiązać się ze współistnieniem nie rozpoznanej niedoczynności tarczycy, zwłaszcza jej postaci subklinicznej. Dlatego obecnie zaleca się, aby w przypadku każdej depresji, a zwłaszcza odpornej na leczenie, ocenić funkcję osi tarczycowej, oznaczając TSH, fT4, fT3, a w przypadkach dwubiegunowej choroby afektywnej z szybką zmianą faz oraz w depresji poporodowej wskazane jest także oznaczenie przeciwciał przeciwko peroksydazie tarczycowej (anty-TPO). Zastosowanie ultraczułej metody oznaczania TSH (z dokładnością do 0,001 mIU/L) pozwala zdiagnozować subkliniczną postać niedoczynności tarczycy, bez konieczności wykonywania kosztownego testu z TRH [15]. Rozpoznanie hipotyreozy (jawnej lub subklinicznej) towarzyszącej depresji jest oczywistym wskazaniem do włączenia leczenia substytucyjnego tyroksyną. Hormony tarczycy znalazły także zastosowanie w leczeniu depresji, przebiegającej z eutyreozą. Bardziej efektywne działanie w tych przypadkach wykazuje T3 z uwagi na możliwe zaburzenie konwersji T4 do T3 w OUN pacjentów z depresją oraz łatwiejsze przenikanie T3 przez barierę krew–mózg. Najlepiej udokumentowane prace wskazują na:

1 – korzystny wpływ małych dawek trójiodotyroniny (5–50 ug/dobę) stosowanej równocześnie z trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, polegający na przyspieszeniu ich efektu antydepresyjnego u osób rozpoczynających leczenie,

2 – wzmocnienie za pomocą T3 odpowiedzi na trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne u pacjentów z depresją oporną na wcześniejsze stosowanie tych leków,

3 – korzystny efekt wysokich dawek T4 (250–500 ug/dobę) w leczeniu dwubiegunowej choroby afektywnej z szybką zmianą faz.

W literaturze brak jest badań oceniających rolę T3 we wspomagającym leczeniu depresji u chorych stosujących selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny. Opisano pojedyncze przypadki wyjątkowej wręcz poprawy po zastosowaniu T3 u pacjentów leczonych bez powodzenia samą fluoksetyną [42, 43].

Rola hormonów tarczycy w leczeniu depresji nie została jeszcze jasno ustalona i wymaga dalszych badań.

Summary

Depressed patients, although viewed as chemically euthyroid, have alterations in the function of hypothalamic-pituitary-thyroid axis including slight elevation of the serum thyroxine (T4), loss of the nocturnal TSH rise, blunted thyrotropin (TSH) response to thyrotropin-releasing hormone (TRH) stimulation and predisposition to autoimmune thyroiditis. Both hypothyroid and depressed patients share a number of clinical features in common. This is the reason that some research workers use the "brain hypothyroidism" hypothesis to explain the pathogenesis of depression. They suggest that depression is a state of local hypothyroidism in brain with normal peripheral thyroid hormone concentrations as a result of brain type II deiodinase inhibition and impaired transport T4 across the blood brain barrier. This theory seems to be compatible with the serotonin deficiency hypothesis of depression. Some studies confirm the existence of classical feedback between serotonergic and hypothalamus-pituitary-thyroid systems. TRH remains under a constant inhibition by serotonin and reduced intracerebral serotonin concentration seen in depression will lead to increased TRH concentration in brain tissue. This mechanism is probably responsible for blunted TSH response to TRH stimulation. Triiodothyronine stimulates the serotonergic system to serotonin secretion in the central nervous system, so local brain

hypothyreosis decreases the serotonin level and enhances depression. There is little known about the association between thyroid hormones and central noradrenergic system in depression. Some animal studies have shown that triiodothyronine may play a neuromodulatory or neurotransmitter role in the adrenergic nervous system, facilitate nerve conduction in it and enhance the function of beta adrenergic receptors.

Although, there is a considerable progress in neuroendocrinology, the association between thyroid hormones and depression remains still unclear and needs further investigations.

Ínū áċđ'ioċċ-áċđ'ínřřéřéón-úċńńáċáír' éłéłċř đ'đċ áłđ'đłńńċċ

Níáłđċříċł

Nđłáċ ýáńċċđċńńúó ířđóřłíċċ đ'đċ áłđ'đłńńċċ ířáċťářłńń' íđ'đłáłċ, ííúł íńċċńíłíċ' á óóíċċċńċđńáříċċ nċńńłċú áċđ'ioċċ-áċđ'ínřřéřéón-nċđċńáłóċ íłńċńđ' íř ċċċíċ-łńċł ċ áċíóċċċ-łńċł đ'ńáńáłđċáłíċł ýóńċđłċř, n.ł. íđċċřċńċ óóíċċċ úċńńáċáńċċ éłéłċŮ. ířċáńċłł +-ńńńń áńńđł-łłċłł ířđóřłíċ' ýńń: nłńáłłóċ' ċ óáłċċ-łłċł nłáłđċříċ' nċđċńċċń Ĥ4 á nńáńđńċł ċđńáċ, íńńóńńńáċł íř-ńńá đńńńř áúáłċłċ' nċđłńđńđ'ńńáń áđċċńř NSÍ, ířđóřłńń' đłřċċ' áúáłċłċ' NSÍ á nłńńł, nńċċó-ċċđóýłċ ħ nċđłńċáłđċńċċ NŘÍ, ř nřċłł óáłċċ-łłńř' đ'đłáċńđ'ċċċċ' áń řóńńċċċċńċċ-áċ-łńċċċ áńċłċłċł úċńńáċáńċċ éłéłċŮ. Nńáńńáń ċċċíċ-łńċċċ nċċđ'ńċċá, ířáċťářłċłúó đ'đċ áłđ'đłńńċċ ċ íłáńńńřńń-íńńċ úċńńáċáńċċ éłéłċŮ ířċċń' łń ċńńáċċ ċńńċłáńńłċł áń đ'đłáđ'đċń' nċ' đ'đńáú íáú' nłłċ' đ'ńńáłłċłř' áłđ'đłńńċċ đ'đċ đ'ńċłúċ nłđċċ' „ċńċáńáńáń áċđ'ńċđłċłř". Ýńř áċđ'ńłċłř đ'đłáđ'ńċřářłń, +-ńń áłđ'đłńńċċ' ċłċłń áúńńú nńńń' íċłċ ċńċřċńċ íłáńńńřńń-íńńċ áđċċńńá úċńńáċáńċċ éłéłċŮ (ńńáłłń Ĥ3) á ółńđřċńċċ íđáńċċ nċńńłċł đ'đċ nńđđř, íńċ nċńńłċńċ ýóńċđłċł. Nřċłł nńńń' íċł ċłċłń áúńńú đłċóċċńńńċ ířđóřłńńċċ ċńċáńáċé áł nłċłńńċ áłċáċńċłř Ĥ (ółđċłńń, íńáłńńńáłłńńáń ċř ċńáłđńċċ Ĥ4 áń Ĥ3), ċċċ ċł ířđóřłńńáń nđřńđ'ńđńř nċđċńċċńř +-łđłċ ářđłłđ ċđńáú- ċńċá (óċłńńłńńř' đ'đńáóċċċ' áłċċłř, nđřńđ'ńđńċđóýłłáń Ĥ4 nđřńńċđłńċńř á đ'ńáđ'ńó-ńċńńáċé nđ'ċłńłċċċ ó ċċó ħ áłđ'đłńńċċłċ).

Đđłáńńřáċłłńř' áċđ'ńłċłř íńńř,ńń' á nńáċċńċċ ħ nłńđċłċ íłáńńńřńń-íńńċċ nłđńńċńċłř, ċřċ áċřáńńáń đ'ńńáłłłńċ-łńċłáń óřċńđř đ'đċ áłđ'đłńńċċ. Ēńńáń-ċńċłńńłł ċń-ńċłáńáříċ' đ'ńċřċřċċ nóúłńńáńáříċł íáđńńńċ nń'ċċ ċłċáó nłđńńńċńċýđáċ-łńċłċċ ċ áċđ'ńřřċřċ-áċđ'ioċċċřđń-ńċđċńářċńċńċ nċńńłċłċ. Nłđńńńċł nńđċłċċń đ'đńáóċċċł NŘÍ á áċđ'ńřřċřéónł, ř nċłáńářńċłłń, łáń íłáńńńřńń-íńńńń, ířáċťářłċłř' đ'đċ áłđ'đłńńċċ áńċáóċářłń áúáłċłċł NŘÍ ċ NSÍ, 'áċ'łńń', ċ.đ., íńáłńńńáłłńńċ ċř íłđ'đřáċċńńċ nłńń nńċċóċ' óċċ NSÍ đ'ńċł NŘÍ. Nđċċńáńċđċńċ nńċċóċċđółń nłđńńċńċýđáċ-łńċłċł nċńńłċó áċ' đ'đńáóċċċ nłđńńċńċłř. Ēńċřċńńř' íłáńńńřńń-íńńńń Ĥ3 á óńń ó ċċó ħ áłđ'đłńńċł áđ'ńċċńċłłńń óċłńńřłń ċńńłńđřċł nłđńńċńċłř á ċńċáł ċ óńċċċářłń nċńáđċċń áłđ'đłńńċċ. Ířċłłłł ċċáłńńńř ċřáċċċńńńńú ċłċáó íńđřáđłńńýđáċ-łńċłċċ nċńńłċłċ ċ áđċċńċċ úċńńáċáńċċ éłéłċŮ đ'đċ áłđ'đłńńċċ. Ĉńńċłáńáříċ' íř ċńáłċ' ó ċřáńđřńđńđńńńń ċċáńńńńńń đ'ńċřċřċċ, +-ńń nđċċńáńċđċńċłř ċłċłń ċńđ'ńċł' nń đńċł íłċđńđřńċċńńłđř ċ íłċđċċáóċ' nđř á ółńđřċńċċ íńđřáđłńńýđáċ-łńċłċċ nċńńłċł, íáċłá-řłń đ'đńáńáċċńńńń á ýńċċ nċńńłċł ċ óċđłđ' ħ nńóíċċłł áýńř řáđłńńýđáċ-łńċłáń đłđłđ'ńđř. Íłńċńđ' íř ċńř-ċńłċłłńċł óńđ'łó náłáłċċċ nń' ċł áđċċńř úċńńáċáńċċ éłéłċŮ ħ áłđ'đłńńċłċ íńńř,ńń' áń nċó đńđ íł' nńċċ ċ nđłáółń ářċłłċċċċ ċńńċłáńáříċċ.

Achse – Hypothalamus–Hypophyse–Schilddrüse in der Depression

Zusammenfassung

Unter den endokrinen Störungen in der Depression beobachtet man einige Unregelmäßigkeiten im Funktionieren des Systems: Hypothalamus–Hypophyse–Schilddrüse trotz des klinisch und biochemisch festgestellten Euthyreoidismus. Die häufigsten Störungen sind: Tendenz zur Steigerung des Thyroxinlevels T4 im Blutserum, Mangel an Sekretionssteigerung des thyreotropen Hormons TSH, fehlerhafte Sekretion von TSH im Stimulierungstest mit Thyreoliberin TRH und eine zunehmende Tendenz zu den Erkrankungen der schildförmigen Drüse. Die Ähnlichkeit der klinischen Symptomen mit den in der Depression und Schilddrüsenunterfunktion

beobachteten Symptomen lässt viele Forscher die Pathogenese der Depression mit Hilfe der Theorie der „zerebralen Hypothyreose“ erklären. Diese Hypothese nimmt an, dass die Depression ein Zustand des lokalen Mangels an Schilddrüsenhormonen (besonders T3) im zentralen Nervensystem bei dem eingehaltenen System euthyreoidismus sein kann. Dieser Zustand kann die Folge der gestörten Zerebrumstätigkeit von Deiodinase II sein (des für die Konversion von T4 zu T3 verantwortlichen Enzyms) oder eines gestörten Transports von Thyroxin durch die Schranke Blut - Zerebrum (eine kleinere Produktion von T4 transportierendem Protein) bei den Personen mit der Depression. Die geschilderte Hypothese stimmt mit der Theorie des Mangels an Serotonin überein, was ein pathogenetischer Hauptfaktor in der Depression ist. Zahlreiche Forschungen bewiesen, dass es eine Rückkoppelung zwischen dem serotoninergischen System und dem System Hypothalamus - Hypophyse - Schilddrüse gibt. Serotonin hemmt die Produktion von TRH im Hypothalamus, und zwar ihr in der Depression beobachteter Mangel stimuliert die Sekretion von TRH und TSH und ist u.a. für den nicht richtigen Stimulierungstest von TSH nach TRH verantwortlich. T3 stimuliert das serotoninergische System zur Serotoninproduktion. Der lokale Mangel an T3 verringert die Konzentration von Serotonin im Zerebrum im zentralen Nervensystem bei den Personen mit der Depression und steigert die Depressions Symptome. Am wenigsten bekannt ist Abhängigkeit zwischen dem noradrenergischen System und den Schilddrüsenhormonen in der Depression.

Trotz des großen Fortschrittes der Wissenschaft ist der Zusammenhang der Schilddrüsenhormonen mit der Depression immer noch unklar und erfordert weitere Forschungen.

L'axe – l'hypothalamus–l'hypophyse–la glande thyroïde dans la dépression

Résumé

Chez les patients dépressifs on observe certains troubles du fonctionnement de l'axe – l'hypothalamus – l'hypophyse – la glande thyroïde malgré l'euthyroïde chimique et clinique. Les troubles les plus souvent sont: niveau accroissant de thyroxine T4 dans le sérum, manque d'accroissement nocturne de TSH, sécrétion faible de TSH stimulée de TRH, plus grande prédisposition aux maladies autoimmunologiques de la glande thyroïde. A cause de la ressemblance des symptômes cliniques de la dépression et de la sécrétion insuffisante de la glande thyroïde plusieurs chercheurs essaient d'expliquer la pathogénèse de la dépression par l'hypothèse de »l'hypothyroïdisme cérébral«. Cette hypothèse suggère que la dépression résulte du déficit local des hormones de la glande thyroïde (avant tout de T3) dans le cerveau et avec l'euthyroïde normale. Cela peut résulter de la fonction troublée de deiodinase II (enzyme de conversion de T4 à T3) ou du déficit du transport de thyroxine à travers le sang et le cerveau (la production diminuée de transthyretine, transportant T4) chez les personnes souffrant de la dépression. Cette hypothèse corrèle avec la théorie du déficit de sérotonine comme facteur principal pathogénique de la dépression. Plusieurs recherches indiquent l'existence de liaison réversible du système sérotoninergique et du système – hypothalamus – hypophyse – glande thyroïde. La sérotonine freine la production de TRH de l'hypophyse et son déficit incite la sécrétion de TRH et de TSH et cause la réponse incorrecte du teste de stimulation TSH après TRH. La triiodothyronine stimule la production de sérotonine. Le déficit local de T3 dans le cerveau des personnes dépressives diminue encore la concentration de sérotonine dans la cervelle et renforce les symptômes de la dépression. La corrélation du système noradrenergique et des hormones de la glande thyroïde dans la dépression est encore peu connue. Certaines recherches (sur les animaux) démontrent que la triiodothyronine peut jouer le rôle du neurotransmetteur et de neuromodulateur dans le système noradrenergique, qu'elle facilite la conduction du système et renforce la fonction du récepteur beta adrenergique. Malgré le progrès de l'endocrinologie la relation des hormones de la glande thyroïde et de la dépression reste encore peu connue et il est nécessaire des continuer les recherches en question.

Piśmiennictwo

1. Twardowska K, Rybakowski J. *Limbic-hypothalamic-pituitary-adrenal axis in depression (literature review)*. Psychiatr. Pol. 1996; XXX, 5: 741–756.
2. Oppenheimer JH, Braverman LE, Toft A, Jackson IM, Ladenson PW. *A therapeutic controversy: Thyroid hormone treatment when and what?* J. Clin. Endocrin. Metab. 1995; 80 (10): 2873–2882.
3. Jackson I. *Does thyroid hormone have a role as an adjunctive therapy in depression?* Thyroid 1996; 6(1): 63–67.
4. Joffe RT, Sokolov STH, Singer W. *Thyroid hormone treatment of depression*. Thyroid 1995; 5: 235–239.
5. Whybrow PC. *The therapeutic use of triiodothyronine and high doses thyroxine in psychiatric disorder*. Acta Med Aust, 1994; 21: 44–47.
6. Nemeroff CB. *Clinical significance of psychoneuroendocrinology in psychiatry: Focus on the thyroid and adrenal*. J. Clin. Psychiatr. 1989; 50 (5, suppl.): 13–20.
7. Haggerty JJ, Stern RA, Mason GA, Beckwith J, Morey CE, Prange AJ, jr. *Subclinical hypothyroidism: a modifiable risk factor for depression*. Am. J. Psychiatry 1993; 150: 508–510.
8. Bartalena L, Pellegrini L, Meschi M, Anonangeli L, Bogazzi F, Dell’Osso L, Pinchera A, Placidi GF. *Evaluation of thyroid function in patients with rapid cycling and non-rapid cycling bipolar disorder*. Psychiatry Res. 1990; 34(1): 13–17.
9. Baumgartner A, Graf KJ, Kurten I, Meinhold H. *The hypothalamic-pituitary-thyroid-axis in psychiatric patients and healthy subject: Parts 1–4*. Psychiatry Res. 1988; 24: 271–332.
10. Kirkegaard C, Faber J. *The role of thyroid hormones in depression*. E. J. Endocrin. 1998; 138: 1–9.
11. Bartalena L, Placidi GF, Martino E, Falcone M, Pellegrini L, Dell’Osso L, Pachiartotti A, Pinchera A. *Nocturnal serum thyrotropin (TSH) surge and the TSH response to TSH-releasing hormone: dissociated behavior in untreated depressives*. J. Clin. Endocrin. Metab. 1990; 71: 650–655.
12. Sack DA, James SP, Rosenthal NE, Wehr TA. *Deficient nocturnal surge of TSH secretion during sleep and sleep deprivation in rapid cycling bipolar illness*. Psychiatry Res. 1988; 23(2): 179–191.
13. Hein MD, Jackson IMD. *Clinical problems in psychiatric treatment of the medically ill. Review: thyroid function in psychiatric illness*. Gen. Hosp. Psychiatry 1990; 12: 232–244.
14. Roy A, Karoum F, Linnoila M, Pickar D. *Thyrotropin releasing hormone test in unipolar depressed patients and controls: relationship to clinical and biologic variables*. Acta Psychiatr. Scand. 1988; 77(2): 151–159.
15. Lewiński A. *Choroby tarczycy*. W: Romer T, red. *Endokrynologia kliniczna dla ginekologa, internisty i pediatry*. Warszawa: Springer PWN; 1998, s. 357–361.
16. Kirkegaard C. *The thyrotropin-releasing hormone in endogenous depression*. Psychoneuroendocrinol. 1981; 6: 189–212.
17. Krog-Mayer I, Kirkegaard C, Kijne B, Lumholtz B, Smith E, Lykke-Olsen L, Bjorum N. *Prediction of relapse with the TRH test and prophylactic amitriptyline in 39 patients with endogenous depression*. Am. J. Psychiatry 1984; 141: 945–948.
18. Kavoussi RJ, Coccaro EF, Klar H, Lesser J, Siever LJ. *The TRH-stimulation test in DSM-III personality disorder*. Biol. Psychiatry 1993; 15, 34(4): 234–239.
19. Nemeroff CB, Simon JS, Haggerty JJ, Evans DL. *Antithyroid antibodies in depressed patients*. Am. J. Psychiatry 1983; 142: 840–843.
20. Bauer MS, Whybrow PC, Winokur A. *Rapid cycling bipolar affective disorder. Association with grade I hypothyroidism*. Arch. Gen. Psychiatry 1990; 47: 427–432.
21. Harris B, Othman S, Davies JA, Weppner GJ, Richards CJ, Newcombe RG, Lazarus JH, Parkes

- AB, Hall R, Phillips DIW. *Association between postpartum thyroid dysfunction and thyroid antibodies and depression*. Brit. Med. J. 1992; 305: 152–156.
22. Joffe RT. *A perspective on the thyroid and depression*. Can. J. Psychiatry 1990; 35: 754–758.
23. Greenspan FS. *The thyroid gland-metabolism of thyroid hormones*. W: Greenspan FS, Strewler GJ, red. *Basic and clinical endocrinology, fifth edition*. Appleton&Lange 1997; s. 204–205.
24. Linnolila M, Cowdry R, Lamberg B. *CSF triiodothyronine (T3) levels in patients with affective disorders*. Biol. Psychiatry 1983; 18: 1498–1492.
25. Hatterer JA, Herbert J, Hidaka C, Roose SP, Gorman JM. *CSF Transthyretin in patients with depression*. Am. J. Psychiatry 1993; 150: 813–815.
26. Sullivan GM, Hatterer JA, Herbert J, Chen X, Roose SP, Attia E, Mann JJ, Marangell LB, Goetz RR, Gorman JM. *Low levels of transthyretin in the CSF of depressed patients*. Am. J. Psychiatry 1999; 156 (5): 710–715.
27. Morley JE. *Neuroendocrine control of thyrotropin secretion*. Endocr. Rev. 1981; 2: 396–436.
28. Kirkegaard C, Korner A, Faber J. *Increased production of thyroxine and inappropriately elevated serum thyrotropin levels in endogenous depression*. Biol. Psychiatry 1990; 27: 472–476.
29. Sandrini M, Vitale G, Vergoni AV, Ottani A, Bertolini A. *Effect of acute and chronic treatment with triiodothyronine on serotonin levels and serotonergic receptor subtypes in the rat brain*. Life Sciences 1996; 58: 1551–1559.
30. Cleare AJ, McGregor A, O’Keane V. *Neuroendocrine evidence for an association between hypothyroidism, reduced central 5-HT activity and depression*. Clin. Endocrinol. 1995; 43: 713–719.
31. Baumgartner A, Campos-Barros A, Gaio U, Hassenius C, Frege I, Meinhold H. *Effects of lithium on thyroid hormone metabolism in rat frontal cortex*. Biol. Psychiatry 1994; 36: 771–774.
32. Baumgartner A, Campos-Barros A, Gaio U, Hassenius C, Flechner A, Meinhold H. *Carbamazepine affects triiodothyronine production and metabolization in rat hippocampus*. Life Sci. 1994; 54: 401–407.
33. Baumgartner A, Dubeyko M, Campos-Barros A, Eravci M, Meinhold H. *Subchronic administration of fluoxetine to rats affects triiodothyronine production and deiodination in regions of the cortex and in the limbic forebrain*. Brain Res. 1994; 635: 68–74.
34. Duvall F, Mokrani MC, Bailey P, Correa H, Diep TS, Crocq MA, Macher JP. *Thyroid axis activity and serotonin function in major depressive episode*. Psychoneuroendocr. 1999; 24 (7): 695–712.
35. Raccagni C, Brunell N. *Physiology to functionality: the brain and neurotransmitter activity*. Int. Clin. Psychopharmacol. 1999; 14, supl. 1: 3–7.
36. Lambert G, Johansson M, Agren H, Friberg P. *Reduced brain norepinephrine and dopamine release in treatment-refractory depressive illness: evidence in support of the catecholamine hypothesis of mood disorders*. Arch. Gen. Psychiatry 2000; 57(8): 787–793.
37. Leonard BE. *The role of noradrenaline in depression: a review*. J. Psychopharmacol. 1997; 11, 4: 39–47.
38. Whybrow PC, Prange AJ, jr. *A hypothesis of thyroid catecholamine receptor interaction*. Arch. Gen. Psychiatry 1981; 38: 106–113.
39. Gordon JT, Kaminski DM, Rozanov CB, Dratman MB. *Evidence that 3,3',5-triiodothyronine is concentrated in and delivered from the locus coeruleus to its noradrenergic targets via anterograde axonal transport*. Neurosci. 1999; 93(3): 943–954.
40. Rozanov CB, Dratman MB. *Immunohistochemical mapping of brain triiodothyronine reveals prominent localization in central noradrenergic systems*. Neurosci. 1996; 74(3): 897–915.
41. Mason GA, Walker CH, Prange AJ, jr. *L-Triiodothyronine: Is this peripheral hormone a central neurotransmitter?* Neuropsychopharmacol. 1993; 8: 253–258.

42. Gupta S, Masand P, Tanguary JF. *Thyroid hormone supplementation of fluoxetine in the treatment of major depression*. Brit. J. Psychiatry 1991; 159: 866–867.
43. Joffe RT. *Triiodothyronine potentiation of fluoxetine in depressed patients*. Can. J. Psychiatry 1992; 37: 48–50.

Otrzymano: 12.02.2001

Zrecenzowano: 4.05.2001

Przyjęto do druku: 18.06.2001

Adres: Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych
Śląskiej Akademii Medycznej
41-902 Bytom, ul. Żeromskiego 7