

Wpływ zaburzeń sekrecji hormonów tarczycy na funkcje poznawcze

Cognitive functions and thyroid hormones secretion disorders

Mateusz Przybylak, Jakub Grabowski, Leszek Bidzan

Klinika Psychiatrii Rozwojowej, Zaburzeń Psychotycznych i Wieku Podeszłego
Wydział Lekarski, Gdański Uniwersytet Medyczny

Summary

The functioning of the thyroid gland is of great importance for the formation, maturation and activity of the central nervous system. The association of clinical thyroid dysfunction with mental disorders, including cognitive impairment, seems to be well documented. Abnormal concentrations of thyroid hormones can lead to deterioration of cognitive processes through changes in neurotransmission, intensification of oxidative stress, or impact on β -amyloid transformation and glucose metabolism in the central nervous system. Doubts concern mainly subclinical forms of thyroid dysfunction. According to some data, they are supposed to be related to the state of cognitive functions and to be one of the factors accelerating the mechanisms leading to degeneration of the brain tissue and, consequently, development of dementia. The results of studies on the correlation of thyroid activity with cognitive functions and the possible beneficial effects of hormonal supplementation on cognitive processes, however, bring contradictory results, which may be at least partly due to large methodological problems. One should also not exclude a reverse correlation, where the ongoing neurodegenerative process would affect thyroid function, e.g., by the changed production and secretion of thyroliberin. Despite several decades of intensive research, the explanation of this relationship is still far from conclusive.

Słowa kluczowe: ołepienie, subkliniczna niedoczynność tarczycy, tyreotropina

Key words: dementia, subclinical hypothyroidism, thyrotropin

Wstęp

Hormony tarczycy pełnią kluczową rolę w procesie rozwoju i dojrzewania mózgowia, wpływając na tak różnorodne procesy, jak wzrost i integracja neuronalna, proliferacja komórek, mielinizacja, synaptogeneza oraz synteza szeregu kluczowych dla metabolizmu neuroprzekazników enzymów [1]. Jakikolwiek zmniejszenie do-

stępności tych hormonów spowodowane czynnikami środowiskowymi, np. deficytem jodu, zaburzeniami gruczołu tarczowego matki w czasie ciąży lub nieprawidłowościami w rozwoju tarczycy u noworodka, może prowadzić do bardzo poważnych i zwykle utrwalonych deficytów neurologicznych i zaburzeń psychicznych, najczęściej pod postacią upośledzenia umysłowego. W świetle danych, szczególnie pochodzących z ostatnich lat, wydaje się, że o ile hormony tarczycy wpływają na kształtowanie się całego mózgowia, to jednak ich szczególna rola związana jest z rozwojem i funkcjonowaniem obszarów związanych z regulacją nastroju oraz ze sferą poznawczą [2].

Rola hormonów tarczycy nie kończy się jednak w chwili ukształtowania się mózgowia. Są one konieczne dla prawidłowego funkcjonowania ośrodkowego układu nerwowego (OUN) przez całe życie. Zaangażowane są w wiele procesów mózgowych, a szczególne znaczenie odgrywają w utrzymywaniu zdolności do wytwarzania nowych połączeń synaptycznych, czyli kształtowania tzw. plastyczności mózgu [3]. Ponadto adekwatne wydzielanie hormonów tarczycy jest konieczne dla prawidłowego funkcjonowania wszystkich w zasadzie układów neurotransmisyjnych mózgu [4, 5].

Postacie kliniczne zaburzeń czynności tarczycy

Kierując się poziomem hormonów tarczycy oraz tyreotropiny (*thyroid-stimulating hormone* – TSH), najczęściej wyróżnia się następujące postacie zaburzeń:

- jawna (pełnoobjawowa) niedoczynność – obniżonemu osoczonemu stężeniu tyroksyny (fT_4) towarzyszy podwyższony poziom TSH;
- jawna nadczynność – wysoki poziom fT_4 i/lub trójiodotyroniny (T_3) z zahamowanym wydzielaniem TSH;
- subkliniczna (utajona) niedoczynność – podwyższone TSH, fT_4 w granicach normy;
- subkliniczna nadczynność – hamowane wydzielanie TSH przy prawidłowym poziomie fT_4 i T_3 .

O ile nie ma większych wątpliwości co do związku pełnoobjawowych form zaburzeń z zaburzeniami psychicznymi, to w odniesieniu do postaci subklinicznych zdania badaczy są podzielone. Subkliniczną niedoczynność (*subclinical hypothyroidism* – SH) czasami dzieli się na dwie podgrupy w zależności od stężenia TSH. SH pierwszego stopnia rozpoznawana jest, gdy poziom TSH mieści się w granicach 0,1–0,4 mU/l, a drugiego, gdy wartości są niższe niż 0,1 mU/l.

Częstość występowania SH w populacji ogólnej szacuje się na 5–17%, z wyraźnym zwiększaniem się rozpowszechnienia wraz z wiekiem: u osób mających 60 lat szacowana jest na poziomie 20% u kobiet i 9,5% u mężczyzn, natomiast w 74. roku życia na, odpowiednio, 21% i 16% [6, 7]. Należy jednak zastrzec, że dane epidemiologiczne znacznie różnią się między poszczególnymi badaniami. Przykładowo w publikacji Vadiveloo i wsp. [8] częstość występowania oszacowano na poziomie zaledwie 0,63% populacji ogólnej. Obserwacją, która wydaje się nie budzić większych

wątpliwości, jest natomiast fakt zwiększania się rozpowszechnienia SH w miarę starzenia.

Należy w tym miejscu zwrócić uwagę na istotne trudności metodologiczne, jakie napotykają badacze, próbujący rzetelnie ocenić funkcjonowanie gruczołu tarczowego u osób starszych. Z wiekiem dochodzi bowiem do zmian zarówno w produkcji, jak i w metabolizmie hormonów tarczowych [9]. U zdrowych osób w wieku 61–90 lat sekrecja zarówno T_4 , jak i T_3 jest zmniejszona, jednak poziom w surowicy, zwłaszcza T_4 , może pozostawać w normie lub nawet być nieco zawyżony. Wynika to ze zwolnionego w tym wieku tempa rozkładu T_4 w organizmie [9].

W części badań kwestionowany jest związek pomiędzy starzeniem się i postępującym upośledzeniem funkcjonowania gruczołu tarczowego. Obserwowane obniżony poziom TSH i wyższy poziom fT_4 , które pojawiają się z wiekiem, są tłumaczone zmniejszeniem klirensu wątrobowego hormonów tarczycy, co ma skutkować hamowaniem zwrotnym wydzielania TSH i w konsekwencji obniżeniem stężenia tego hormonu w surowicy [10].

Hormony tarczycy a zaburzenia psychiczne

Z uwagi na znaczenie hormonów tarczycy dla prawidłowego rozwoju i funkcjonowania mózgowia występowanie zaburzeń psychicznych w różnych chorobach gruczołu tarczowego jest zrozumiałe. Nadczynności tarczycy towarzyszą na ogół zaburzenia lękowe oraz zaburzenia nastroju, w tym zarówno stany maniakalne, jak i depresyjne. W skrajnie nasilonej nadczynności gruczołu tarczowego może dojść nawet do zaburzeń świadomości. Niedoczynność tarczycy wiąże się natomiast ze zmniejszeniem napędu psychoruchowego, wzmożoną sennością i zaburzeniami funkcji poznawczych o różnym nasileniu. Szczególnie te ostatnie wzbudzają duże zainteresowanie dotyczące ich zakresu, nasilenia oraz dalszego rokowania [11].

Zebrano dużo dowodów na to, że, zwłaszcza u osób starzejących się, sfera poznawcza jest najczęściej upośledzoną domeną w przypadku dysfunkcji tarczycy [12], przy czym zaburzenia kognitywne wiązane są zarówno z niedoczynnością, jak i z nadczynnością gruczołu. Dysfunkcje poznawcze w takim przypadku dotyczą głównie pamięci, organizacji wzrokowo-przestrzennej, koncentracji uwagi oraz czasu reakcji [11]. Niedoczynność tarczycy może wywoływać na tyle istotne upośledzenie funkcji poznawczych, że istnieje ryzyko wystąpienia trudności w różnicowaniu z otępieniem wywołanym procesem zwyrodnieniowym OUN. Stany tego rodzaju, czasami o odwracalnym charakterze, nazwano „pseudootępieniem”. Stanowią one jedną z przyczyn konieczności wykonania wszechstronnego badania przed postawieniem diagnozy otępienia.

Funkcje poznawcze w niedoczynności i nadczynności tarczycy

Obniżenie sprawności poznawczej towarzyszące niedoczynności tarczycy zwykle jest elementem szerszego obrazu psychopatologicznego, do którego zaliczyć też należy zaburzenia koncentracji, zmiany nastroju, niekiedy zaburzenia percepcji.

Nadczynność tarczycy może również powodować zaburzenia funkcji poznawczych, jednak o mniejszym nasileniu niż ma to miejsce w przypadku niedoczynności. Do najczęściej wykazywanych w badaniach odchyień należą: gorsze wykonywanie testów badających uwagę, zaburzenia pamięci oraz zaburzenia tempa synchronizacji bodźców wzrokowych z czynnościami motorycznymi [13].

W grupach osób w wieku średnim z niedoczynnością tarczycy obserwowano pogorszenie globalnej sprawności poznawczej, zaburzenia uwagi oraz pogorszenie procesów uczenia się, pamięci i tempa czynności psychomotorycznych. Dość kontrowersyjną kwestią, jednocześnie o dużej doniosłości, jest możliwość ustąpienia powyższych zaburzeń po wyrównaniu poziomów hormonów tarczowych. W badaniach Wekking i wsp. [14] wskazano, że przynajmniej część dysfunkcji poznawczych, zwłaszcza w zakresie uwagi i pamięci słownej, utrzymywała się nadal po włączeniu leczenia substytucyjnego preparatami L-tyroksyny. Ich obecność stwierdzono również po upływie ponad pięciu lat od chwili normalizacji stężenia hormonów tarczycy. Podobnie w przypadku nadczynności tarczycy, szczególnie znacznie nasilonej, mówi się raczej o jedynie częściowym powrocie funkcji poznawczych [15].

W porównaniu z klinicznymi postaciami niedoczynności i nadczynności dysponujemy znacznie mniejszą ilością danych dotyczących zaburzeń poznawczych w subklinicznych postaciach niedoczynności tarczycy [16]. Jest to istotne, ponieważ SH występuje znacznie częściej u ludzi w wieku podeszłym i często towarzyszy obecnym już zaburzeniom poznawczym, a w niektórych badaniach postuluje się obecność związku pomiędzy SH a stopniem progresji zaburzeń poznawczych [11]. Na obecność takiej korelacji (lub jedynie koincydencji, o czym poniżej) wskazuje szereg badań longitudinalnych, w których pojawianie się w sferze kognitywnej dysfunkcji prowadzących do otępienia było wyraźniej zaznaczone u osób z subkliniczną niedoczynnością tarczycy [10].

Z punktu widzenia klinicysty kluczowa jest odpowiedź na pytanie, czy interwencja terapeutyczna polegająca na włączeniu leczenia substytucyjnego w grupie osób z SH spowoduje ustąpienie widocznych już zaburzeń. W badaniach Correia i wsp. [17] podanie L-tyroksyny doprowadziło do normalizacji wyników testów w zakresie pamięci słownej. W tym wypadku jednak do interwencji terapeutycznej doszło u osób, których obniżenie funkcji poznawczych było nieznaczne i nie uprawniało do rozpoznania otępienia.

Osobnym zagadnieniem jest wpływ wahań stężenia hormonów na procesy kognitywne. Badania takie prowadzono jedynie w populacji osób w wieku średnim, u których zanotowano dodatnią korelację pomiędzy stopniem fluktuacji stężeń a dysfunkcjami poznawczymi [18]. Jednocześnie obserwowano ścisłą zależność z innymi elementami stanu psychicznego, szczególnie z nastrojem, co wpisuje się w dość powszechnie opisywane zjawisko generowania zaburzeń psychicznych w odpowiedzi na zmiany stanu środowiska wewnętrznego. Im bardziej gwałtowne będą szeroko pojęte zmiany, czy to psychologiczne, społeczne, czy, jak w omawianym przypadku, biologiczne (endokrynologiczne), tym większe prawdopodobieństwo wystąpienia objawów psychopatologicznych.

Parametry oceny zależności dysfunkcji poznawczych od aktywności tarczycy

W badaniach nad związkiem pomiędzy funkcją gruczołu tarczowego a funkcjami poznawczymi nie ma zgodności co do wyboru najlepszego parametru oceny. Niektórzy badacze [19] wskazują na większe znaczenie TSH, którego wyższe wartości zdają się wykazywać silniejszy związek z gorszym funkcjonowaniem poznawczym. Inni z kolei [20] optują za T_4 i fT_4 , których wysokie stężenie koreluje z lepszym funkcjonowaniem poznawczym. W jednym z badań [21] wykazano szybsze pogłębianie się zaburzeń kognitywnych u osób z niższymi poziomami T_4 w trakcie trzyletniego okresu obserwacji przy braku podobnej korelacji dla TSH.

Wiarygodne powiązanie badania stężeń hormonów tarczycy ze stopniem zaburzeń poznawczych jest trudne z uwagi na szereg czynników zakłócających. Jednym z nich są zaburzenia nastroju, które będąc powiązane z funkcjonowaniem gruczołu tarczowego, mają jednocześnie wpływ na funkcje poznawcze. Uwzględnienie tych oraz innych czynników dość często prowadzi do zanegowania postulowanego związku hormonów tarczowych i funkcji poznawczych, przynajmniej w stanach subklinicznych [22].

Z drugiej strony, dość częstym zarzutem stawianym badaniom tego rodzaju jest posługiwanie się nieadekwatnymi metodami pomiaru funkcji poznawczych. Trzeba bowiem pamiętać, że zwłaszcza w przypadku SH, ewentualne zaburzenia będą miały nieznaczące nasilenie. Stosowanie do ich pomiaru narzędzi przeznaczonych do oceny zaburzeń otępiennych, co ma często miejsce, nie może być właściwe. Bardziej szczegółowe badania neuropsychologiczne wykazują znacznie częściej związek pomiędzy poziomem hormonów tarczycy a funkcjonowaniem poznawczym. Przykładem mogą być obserwacje Correia i wsp. [17], w których opisano między innymi pogorszenie pamięci przestrzennej i słownej u osób z SH. Co interesujące, zaburzenia te uległy normalizacji po sześciu miesiącach stosowania terapii substytucyjnej.

Ocena neuropsychologiczna w przypadku tych badań uzyskała potwierdzenie neurobiologiczne. W badaniach funkcjonalnym rezonansem magnetycznym (*functional magnetic resonance imaging* – fMRI) [23] u osób z SH stwierdza się obniżoną aktywność mózgowia w płatach czołowych odpowiedzialnych za funkcje wykonawcze, które mają bezpośredni związek z pamięcią operacyjną. Po włączeniu leczenia substytucyjnego notowano paralelną do poprawy klinicznej (neuropsychologicznej) normalizację w zakresie obrazu fMRI.

Badania z zastosowaniem fMRI uzyskały potwierdzenie przy użyciu innych technik neuroobrazowych. W badaniu wykonanym za pomocą emisyjnej tomografii pozytonowej (*positron emission tomography* – PET) [24] zarówno przy klinicznych, jak i subklinicznych postaciach niedoczynności wskazywano na obniżony metabolizm glukozy w ważnych z punktu widzenia funkcjonowania poznawczego obszarach. Podobnie jak przy ocenie fMRI obserwowano ponowną normalizację metabolizmu po leczeniu substytucyjnym L-tyroksyną.

TSH i fT_4 jako czynnik ryzyka szybszej progresji zaburzeń funkcji kognitywnych

Wspominano wyżej o postulowanym związku niedoczynności tarczycy z szybszą progresją zaburzeń funkcji poznawczych, co w efekcie może doprowadzić do rozwoju otępienia. Wskazuje się także na niski poziom TSH przy wysokim poziomie tyroksyny jako na czynnik ryzyka rozwoju choroby Alzheimera. Zależność jest zwłaszcza widoczna u osób z nieznacznie nasilonymi zaburzeniami funkcji poznawczych (niepełniającymi kryterium rozpoznania otępienia), u których znamienne częściej ma dochodzić do konwersji w kierunku otępienia typu Alzheimera [25]. Należy zaznaczyć, że chodziło tutaj nie tylko o postaci jawne klinicznie, ale również subkliniczne. Jednocześnie jednak u osób z już rozwiniętym otępieniem typu Alzheimera nie znajduje się związku pomiędzy poziomem TSH i T_4 (będącym w granicach wartości referencyjnych) a nasileniem zaburzeń poznawczych [26].

W niektórych badaniach nie obserwowano istotnych zależności pomiędzy poziomami hormonów tarczycy a stopniem progresji zaburzeń poznawczych. Rozbieżność w wynikach może mieć przyczynę w znacznych trudnościach metodologicznych. Zmiany w stężeniu hormonów mogą być uwarunkowane wieloma czynnikami, co sprawia, że ocena badanego związku jest trudna, ponieważ wymaga bardzo częstego, najlepiej stałego monitorowania poziomów hormonów obwodowych tarczycy, co w praktyce zostało przeprowadzone w niewielkim odsetku badań. Duże znaczenie mają badania Wahlin i wsp. [27], w których zaobserwowano zależność pomiędzy wahaniami poziomu TSH a towarzyszącym im upośledzeniem fluencji słownej i sprawności wzrokowo-przestrzennej. Wahania te zapowiadały także istotne pogorszenie w zakresie pamięci epizodycznej w trakcie sześcioletniego okresu obserwacji.

W innym z badań zwraca się uwagę na znaczenie oceny fT_4 , hormonu, którego wysoka wartość (ale utrzymana w granicach normy) wiązała się z większym ryzykiem rozwoju zaburzeń funkcji poznawczych. Hogervorst i wsp. [28] wiążą zwiększony poziom fT_4 z generowaniem procesów oksydacyjnych, których intensywność zwiększa się wraz z wiekiem. O możliwym udziale stresu oksydacyjnego będzie jeszcze mowa poniżej. Wartość tego badania umniejsza fakt, że ocenę funkcji poznawczych oparto nie na rzetelnej ocenie neuropsychologicznej, a jedynie na wynikach Krótkiej Skali Oceny Stanu Psychicznego (Mini-Mental State Examination – MMSE).

Powyżej omawiano SH jako czynnik ryzyka rozwoju zaburzeń otępiennych. Podobna zależność odnosić się może również do subklinicznych postaci nadczynności tarczycy, które przez niektórych autorów bywają również zaliczane do czynników ryzyka choroby Alzheimera. Związek wydaje się w pewnej mierze uwarunkowany płcią i jest bardziej wyraźny u kobiet [29].

Podłoże neurofizjologiczne obserwowanych zaburzeń

Wskazanie na mechanizmy odpowiedzialne za postulowany związek hormonów tarczycy ze stanem funkcji poznawczych nie jest sprawą prostą. Udział mogą mieć tutaj m.in. zaburzenia neuroprzebieżności, stres oksydacyjny, przemiany β -amyloidu

czy metabolizm glukozy. Bezdyskusyjne wydaje się być zaangażowanie hormonów tarczycy w fundamentalne czynności mózgowe, w tym w funkcjonowanie układów neurotransmisyjnych. Hormony tarczycy regulują między innymi stopień gęstości receptorów dopaminowych oraz aktywność enzymów kluczowych dla katecholaminergicznych szlaków transmisji [30].

Niedoczynność tarczycy prowadzi do redukcji stężenia w mózgowiu serotoniny, jak i jej prekursora, tryptofanu (5-HTP), natomiast przewlekła suplementacja hormonów tarczycy podnosi z kolei ich poziom w OUN [4]. Może to wskazywać na bliski związek z regulacją nastroju, a należy mieć na uwadze, że zaburzenia depresyjne typowo obniżają sprawność poznawczą. Ponadto wiele wskazuje na ich korelację (lub tylko koincydencję) z patogenezą otępień.

Układ serotoninergetyczny nie jest jedynym systemem neuroprzekaźnikowym mózgowia, w którego funkcjonowanie zaangażowane są hormony tarczycy. Wykazują one związek praktycznie ze wszystkimi układami neurotransmisji OUN, w tym z układem noradrenergicznym oraz aktywnością układu cholinergicznego [31]. Same hormony także zachowują się jak neuroprzekaźniki – zauważono, że T_3 gromadzi się w zakończeniach neuronalnych (osiągając wysokie stężenie w synaptosomach), skąd jest uwalniana w mechanizmie zależnym od wapnia [32].

Istotą otępienia są procesy degeneracyjne tkanki mózgowej, w których hormony tarczycy również mogą mieć swój udział. Wskazano, że wyższy poziom fT_4 jest związany z większą atrofią struktur skroniowych, w tym hipokampa [33]. Podjęto próby zrozumienia mechanizmu odpowiedzialnego za wywołanie powyższych zmian. Jako możliwą przyczynę wskazuje się generowany przez fT_4 stres oksydacyjny, który prowadzi do uszkodzenia neuronów. Postuluje się, że każde podwyższenie poziomu fT_4 , również takie, które mieści się jeszcze w granicach uznanych za prawidłowe, może zwiększać ryzyko akceleracji zmian zwyrodnieniowych poprzez wzmocnienie procesów oksydacyjnych [34]. Szczególnie w stanach nadczynności tarczycy, które pociągają za sobą ogólne zwiększenie metabolizmu, ma dochodzić do wyraźnego wzrostu stężenia wolnych rodników i dalszego uaktywnienia lipidowych peroksydaz, co wiązać się może ze zmniejszeniem aktywności enzymów antyoksydacyjnych [35].

Za zaangażowaniem fT_4 w mechanizmy neurozwyrodnieniowe pośrednio przemawiają wyniki badań klinicznych, w których wykazano odwrotną zależność pomiędzy poziomem fT_4 a fluencją słowną. Ponadto przy wyższych stężeniach obserwowano szybszą progresję zaburzeń pamięci operacyjnej i funkcji wzrokowo-przestrzennych [12].

Interesujące jest podobieństwo obrazu OUN w tomografii emisyjnej pojedynczych fotonów (*single-photon emission computed tomography* – SPECT) osób z nadczynnością tarczycy z towarzyszącymi zaburzeniami funkcji poznawczych i tych z rozpoznaniem choroby Alzheimera. W obydwu stanach stwierdzano także naruszenie równowagi pomiędzy układem cholinergicznym a adrenergicznym w mózgowiu [36]. Powiązanie tyroksyny z nasilaniem stresu oksydacyjnego i dalszym niszczeniem neuronów skłania niektórych do ostrożności przy stosowaniu jej, szczególnie u osób w wieku podeszłym [28].

Istnieją też obserwacje bezpośrednio wiążące T_3 z przemianami β -amyloidu. Jest możliwe, że T_3 wpływa na stężenie β -amyloidu zarówno wewnątrzkomórkowego,

jak i zewnątrzkomórkowego. Oznacza to, że hormony tarczycy mogą być włączone w mechanizmy patogenetyczne choroby Alzheimera [37]. Z drugiej jednak strony, w niektórych badaniach na zwierzętach hormony tarczycy hamowały ekspresję genu odpowiedzialnego za syntezę prekursora β -amyloidu [21].

Niewykluczone, że mechanizm destrukcyjnego wpływu nieprawidłowych poziomów hormonów tarczycy na ośrodkowy układ nerwowy różni się w nadczynności i niedoczynności. Badania na zwierzętach wskazują, że w niedoczynności może dochodzić do zmniejszenia liczby komórek w zakręcie zębatym oraz redukcji komórek piramidowych i gęstości wypustek dendrytycznych w obszarze CA1 hipokampa. Jest to region kluczowy, jeżeli chodzi o procesy poznawcze, szczególnie funkcje pamięci. Powyższe zmiany wiązały się z pogorszeniem sprawności funkcji pamięci i zdolności przestrzennych [38].

Spostrzegane odchylenia można tłumaczyć tym, że niski poziom hormonów tarczycy pozbawia mózgowie (zapewne dotyczy to w odmienny sposób różnych obszarów) zaopatrzenia w dostateczną ilość energii poprzez zmniejszenie metabolizmu glukozy. Skutkuje to, w pierwszym rzędzie, zaburzeniami neurotransmisji, co w ocenie klinicznej ujawnia się w postaci pogorszenia funkcji poznawczych. W przypadku utrzymującego się przewlekłe stanu niskiego zużycia glukozy można oczekiwać stopniowego pojawiania się zmian strukturalnych. Nie jest więc przypadkiem, że w badaniach Reiman i wsp. [39] u osób z chorobą Alzheimera szybsza progresja zmian otępiennych wykazuje związek z niskim metabolizmem glukozy. Wykazano także, że obserwowane zaburzenia metabolizmu glukozy mogą wyprzedzać kliniczny początek otępienia nawet o kilkadziesiąt lat.

Mówiąc o możliwych mechanizmach negatywnego wpływu nieprawidłowego poziomu hormonów tarczycy na funkcje poznawcze, nie należy pomijać oddziaływania tych zaburzeń na układ sercowo-naczyniowy. Mechanizmy naczyniowe leżą u podstaw wielu przypadków otępień, nie tylko naczyniopochodnych. Wiele jest przesłanek wskazujących na zaangażowanie tych mechanizmów także w patogenezę tzw. otępień pierwotnie zwyrodnieniowych, w tym choroby Alzheimera [40].

Upatrując udziału hormonów tarczycy w powstawaniu zaburzeń poznawczych, a może i zmian otępiennych, należy uwzględnić zależność odwrotną. Zmiany zwyrodnieniowe mózgowia dotyczą szeregu obszarów, także tych odpowiedzialnych za regulację aktywności gruczołu tarczowego. Przykładem może być jądro przykomorowe podwzgórza, zawierające komórki wydzielające tyreoliberynę (*thyrotropin-releasing hormone* – TRH), które jest połączone drogami projekcyjnymi z wieloma obszarami mózgowia, w tym z jądrem łukowatym podwzgórza i z jądrem grzbietowym przyśrodkowym hipokampa. Jest mało prawdopodobne, aby zmiany degeneracyjne pojawiające się w tych strukturach nie miały wpływu na wydzielanie TRH. Ponadto jądro przykomorowe nie jest jedynym miejscem wydzielania TRH. Neurony jądra przegrody, obszaru przedwzrostkowego, jądra szwu, rdzenia przedłużonego i rdzenia kręgowego również są jej źródłem i rozumiałe jest, że każdy z tych obszarów w odmienny sposób może być dotknięty toczącym się procesem otępiennym, co znacznie zmienia potencjał regulujący wydzielanie TSH [41].

Obserwowane i opisywane wyżej zależności, chociaż bezsporne, mogą być jedynie koincydencją i nie można wykluczyć, że postulowane związki zaburzeń w wydziela-

niu hormonów tarczycy i upośledzenia funkcji poznawczych nie mają bezpośrednich powiązań przyczynowych.

Ograniczenia

Określenie ewentualnego znaczenia hormonów tarczycy w patogenezie zaburzeń poznawczych jest trudne. O wątpliwościach dotyczących wyboru najbardziej odpowiedniego markera wspomniano wyżej. Ocena funkcjonowania tarczycy, szczególnie u osób w wieku podeszłym, jest także trudna z uwagi na częstą obecność innych schorzeń mających ważne znaczenie dla dystrybucji i metabolizmu wszelkich substancji. Nie można też pominąć znaczenia farmakoterapii, w tym stosowania szeregu leków psychotropowych, które mogą mieć wpływ na poziom hormonów tarczycy w surowicy [42].

Stosowana terapia, ale również szereg innych czynników, może oddziaływać na aktywność dejodynaz (odpowiedzialnych za proces odszczepiania cząsteczki jodu w trakcie konwersji T_4 do T_3), szczególnie występującej w mózgowiu postaci 5'D2 (5'-dejodynaza typu 2). Przykładowo podanie dezypraminy zwiększa aktywność 5'D2 w większości obszarów mózgowia [43]. Jest to istotne, bowiem poziom T_3 w OUN uzależniony jest w głównej mierze od lokalnych (mózgowych) zasobów T_4 . Przenikanie T_3 przez barierę krew-mózg w drodze aktywnego transportu zdaje się mieć drugorzędne znaczenie [12].

Należy tutaj zwrócić uwagę, że na aktywność 5'D2, a w konsekwencji na zawartość T_3 w mózgowiu wpływa cały szereg innych czynników. Wydzielanie dejodynazy podlega częściowej regulacji przez rytm okołodobowy, jednak wpływ ten wraz z wiekiem słabnie. Może to mieć związek z postępującym zwapnieniem, a w późniejszym okresie życia zmianami zwyrodnieniowymi obejmującymi jądra nadskrzyżowaniowe [44]. W konsekwencji u starszych osób następuje pewne przesunięcie („przyspieszenie”) niektórych rytmów, w tym wydzielania TRH. Stanowi to kolejny element znacznie utrudniający miarodajną ocenę funkcji tarczycy [45].

Na poziom czynnej T_3 w mózgowiu wpływa także ekspozycja na czynniki stresogenne, w trakcie której dochodzi do bardzo zdecydowanej aktywacji 5'D2. Zastrzec jednak należy, że powyższa obserwacja oparta jest wyłącznie na modelu zwierzęcym [46].

Aktywność 5'D2 jest także zależna od szeregu innych czynników, z których każdy w istotny sposób może zmieniać poziom T_3 w mózgowiu. Zaburzenia snu (skrócenie snu), obniżenie poziomu glukozy, kilkunastodniowe zmniejszenie kaloryczności posiłków to tylko przykłady sytuacji, które mogą wpływać na stężenie wspomnianego enzymu [42]. Stwarza to wyjątkowo duże trudności przy właściwej interpretacji ocenianych poziomów hormonów (z konieczności obwodowych), a dodatkowo efekt farmakoterapii (i innych czynników) może być odmienny w stosunku do poszczególnych dejodynaz. Przykładowo dezypramina w modelu zwierzęcym nie wywierała istotnego wpływu na 5'D1, która z kolei ma znaczenie w procesie dejodynacji poza OUN (głównie w wątrobie, nerkach, mięśniach i tarczycy).

Wreszcie sprawą często pomijaną w badaniach, w których ocenie podlegają stężenia obwodowe hormonów tarczycy, jest problem odniesienia uzyskiwanych

wyników do rzeczywistego ich poziomu w obrębie mózgowia. Transport zarówno T_4 , jak i T_3 przez barierę krew–mózg jest procesem aktywnym, energochłonnym, uzależnionym od specyficznych transporterów – polipeptydów transportujących aniony organiczne OATP1c1 (*organic anion transport polypeptide*) dla T_4 i białek transportujących kwasy monokarboksyłowe MCT8 (*monocarboxylate transporter*) dla T_4 i T_3 . Dodatkowo MCT8 transportuje do neuronów zarówno T_3 otrzymane w mózgowiu, jak i ogólnoustrojowe. Łatwo sobie wyobrazić, że np. mutacja MCT8 istotnie zredukuje stężenie T_3 , powodując izolowaną neuronalną niedoczynność, która będzie, przynajmniej obecnie, zupełnie poza możliwościami obserwacji badawczej [47].

To tylko przykłady wskazujące, jak duże trudności wiążą się z próbą wyjaśniania mechanizmów wewnątrzmożgowych w oparciu o pomiary parametrów obwodowych. Problem ten może częściowo tłumaczyć duże rozbieżności w wynikach badań dotyczących związku funkcjonowania gruczołu tarczowego z funkcjami poznawczymi.

Podsumowanie

Należy wyraźnie podkreślić, że pomimo kilkudziesięciu lat intensywnych badań wyjaśnienie związku pomiędzy funkcjonowaniem gruczołu tarczowego a stanem funkcji poznawczych jest dalekie od rozstrzygających ustaleń. Pomimo pewnej ilości danych wskazujących na związek funkcjonowania tarczycy z procesami kognitywnymi nadal jest wiele wątpliwości. O ile w przypadku klinicznych form zaburzeń tarczycy korelacja taka wydaje się oczywista, dodatkowo poparta modelem doświadczalnym i badaniami neurobiologicznymi, to już znaczenie dyskretnych zmian stężeń hormonów gruczołu tarczowego w powstawaniu zaburzeń poznawczych, a szczególnie w patogenezie procesów otępiennych trudno uznać za dowiedzione. Bardziej prawdopodobne wydaje się, że to proces zwyrodnieniowy zmienia funkcjonowanie gruczołu, co z kolei jeszcze bardziej nasila objawy kliniczne otępienia.

Niewątpliwie pomiędzy poszczególnymi ludźmi mogą występować znaczące różnice. Sam poziom obwodowych hormonów może mieć odmienne znaczenie chociażby w zależności od aktywności alleli zawiadujących syntezą transporterów T_4 i T_3 przez barierę mózgową (OATP1c1, MCT8) oraz enzymów uczestniczących w przekształcaniu T_4 do T_3 , szczególnie dejodynazy 5'D2.

Piśmiennictwo

1. Bernal J, Nunez J. *Thyroid hormones and brain development*. Eur. J. Endocrinol. 1995; 133(4): 390–398.
2. Koromilas C, Liapi C, Schulpis KH, Kalafatakis K, Zarros A, Tsakiris S. *Structural and functional alterations in the hippocampus due to hypothyroidism*. Metab. Brain Dis. 2010; 25(3): 339–354.
3. Ahmed OM, El-Gareib AW, El-Bakry AM, Abd El-Tawab SM, Ahmed RG. *Thyroid hormones states and brain development interactions*. Int. J. Dev. Neurosci. 2008; 26(2): 147–209.

4. Bauer M, Heinz A, Whybrow PC. *Thyroid hormones, serotonin and mood: of synergy and significance in the adult brain*. Mol. Psychiatry 2002; 7(2): 140–156.
5. Wiens SC, Trudeau VL. *Thyroid hormone and gamma-aminobutyric acid (GABA) interactions in neuroendocrine systems*. Comp. Biochem. Physiol. A. Mol. Integr. Physiol. 2006; 144(3): 332–344.
6. Lindeman RD, Schade DS, LaRue A, Romero LJ, Liang HC, Baumgartner RN i wsp. *Subclinical hypothyroidism in a biethnic, urban community*. J. Am. Geriatr. Soc. 1999; 47(6): 703–709.
7. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. *The Colorado thyroid disease prevalence study*. Arch. Intern. Med. 2000; 160(4): 526–534.
8. Vadiveloo T, Donnan PT, Cochrane L, Leese GP. *The Thyroid Epidemiology, Audit, and Research Study (TEARS): the natural history of endogenous subclinical hyperthyroidism*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011; 96(1): E1–8.
9. Mariotti S, Franceschi C, Cossarizza A, Pinchera N. *The Aging Thyroid*. Endocr. Rev. 1995; 16(6): 686–715.
10. Gan EH, Pearce SHS. *Clinical review: The thyroid in mind: cognitive function and low thyrotropin in older people*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012; 97(10): 3438–3449.
11. Bégin ME, Langlois MF, Lorrain D, Cunnane SC. *Thyroid Function and Cognition during Aging*. Curr. Gerontol. Geriatr. Res. 2008; 2008: 474868.
12. Beydoun MA, Beydoun HA, Rostant OS, Dore GA, Fanelli-Kuczmariski MT, Evans MK i wsp. *Thyroid hormones are associated with longitudinal cognitive change in an urban adult population*. Neurobiol. Aging 2015; 36(11): 3056–3066.
13. MacCrimmon DJ, Wallace JE, Goldberg WM, Streiner DL. *Emotional disturbance and cognitive deficits in hyperthyroidism*. Psychosom. Med. 1979; 41(4): 331–340.
14. Wekking EM, Appelhof BC, Fliers E, Schene AH, Huyser J, Tijssen JGP i wsp. *Cognitive functioning and well-being in euthyroid patients on thyroxine replacement therapy for primary hypothyroidism*. Eur. J. Endocrinol. 2005; 153(6): 747–753.
15. Erlanger DM, Kutner KC, Jacobs AR. *Hormones and cognition: current concepts and issues in neuropsychology*. Neuropsychol. Rev. 1999; 9(4): 175–207.
16. Bilikiewicz A, Bidzan L. *Veränderungen der Schilddrüsenfunktion bei primär degenerativen Demenzprozessen*. Psychiatr. Neurol. und medizinische Psychol. 1989; 41(1): 25–30.
17. Correia N, Mullally S, Cooke G, Tun TK, Phelan N, Feeney J i wsp. *Evidence for a specific defect in hippocampal memory in overt and subclinical hypothyroidism*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009; 94(10): 3789–3797.
18. Beydoun MA, Beydoun HA, Kitner-Triolo MH, Kaufman JS, Evans MK, Zonderman AB. *Thyroid hormones are associated with cognitive function: moderation by sex, race, and depressive symptoms*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013; 98(8): 3470–3481.
19. van Boxtel MPJ, Menheere PPCA, Bekers O, Hogervorst E, Jolles J. *Thyroid function, depressed mood, and cognitive performance in older individuals: the Maastricht Aging Study*. Psychoneuroendocrinology 2004; 29(7): 891–898.
20. Prinz PN, Scanlan JM, Vitaliano PP, Moe KE, Borson S, Toivola B i wsp. *Thyroid hormones: positive relationships with cognition in healthy, euthyroid older men*. J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. 1999; 54(3): M111–116.
21. Volpato S, Guralnik JM, Fried LP, Remaley AT, Cappola AR, Launer LJ. *Serum thyroxine level and cognitive decline in euthyroid older women*. Neurology 2002; 58(7): 1055–1061.

22. Roberts LM, Pattison H, Roalfe A, Franklyn J, Wilson S, Hobbs FDR i wsp. *Is subclinical thyroid dysfunction in the elderly associated with depression or cognitive dysfunction?* Ann. Intern. Med. 2006; 145(8): 573–581.
23. Zhu D-F, Wang Z-X, Zhang D-R, Pan Z-L, He S, Hu X-P i wsp. *fMRI revealed neural substrate for reversible working memory dysfunction in subclinical hypothyroidism.* Brain 2006; 129(Pt 11): 2923–2930.
24. Bauer M, Silverman DHS, Schlagenhauf F, London ED, Geist CL, van Herle K i wsp. *Brain Glucose Metabolism in Hypothyroidism: A Positron Emission Tomography Study before and after Thyroid Hormone Replacement Therapy.* J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009; 94(8): 2922–2929.
25. Annerbo S, Wahlund L-O, Lökk J. *The significance of thyroid-stimulating hormone and homocysteine in the development of Alzheimer's disease in mild cognitive impairment: a 6-year follow-up study.* Am. J. Alzheimers Dis. Other Demen. 2006 May; 21(3): 182–188.
26. Stern RA, Davis JD, Rogers BL, Smith KER, Harrington CJ, Ott BR i wsp. *Preliminary study of the relationship between thyroid status and cognitive and neuropsychiatric functioning in euthyroid patients with Alzheimer dementia.* Cogn. Behav. Neurol. 2004; 17(4): 219–223.
27. Wahlin A, Bunce D, Wahlin T-BR. *Longitudinal evidence of the impact of normal thyroid stimulating hormone variations on cognitive functioning in very old age.* Psychoneuroendocrinology 2005; 30(7): 625–637.
28. Hogervorst E, Huppert F, Matthews FE, Brayne C. *Thyroid function and cognitive decline in the MRC Cognitive Function and Ageing Study.* Psychoneuroendocrinology 2008; 33(7): 1013–1022.
29. Tan ZS, Beiser A, Vasan RS, Au R, Auerbach S, Kiel DP i wsp. *Thyroid function and the risk of Alzheimer disease: the Framingham Study.* Arch. Intern. Med. 2008; 168(14): 1514–1520.
30. Crocker AD, Overstreet DH, Crocker JM. *Hypothyroidism leads to increased dopamine receptor sensitivity and concentration.* Pharmacol. Biochem. Behav. 1986; 24(6): 1593–1597.
31. Patel AJ, Hayashi M, Hunt A. *Role of thyroid hormone and nerve growth factor in the development of choline acetyltransferase and other cell-specific marker enzymes in the basal forebrain of the rat.* J. Neurochem. 1988; 50(3): 803–811.
32. Santos NC, Costa P, Ruano D, Macedo A, Soares MJ, Valente J i wsp. *Revisiting thyroid hormones in schizophrenia.* J. Thyroid Res. 2012; 2012: 569147.
33. de Jong FJ, den Heijer T, Visser TJ, de Rijke YB, Drexhage HA, Hofman A i wsp. *Thyroid Hormones, Dementia, and Atrophy of the Medial Temporal Lobe.* J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006; 91(7): 2569–2573.
34. Gregerman RI, Gaffney GW, Shock NW, Crowder SE. *Thyroxine turnover in euthyroid man with special reference to changes with age.* J. Clin. Invest. 1962; 41(11): 2065–2074.
35. Mayer L, Romić Ž, Škreb F, Bačić-Vrća V, Čepelak I, Žanic-Grubišić T i wsp. *Antioxidants in patients with hyperthyroidism.* Clin. Chem. Lab. Med. 2004; 42(2): 154–158.
36. Bhatara VS, Tripathi RP, Sankar R, Gupta A, Khushu S. *Frontal lobe proton magnetic-resonance spectroscopy in Graves' disease: a pilot study.* Psychoneuroendocrinology 1998; 23(6): 605–612.
37. Latasa MJ, Belandia B, Pascual A. *Thyroid hormones regulate beta-amyloid gene splicing and protein secretion in neuroblastoma cells.* Endocrinology 1998; 139(6): 2692–2698.
38. Cao L, Jiang W, Wang F, Yang Q-G, Wang C, Chen Y-P i wsp. *The reduced serum free triiodothyronine and increased dorsal hippocampal SNAP-25 and Munc18-1 had existed in middle-aged CD-1 mice with mild spatial cognitive impairment.* Brain Res. 2013; 1540: 9–20.

39. Reiman EM, Chen K, Alexander GE, Caselli RJ, Bandy D, Osborne D i wsp. *Functional brain abnormalities in young adults at genetic risk for late-onset Alzheimer's dementia*. Proc. Natl. Acad. Sci. 2004 Jan; 101(1): 284–289.
40. Pączalska M, Bidzan L, Bidzan M, Góral-Półrola J. *Vascular Factors and Cognitive Dysfunction in Alzheimer Disease*. Med. Sci. Monit. 2015; 21: 3483–3489.
41. Brownstein MJ, Palkovits M, Saavedra JM, Bassiri RM, Utiger RD. *Thyrotropin-releasing hormone in specific nuclei of rat brain*. Science 1974; 185(4147): 267–269.
42. Eravci M, Pinna G, Meinhold H, Baumgartner A. *Effects of pharmacological and nonpharmacological treatments on thyroid hormone metabolism and concentrations in rat brain*. Endocrinology 2000; 141(3): 1027–1040.
43. Campos-Barros A, Meinhold H, Stula M, Müller F, Köhler R, Eravci M i wsp. *The influence of desipramine on thyroid hormone metabolism in rat brain*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1994; 268(3): 1143–1152.
44. Campos-Barros A, Musa A, Flechner A, Hassenius C, Gaio U, Meinhold H i wsp. *Evidence for circadian variations of thyroid hormone concentrations and type II 5'-iodothyronine deiodinase activity in the rat central nervous system*. J. Neurochem. 1997; 68(2): 795–803.
45. van Coevorden A, Mockel J, Laurent E, Kerkhofs M, L'Hermite-Baleriaux M, Decoster C i wsp. *Neuroendocrine rhythms and sleep in aging men*. Am. J. Physiol. Metab. 1991; 260(4): E651–661.
46. Baumgartner A, Hiedra L, Pinna G, Eravci M, Prengel H, Meinhold H. *Rat brain type II 5'-iodothyronine deiodinase activity is extremely sensitive to stress*. J. Neurochem. 1998; 71(2): 817–826.
47. Bunevičius R, Prange AJ. *Thyroid disease and mental disorders: cause and effect or only comorbidity?* Curr. Opin. Psychiatry 2010; 23(4): 363–368.

Adres: Jakub Grabowski
Klinika Psychiatrii Rozwojowej, Zaburzeń Psychotycznych i Wieku Podeszłego
Gdański Uniwersytet Medyczny
80-282 Gdańsk, ul. Srebrniki 17
e-mail: jgrabowski@gumed.edu.pl

Otrzymano: 24.02.2019

Zrecenzowano: 19.09.2019

Przyjęto do druku: 19.09.2019