

KÄÄNTEINEN T3 JA TRH PSYKIATRIASSA

Mika Turkia
mika.turkia@helsinki.fi
11.11.2014

1980-luvun alussa käännteinen T3 (reverse T3 tai rT3) oli kiinnostuksen kohteena biologisessa psykiatriassa sen mahdollisen erotusdiagnostisen merkityksen vuoksi [1]. rT3:n merkitys aivojen toiminnan kannalta oli suurelta osin tuntematon. 41 ei-psykiatrista koehenkilöä kattaneessa tutkimuksessa määritettiin selkäydinnesteen T4-, T3-, rT3-, T4-V-, T3-V- ja rT3-V-pitoisuuksia [2]. 29 eutyreootisella potilaalla selkäydinnesteen rT3-pitoisuus oli keskimäärin 40 % seerumin rT3-pitoisuudesta. Yhdellä hypotyreootisella potilaalla selkäydinnesteen rT3-pitoisuus oli eutyreootista ryhmää selvästi alempi. Yhdellätoista yleissairauksista kärsivällä potilaalla selkäydinnesteen rT3-pitoisuudet olivat eutyreootisten ryhmään verrattuna keskimäärin yli kolminkertaiset ja rT3-V-pitoisuudet noin 20-kertaiset.

Psykiatristen potilastutkimusten ryhmäkoot olivat pieniä. Useissa tutkimuksissa oli joka tapauksessa todettu unipolaarisesta depressiosta kärsivillä potilailla kohonneita rT3-pitoisuuksia, ja useimmilla heistä ilmeni TRH-kokeessa heikko TSH-vaste [1]. TRH-kokeen tavoiteltuna käyttötarkoituksena oli mm. skitsofrenian ja bipolaarisen mielialahäiriön maanisen vaiheen erotusdiagnostiikka. Kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä TSH-vasteen TRH-kokeessa todettiin 500 mikrogramman annoksella olevan depressiivisillä jaksoilla kontrolliryhmään verrattuna selvästi kohonnut ja maanisilla jaksoilla selvästi madaltunut [3]; toisessa tutkimuksessa 200 mikrogramman annoksella TSH-vaste oli kuitenkin madaltunut depressiivisilläkin jaksoilla [4].

Eräässä tutkimuksessa tutkittiin 26:tta vakavaa unipolaarista masennustilaa sairastavaa potilasta sekä akuutissa vaiheessa että remission jälkeen [5]. Potilailla ei ollut ilmeisiä somaattisia sairauksia tai huumeiden käyttöä. Mitattavat parametrit olivat TSH, T4, T3, rT3 ja TBG. Kokonaispsykopatologiaa mittaavan ruotsalaisen CPRS-mittarin oireiden vaikeusastetta kuvaava pistemäärä oli suoraan verrannollinen rT3-pitoisuuksiin ja kääntäen verrannollinen T3-pitoisuuksiin, mutta ei yhteydessä muihin parametreihin. Yhdeksän vaikeaoireisimman ryhmässä rT3 laski ja T3 nousi masennuksesta toipumisen myötä, minkä tulkittiin osoittavan T4:n perifeerisen muunnoksen T3:ksi lisääntyneen. Lisäksi verrattessa vaikeaoireisimpia kymmenen pienoireisimman ryhmään akuutissa vaiheessa, rT3-pitoisuudet olivat vaikeaoireisilla korkeammat ja T3-pitoisuudet matalammat.

Vertailtaessa unipolaaristen ryhmää kokonaisuutena vertailuryhmiin (22 tervettä koehenkilöä, 8 oireetonta aiemmin unipolaarista ja 8 oireetonta aiemmin bipolaarista potilasta) ei kuitenkaan ilmennyt tilastollisesti merkittävää eroa minkään parametrien osalta, joten rT3:n todettiin olevan kliinisesti liian heikko mielialahäiriöiden erotusdiagnostiseksi indikaattoriksi [5]. Todettujen poikkeavuuksien taustalla olevien mekanismien selvittäminen katsottiin silti sairausprosessin ymmärtämisen kannalta merkitykselliseksi.

Unipolaaristen ryhmä näyttää olleen kokonaisuutena liian heterogeeninen; jatkotutkimuksissa tulisi yrittää löytää myös somaattisia osaryhmiin jakamisen mahdollistavia indikaattoreita ja tulokset tulisi toistaa suuremmilla satunnaistetuilla ryhmillä. Eräs mahdollinen rT3:a nostava tekijä on hyperkortisolismi.

Toisessa tutkimuksessa kohonneita rT3-arvoja todettiin naisilla unipolaarisen depression lisäksi kaksisuuntaisen mielialahäiriön maanisilla mutta ei depressiivisillä jaksoilla [1].

Kilpirauhashormonien rooli on edelleen epäselvä [4] ja muita bioindikaattoreita etsitään edelleen [6]. Kaksisuuntaisen mielialahäiriön kliinisen paranemisen jälkeenkin ilmenevää heikkoa TSH-

vastetta pidetään relapsipotentialin indikaattorina, ja vähäinen vaste liittyy vaikeampaan oirekuvaan [7].

Eri tutkimusten tuloksia yhdistämällä voidaan olettaa, että bipolaarisen manian heikentyneen TSH-vasteen aikana rT3-arvot ovat todennäköisesti koholla; vastaavasti bipolaarisen depression kohonneen TSH-vasteen aikana rT3-pitoisuudet eivät todennäköisesti ole koholla.

NTI-syndrooma

Kroonistuneessa non-thyroidal illness -syndroomassa (NTIS; myös euthyroid sick syndrome ja low T3 syndrome) rT3 on kohonnut ja T3 ja TRH madaltuneet [8], [9]. NTI-syndrooman ja edellä esitettyjen tulosten samankaltaisuudet saattaisivat viitata jonkin somaattisen sairausprosessin mahdolliseen yhteyteen vaikeaoireiseen unipolaariseen depressioniin ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön manivaiheisiin.

TSH- ja T4-V-arvojen hajonnan osalta masennuspotilaiden joukon on todettu sisältyvän kokonaan NTI-syndrooman joukkoon [10]. Näiden potilaiden kohdalla esitetään usein ilmenevän ns. "aivojen hypotyreoosia", jolloin endokrinologin kannalta asymptoomaattisen tilan on katsottu voivan ilmetä psykiatrilta selvinä psykiatrisina oireina [10], [11] (vrt. edellä esitetyt selkäydinnesteen korkeat rT3-pitoisuudet).

Toisaalta vaikuttaa siltä, että NTI-syndroomassa TRH-kokeen TSH-vasteen tulisi määritelmällisesti olla normaali, koska TRH-eritys itsessään on madaltunut ja hoitovaste on saavutettu TRH-infusiolla [12]. Kuitenkin kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä ilmeisesti nimenomaan TSH-vaste on poikkeava. NTI-syndrooman ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön mekanismit vaikuttavat siten tältä osin toisistaan poikkeavilta. Käytettävissä oleva tieto ei mahdollista luotettavia johtopäätöksiä. Somaattisten syiden osalta viime aikoina on tutkittu esimerkiksi Borna-viruksen yhteyttä kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön [13].

T3-monoterapia mielialahäiriöissä

T4-monoterapia on melko selvästi todettu toimimattomaksi mielialahäiriöissä eikä sitä suositella [15]; T4-substituutio todennäköisesti nostaa rT3-pitoisuuksia, mikä saattaa heikentää potilaan tilaa. Tämä tulisi ottaa huomioon myös hypotyreoosin ja subkliinisen hypotyreoosin hoitosuosituksissa.

T3-monoterapian osalta on selkeän RCT-näytön puutteen vuoksi annettu heikko suositus sen käyttöä vastaan [15]. Toisaalta katsauksen mukaan tutkimustulokset vaikuttavat melko positiivisilta. T3-monoterapian on melko systemaattisesti todettu toimivan noin puolella potilaista. Osa tutkimuksesta tosin koskee trisyklisiä antidepressantteja ja SSRI-lääkkeiden osalta tulokset ovat ristiriitaisia. Monilla SSRI-lääkkeillä on vaikeita sivuvaikutuksia ja riippuvuuspotentiaali. Vaikka yksittäisillä potilailla on ilmennyt arytmoita, T3-monoterapian sivuvaikutusten on katsottu olevan vähäisiä. Kuitenkin T3-monoterapiat on tyypillisesti suljettu katsausten ulkopuolelle. Vähemmän tunnettujen ja uusien hoitomuotojen jättäminen sisällyttämättä systemaattisiin katsauksiin voi olennaisesti hidastaa kliinisen lääketieteen kehitystä.

TRH mielialahäiriöissä

NTI-syndrooman lisäksi TRH:ta on tutkittu myös mielialahäiriöiden hoidossa. Aiempien tutkimusten, joissa TRH annosteltiin aamuisin, tulokset olivat ristiriitaisia, mutta yöannostelun todettiin

tuottavan 48 tuntia kestävästä antidepressiivisen vaikutuksen HAM-D-pistemäärien laskiessa n. 50 prosentilla [16]. T4 ja T3 eivät merkittävästi muuttuneet, mutta TSH nousi selkeästi (ilmiö esiintyy tyypillisesti NTIS:n remissiovaiheessa [17]). Eläinkokeissa TRH:n on osoitettu liittyvän ahdistuneisuuden ja mielialan säätelyyn, ja sähköshokkihoidon tehon on esitetty mahdollisesti liittyvän TRH-tuotannon lisääntymiseen [18].

Lopuksi

Tutkimusten vertailua vaikeuttaa, että rT3-määritykset eivät sisälly uudempiin tutkimuksiin, ja osasta tutkimuksia puuttuvat myös T3-määritykset. Erityisesti (subkliinisen) hypotyreoosin määritelmä on ongelmallinen. Osassa tutkimuksia on tehty päätelmä hypotyreoosista pelkän TSH:n nousun, tai TSH:n nousun ja T4:n laskun perusteella, vaikka T3-pitoisuudet ovat olleet normaalit (esim. [19]). Varsinkin pelkkä TSH:n nousu voi indikoida pelkästään NTIS:n remissiota. Tyypillisesti päätelmää hypotyreoosista taas ei tehdä, jos TSH ja T4 ovat normaalit mutta T3 matala. Jos T3 on jätetty kokonaan mittaamatta, tilanne on vielä epämääräisempi. Vastavasti päätelmiä hypertyreoosista on tehty pelkästään TSH:n laskun ja T4:n nousun perusteella vaikka T3-tasot eivät ole merkittävästi kohonneet ja potilaat ovat olleet oireettomia [19]. Tutkimusten tulkinta on näin ollen vaikeaa: pelkästään abstraktin tai johtopäätösluvun perusteella voi saada väärän käsityksen, ja kaikissa artikkeleissa ei edes ilmoiteta riittävän tarkkoja tietoja luotettavien päätelmien tekemiseen. Hoitopäätösten teon kannalta tilanne vaikuttaa nurinkuriselta. Erilaisten tutkimuksiin perustuvien suositusten tulkinnan suhteen tulee siten olla tarkkana. Käytännön hankaluutena on myös se, että tutkimuksissa määritetään tyypillisesti kilpirauhashormonien kokonaispitoisuuksia, jotka nykyisin puuttuvat laboratoriodien valikoimista. Kokonaispitoisuudet ja vapaat pitoisuudet eivät usein ole keskenään vertailukelpoisia. Vaikka viimeaikainen kiinnostus on ollut vähäistä, muun muassa Joffe korostaa kilpirauhasen merkitystä mielialahäiriöissä [20].

VIITTEET

- [1] M. Linnoila, B. A. Lamberg, W. Z. Potter, P. W. Gold, and F. K. Goodwin, "High reverse T3 levels in manic and unipolar depressed women," *Psychiatry Res*, vol. 6, pp. 271–6, 1982. [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6955817>
- [2] M. NISHIKAWA, M. INADA, K. NAITO, H. ISHII, K. TANAKA, Y. MASHIO, K. NAKAO, Y. NAKAI, F. UDAKA, and H. IMURA, "3,3',5'-triiodothyronine (Reverse T3) in human cerebrospinal fluid," *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 53, no. 5, pp. 1030–1035, 1981, pMID: 7287874. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1210/jcem-53-5-1030>
- [3] I. Extein, A. Pottash, M. S. Gold, J. Cadet, D. R. Sweeney, R. K. Davies, and D. M. Martin, "The thyroid-stimulating hormone response to thyrotropin-releasing hormone in mania and bipolar depression," *Psychiatry Research*, vol. 2, no. 2, pp. 199 – 204, 1980. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0165178180900773>
- [4] J. Chen, Y. Fang, D. Kemp, J. Calabrese, and K. Gao, "Switching to hypomania and mania: Differential neurochemical, neuropsychological, and pharmacologic triggers and their mechanisms," *Current Psychiatry Reports*, vol. 12, no. 6, pp. 512–521, 2010. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1007/s11920-010-0157-z>
- [5] B. F. Kjellman, J.-G. Ljunggren, J. Beck-Friis, and L. Wetterberg, "Reverse T3 levels in affective disorders," *Psychiatry Research*, vol. 10, no. 1, pp. 1 – 9, 1983. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0165178183900227>
- [6] A. L. Teixeira, I. G. Barbosa, R. Machado-Vieira, L. B. Rizzo, A. Wieck, and M. E. Bauer, "Novel biomarkers for bipolar disorder," *Expert Opinion on Medical Diagnostics*, vol. 7, no. 2, pp. 147–159, 2013, pMID: 23530885. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1517/17530059.2013.734807>
- [7] J. Larsen, J. Faber, E. Christensen, B. Bendsen, K. Solstad, A. Gjerris, and K. Siersbaek-Nielsen, "Relationship between mood and TSH response to TRH stimulation in bipolar affective disorder," *Psychoneuroendocrinology*, vol. 29, no. 7, pp. 917 – 924, 2004. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306453003001598>
- [8] E. Boonen and G. Van den Berghe, "Endocrine responses to critical illness: Novel insights and therapeutic implications," *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 99, no. 5, pp. 1569–1582, 2014, pMID: 24517153. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2013-4115>
- [9] M. Turkia, "Kilpirauhashairauksilla on monimutkaisia yhteyksiä muihin sairauksiin," *Suomen Lääkärilehti*, vol. 69, no. 43, pp. 2774–2775, 2014. [Online]. Available: [https://tuhat.halvi.helsinki.fi/portal/en/publications/kilpirauhashairauks\(985c6705-d374-4e9d-997a-8d07f89782c1\).html](https://tuhat.halvi.helsinki.fi/portal/en/publications/kilpirauhashairauks(985c6705-d374-4e9d-997a-8d07f89782c1).html)
- [10] K. Fountoulakis, S. Kantartzis, M. Siamouli, P. Panagiotidis, S. Kaprinis, A. Iacovides, and G. Kaprinis, "Peripheral thyroid dysfunction in depression," *World Journal of Biological Psychiatry*, vol. 7, no. 3, pp. 131–137, 2006, cited By (since 1996)22. [Online]. Available: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-33746494118&partnerID=40&md5=edb078cd389310b2c9c066d7639605a1>
- [11] M. Gold, A. Pottash, and I. Extein, "'Symptomless' autoimmune thyroiditis in depression," *Psychiatry Res*, vol. 6, no. 3, pp. 261–269, 1982.
- [12] G. V. D. Berghe, P. Wouters, F. Weekers, S. Mohan, R. Baxter, J. Veldhuis, C. Bowers, and R. Bouillon, "Reactivation of pituitary hormone release and metabolic improvement by infusion of growth hormone-releasing peptide and thyrotropin-releasing hormone in patients with protracted critical illness," *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 84, no. 4, pp. 1311–1323, 1999, pMID: 10199772. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1210/jcem.84.4.5636>
- [13] E. Mazaheri-Tehrani, N. Maghsoudi, J. Shams, H. Soori, H. Atashi, F. Motamedi, L. Bode, and H. Ludwig, "Borna disease virus (bdv) infection in psychiatric patients and healthy controls in iran," *Virology Journal*, vol. 11, no. 1, p. 161, 2014. [Online]. Available: <http://www.virologyj.com/content/11/1/161>
- [14] W. N. Henley and T. J. Koehnle, "Thyroid hormones and the treatment of depression: An examination of basic hormonal actions in the mature mammalian brain," *Synapse*, vol. 27, no. 1, pp. 36–44, 1997. [Online]. Available: [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2396\(199709\)27:1<36::AID-SYN4>3.0.CO;2-E](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1098-2396(199709)27:1<36::AID-SYN4>3.0.CO;2-E)
- [15] J. Jonklaas, A. C. Bianco, A. J. Bauer, K. D. Burman, A. R. Cappola, F. S. Celi, D. S. Cooper, B. Kim, R. Peeters, M. S. Rosenthal, and A. Sawka, "Guidelines for the treatment of hypothyroidism," *Thyroid*, 2014/11/10 2014. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2014.0028>
- [16] M. P. Szuba, J. D. Amsterdam, A. T. F. III, K. A. Gary, P. C. Whybrow, and A. Winokur, "Rapid antidepressant response after nocturnal trh administration in patients with bipolar type i and bipolar type ii major depression," *Journal of Clinical Psychopharmacology*, vol. 25, no. 4, pp. 325–330, 2005.
- [17] S. Aytug, L. E. Shapiro, and R. Khardori, "Euthyroid sick syndrome," in *Medscape Reference*. WebMD LLC., 2014. [Online]. Available: <http://emedicine.medscape.com/article/118651-overview>
- [18] H. Zeng, B. A. Schimpf, A. D. Rohde, M. N. Pavlova, A. Gragerov, and J. E. Bergmann, "Thyrotropin-releasing hormone receptor 1-deficient mice display increased depression and anxiety-like behavior," *Molecular Endocrinology*, vol. 21, no. 11, pp. 2795–2804, 2007, pMID: 17666589. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1210/me.2007-0048>
- [19] C. D. Thomson, J. M. Campbell, J. Miller, and S. A. Skeaff, "Minimal impact of excess iodate intake on thyroid hormones and selenium status in older New Zealanders," *European Journal of Endocrinology*, vol. 165, pp. 745–752, 2011.
- [20] R. T. Joffe, "Is the thyroid still important in major depression?" *Journal of Psychiatry & Neuroscience : JPN*, vol. 31, no. 6, pp. 367–8, 11 2006. [Online]. Available: <http://search.proquest.com/docview/217300862?accountid=11365>