

Elektrotraukulių terapijos ir ličio preparatų sukeltamų nepageidaujamų kognityvinių sutrikimų mažinimas skydliaukės hormonais

Minimizing the Cognitive Effects of Lithium Therapy and Electroconvulsive Therapy using Thyroid Hormone

Geoffrey TREMONT ir Robert A. STERN
Brauno universitetas Rod Ailende, JAV
Brown University at Rhode Island, U.S.A.

SANTRAUKA

Elektrotraukulių terapija [ETT] ir ličio preparatai [LP] veiksmingai gydo nuotaikos sutrikimus, tačiau abi terapijos rūšys sukelia šalutinius kognityvinius sutrikimus. ETT ir LP veikia pogumburio-hipofizės-skydliaukės [PHS] ašį ir mažiausiai keletas šalutinių simptomų yra susiję su PHS aktyvumo sutrikimu. Žinoma, kad bipolinį sutrikimą gydant LP, kognityviniis deficitas koreliuoja su pakitusiu skydliaukės aktyvumu, bet ne su ličio koncentracija serume. Preliminarus tyrimas įrodė, kad papildomai skiriant trijodotironino SH labai pagerėja kognityvinės funkcijos ličio terapijos metu. Atlikus bandymą su gyvūnais ir dvigubai aklą placebo kontroliuojamą klinikinį tyrimą, papildomai skiriant SH [T_3] ETT metu, įrodyta, kad T_3 smarkiai sumažino ETT sukeltus atminties sutrikimus. Išvada: įrodyta, jog skiriant SH, sumažėja kognityvinių sutrikimų gydant psichikos sutrikimus.

Raktažodžiai: skydliaukės hormonai, kognityvinės funkcijos, nepageidaujamas poveikis, elektrotraukulinė terapija, ličio preparatai.

SUMMARY

Although electroconvulsive therapy (ECT) and lithium are effective treatments for mood disorders, they are both associated with cognitive side effects that reduce patient compliance and satisfaction. Because both ECT and lithium have significant impact on the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis, at least some of these side effects may be associated with alterations in HPT activity. There is evidence that cognitive deficits in patients with bipolar disorder taking lithium are related to diminished thyroid status, but not to serum lithium level. A preliminary study showed that adjunctive use of thyroid hormone significantly improves cognitive functioning in patients taking lithium. An animal study and two double-blind placebo controlled clinical studies examining the adjunctive use of thyroid hormone (T_3) and ECT have confirmed that T_3 significantly protects against ECT-related memory impairment compared to placebo. Taken as a whole, this research suggests that adjunctive use of thyroid hormone has the potential to reduce cognitive side effects of these important psychiatric treatments.

Keywords: Thyroid Hormone, Cognition, Side effects, Electroconvulsive Therapy, Lithium

ĮVADAS

Ličio preparatai [LP] ir elektrotraukulių terapija [ETT] labai veiksmingai gydo nuotaikos sutrikimus, tačiau abiem atvejais gali išryškėti kognityviniai sutrikimai, mažinantys gydymo toleravimą. Įrodyta, kad kognityviniai sutrikimai susiję su pogumburio-hipofizės-skydliaukės [PHS] ašies aktyvumo pokyčiais. Šiame straipsnyje trumpai aptarsime kognityvinių funkcijų ir PHS aktyvumo ryšį atskleidžiant hiper- ir hipotireozės neurobihevioristinius požymius, taip pat ir subklinikinės hipotireozės kognityvinius ir elgesio simptomus. Bus nurodyti specifiniai LP ir ETT nepageidaujami kognityviniai simptomai, taip pat ir gydymo poveikis PHS ašiai. Remiantis tyrimų duomenimis aprašyta ir ličio skydliaukės hormonų [SKH] sąveika. Apibendrinsime kelių mūsų grupės vadovaujamų tyrimų rezultatus, įrodančius SH veiksmingumą mažinant ETT sukeltus kognityvinius sutrikimus. Atskleisime dar neįrodytą SH savybę sustiprinti ETT antidepresinį poveikį. Galų gale aptarsime ir būsimų ETT, LP ir PHS sąveikos tyrimų kryptis.

RYŠYS TARP PHS AŠIES IR KOGNITYVINIŲ FUNKCIJŲ

Plačiai paplitusi nuomonė, kad skydliaukės disfunkcija nuemia neuropsichologinius pokyčius ir antrinius psichikos su-

trikimus [1]. Šiame skyriuje aptarsime kognityvinius sutrikimus, sukeltus PHS aktyvumo poslinkių, taip pat neseniai aprašytus skydliaukės disfunkcijos nulemtus specifinius funkcinius CNS pokyčius. Remdamiesi naujausių tyrimų duomenimis atskleisime emocinio ir kognityvinio funkcionavimo gerinimo egzogeniniu trijodotironinu (T_3) metoda.

HIPERTIREOZĖ

Įrodyta, kad hipertireozė (dažniausiai dėl Graveso ligos) sukelia įvairius kognityvinius sutrikimus, tarp jų reakcijos laiko, apsisprendimo, vizualinės-motorinės koordinacijos, koncentracijos, atminties sutrikimus [2,3,4]. Šie simptomai dažniausi tireotoksikozės fazėje, nors pasitaiko ir gydymo metu (antitireoidiniais medikamentais ar radioaktyvios abliacijos būdu) pasiektos eutireozės atveju. Mūsų grupė [5], siekdama kruopščiai istirti hipertireozės diagnozavimo ir gydymo metu atsiradusius kognityvinius sutrikimus, paštu apklausė 137 Nacionalinės Graveso ligos asociacijos narius, sergančius Graveso liga. Pacientai retrospektyviai vertino savo kognityvines funkcijas pagal keturias dimencijas (atmintį, dėmesį, planavimą, produktyvumą) dvejus metus iki hipertireozės simptomų, hipertireozės metu ir apklausos metu. Hipertireozės periodo kognityvinė funkcija buvo daug blogesnė nei premorbidinė.

Dr. R. A. Stern, Rhode Island hospital; 110 Lockwood str., Suite 430; Providence, RI02903, U.S.A.

Nuostabą kėlė tai, kad ir esama (apklausos metu) kognityvinė funkcija buvo daug blogesnė nei premorbidinė. Dauguma respondentų išreiškė subjektyvias pastabas apie stresą, patirtą dėl neuropsichiatrinių simptomų. Vėlesnė olandų apžvalga, pasinaudojusi šiais atradimais, aiškino užsitęsiančius emocinius ir kognityvinius sutrikimus po vienerių ar daugiau metų pasiekus eutireozę [6]. Įvertinus Graveso ligos neuropsichologinių tyrimų rezultatus ir apžvelgus kitus tyrimus, patsi išvada, kad Graveso ligos metu ypač pažeidžiamas centrinis funkcionavimas, kontroliuojamas kaktinių skilčių ir su jomis susijusių kortikaliųjų-subkortikaliųjų sričių (7). Kiti įrodymai gauti atlikus preliminarų tyrimą naudojant magnetinio rezonanso spektroskopiją, atskleidusią sumažėjusią cholino turinčių junginių koncentraciją Graveso liga sergančių pacientų prefrontalinės srityse esant hipertireozei, palyginti su eutireoze [8]. Vizualizavus šias sritis eutireozės periodu, pastebėtas smarkus šių junginių koncentracijos padidėjimas, palyginti su hipertireoze.

Kitas neseniai atliktas mūsų grupės tyrimas [9] palygino 20 Graveso liga sergančių pacientų, kuriems nustatyta tireotoksikozė, neuropsichologinius pokyčius su kontroline grupe. Buvo atsižvelgta į amžių, lytį, išsilavinimą. Vertintas Rey-Osterrieh SH komplekso testas, erdvinė orientacija, regimoji atmintis ir vykdamosios funkcijos.

Pacientai buvo rūpestingai atrenkami siekiant išvengti greutinės patologijos, galinčios sukelti CNS funkcijų sutrikimus. Palyginus kontrolinę sveikų pacientų grupę su Graveso liga sergančių grupe pastebėta, kad daug prastesnės vykdamosios funkcijos, tokios kaip planavimas, atidumas detalėms, vertikalus ar horizontalus piešinio išplėtimas. Nebuvo didelio skirtumo tiriant betarpinę ar ilgalaikę atmintį, todėl paneigti smarkesni atminties sutrikimai. Išsamus neuropsichologinis ištyrimas lyginant sveiką kontrolinę grupę su pacientų grupe atskleidė tik vieną patikimą kompleksinio erdvinės orientacijos konceptualizacijos testo (t.y. Raveno standartinės lentelės), kuris jautrus vykdomajai disfunkcijai, skirtumą.

Tyrimų duomenimis, hipertireozė sergant Graveso liga sukelia CNS frontaliųjų sričių disfunkciją. Nėra visiškai aišku, ar šiuos pokyčius nulemia tiesioginis autoimuninės ligos poveikis CNS, ar tai vyksta netiesiogiai dėl pakitusios SH metabolizmo smegenyse. Tai turėtų atskleisti išsamesni tyrinėjimai ateityje, paaiškinantys CNS funkcionavimo ir neurobihevioristinių simptomų ryšį. Mūsų grupė, atliekanti tyrimus šioje srityje, šiuo metu tyrinėja ryšį tarp CNS perfuzijos (SPECT būdu) ir neuropsichologinių pokyčių tireotoksikozės ir eutireozės (pasiektos gydant J131), sergant Graveso liga, metu.

HIPOTIREOZĖ

Hipotireozei būdinga nemažai somatinių simptomų, pvz., greitas nuovargis, pasireiškia silpnumas, šalčio netolerancija, sausa oda, didėja svoris. Kartu su šiais somatiniais simptomais ligoniams, sergantiems sunkia hipotireoze, dažnai būna psichikos pokyčių, kurie primena ankstyvą demenciją, tai labai pasunkina diferencinę diagnostiką [10]. Remiantis klinikiniais stebėjimais ir tyrimų duomenimis nustatyta, kad būdinga sulėtėjęs mąstymas, pailgėjęs reakcijos laikas, susilpnėjusi dėmesio koncentracija, skundai pablogėjusia atmintimi [11]. Kontroliuojami tyrimai parodė, kad sergant hipotireoze labiausiai nukenčia vykdomosios funkcijos ir sulėtėja nervinių procesų

greitis [12,4]. Remiantis duomenimis apie hipotireozę, šie simptomai rodo, kad būtent frontalinės sritys (frontalinės skiltys ir subkortikaliniai-kortikaliniai ryšiai) nukenčia esant hipotireozei. Ši hipotezė patvirtinta neuroanatomiskai: MRS (magnetinio rezonanso spektroskopijos būdu) tiriant hipotireoze sergančius pacientus, vizualizuotas frontaliųjų skilčių cerebrinio metabolizmo sulėtėjimas, kuris koreguojamas levotiroksinu [13]. Atliekant bandymus su gyvūnais, taip pat naudojant MRS gaunama panašių rezultatų [14]. Daugumos tyrimų duomenimis, pakaitinės terapijos skydliaukės hormonais metu kognityvinės funkcijos labai pagerėjo, išskyrus vieną tyrimą, kai, nepaisant pakaitinės terapijos SH, išliko neuropsichologinis deficitas, tikriausiai nulemtas neuronų žūties [4].

SUBKLINIKINĖ HIPOTIREOZĖ [SKH]

Subklinikinė hipotireozė yra daug dažnesnis sutrikimas nei sunki hipotireozė. Būdinga padidėjęs tiotropino [TTH] kiekis, esant normaliai tiroksino [T₄], trijodtironino [T₃] koncentracijai kraujyje. Tarp suaugusių žmonių subklinikinė hipotireozė (toliau SKH) pasireiškia: 6-8 proc. moterų, 3 proc. vyrų, o tarp vyresnių nei 60 metų – iki 15 proc. [15,16]. SKH gali pasireikšti neurobihevioristinėmis simptomais, tarp jų anergija, abulija, negalavimu, taip pat selektyvus dėmesio, naujos medžiagos išmokymo sutrikimu [17,18]. Tikimybė per gyvenimą susirgti depresija didesnė pacientams, sergantiems SKH nei esant eutireozei [19]. Bipolinio sutrikimo greito cikliškumo atvejais taip pat dažniau nustatoma SKH, ypač moterims [20]. Didelei pacientų, gydytų LP, daliai nustatoma tiek sunki, tiek subklinikinė hipotireozė [21,22,23].

Atlikus tyrimus su žiurkėmis bei su žmonėmis, prieita prie išvados, jog net lengva hipotireozė gali sukelti tiek neuropsichologinius, tiek elgesio sutrikimus [24,25]. Mūsų grupė [17] palygino SKH sergančių moterų funkcionavimą ir su moterimis, kurių skydliaukė normali. Gauti rezultatai parodė, kad prastesnis selektyvus dėmesys, verbalinė ir vizualinė-erdvinė atmintis. Naujausių tyrimų duomenimis [26], vertinant darbinę atmintį nebuvo didesnio skirtumo tarp hipotireoze sergančių moterų ir moterų, kurių skydliaukės būklė normali. Tiriant skydliaukės funkciją [TTH, FTI] regresinės analizės metodu nustatyta didelė darbinės atminties sutrikimų įvairovė, dar kartą rodanti kaktinių sričių disfunkciją.

Tyrimų rezultatai rodo, kad SKH sukelti neuropsichologiniai sutrikimai yra laikini tinkamai gydant. Haggerty ir kt., 1986 [27], pristatė du atvejus, kai SKH sukeltas neuropsichologinis deficitas gydant levotiroksinu ir psichotropiniais medikamentais sumažėjo tik iš dalies. Dvigubai aklo kryžminio tyrimo metu Nystrom ir kt. [28], 1988, tyrė 20 moterų, sergančių SKH, vertindami informacijos apdorojimo greitį, betarpinę regimąją atmintį ir reakcijos laiką. 25 proc. pacientų per šešis gydymo 150 mg levotiroksinu mėnesius pagerėjo mažiausiai dviejų neuropsichologinių užduočių atlikimas. Atliekdami panašų tyrimą Monzani ir kt. [29], 1993, vertindami neuropsichologinę būklę, lygino 14 SKH sergančių pacientų su 50 kontrolinės grupės pacientų. SKH sergančiųjų buvo prastesnė dėmesio apimtis, betarpinė rega ir klausos atmintis. Po šešių mėnesių gydymo 150 mg levotiroksinu pagerėjo tik betarpinė klausos ir regimoji atmintis. Baldini ir kt. [30], 1997, taip pat nustatė, kad sergančiųjų SKH atmintis daug blogesnė nei kontrolinės grupės pacientų, kurių skydliau-

kės būklė normali. Atmintis pagerėjo gydant levotiroksinu. Kitokios rūšies tyrimą atliko Jaescke ir kt. [31], 1996: 37 SKH sergančius pacientus (55 metų ir vyresnius) suskirstė į dvi grupes, iš kurių vienai skirta pakaitinė terapija levotiroksinu, kitai – placebo. Tyrimo metu vertintas emocinis ir kognityvinis funkcionavimas. Po 6 mėn. gydymo pakaitinės terapijos levotiroksinu grupėje pastebėtas statistiškai patikimas atminties pagerėjimas, palyginti su placebo grupe, tačiau pačių, autorių nuomone, tai nėra kliniškai reikšmingas žymuo, o vyresnių pacientų gydymas pakaitine terapija nėra absoliuti indikacija esant SKH.

SKH sukelia neuropsichologinį deficitą, ypač dėmesio, klausos ir regimosios atminties bei reakcijos laiko. Neuropsichologiniai pokyčiai yra laikini taikant pakaitinę terapiją SKH, tačiau didėjant amžiui, gydymas padeda mažiau. Kaip ir hipotireozės atveju, negydyta SKH gali sukelti rezidualinį nuolatinį neuropsichologinį deficitą, nors iki šiol nėra išsamių tyrimų, patvirtinančių šią tendenciją.

EUTIREOZĖ IR KOGNITYVINĖS FUNKCIJOS

Kognityvinių funkcijų ryšys su SH kiekiu buvo tiriamas ir sveikiems žmonėms. Prinz ir kt. [32], 1999, tyrė intelektualines, neuropsichologines 44 sveikų vyresnio amžiaus vyrų, kurių skydliaukė normali, funkcijas. Tyrimų rezultatai parodė, kad bendras T_4 ir laisvas T_4 turi tiesioginį pozityvų ryšį su kognityvinėmis funkcijomis, tuo tarpu bendras T_3 ir T_3 koncentracijos padidėjimas neturi įtakos kognityvinei funkcijai. Gauti duomenys leidžia teigti, jog SH koncentracijos svyravimai, ne didesni nei norma, moduluoja kognityvines funkcijas.

T_3 IR T_4

Neseniai kilo susidomėjimas, ar T_3 padidina T_4 pakaitinės terapijos veiksmingumą gydant hipotireozę. Skydliaukė sintetina (ir atpalaiduoja) T_3 ir T_4 , maždaug 80 proc. T_3 deiodizacijos keliu pasigamina iš serumo T_4 , o 20 proc. T_3 susintetina skydliaukė [33]. T_3 yra aktyvus skydliaukės hormonas, o T_4 yra T_3 prohormonas. Abu skydliaukės hormonai veikia visus organizmo audinius, tačiau jautriausia jų poveikiui – CNS. Standartinis hipotireozės gydymas – pakaitinė terapija T_4 , nors yra žinoma, kad ne visi sirgusieji hipotireoze po gydymo pakaitine terapija T_4 pasiekia premorbidinį emocinio ir kognityvinio funkcionavimo lygį [34].

Escobar-Morreale su kolegomis (35) (1996) nustatė, kad žiurkėms pašalinus skydliaukę, tik skiriant dideles T_4 dozes normalizavosi T_3 ir TTH kiekis. Kontroluojamas tyrimas parodė, kad skiriant T_3 ir T_4 (proporcingai natūraliai gaminamiems jų kiekiams) žiurkėms, buvo pasiekama eutireozė visuose audiniuose, o T_4 koncentracija neviršijo fiziologinės normos ribų. Neseniai dvigubai aklai, kryžminiu metodu atliktame tyrime Bunevičius ir kt. [36], 1999, tyrė 33 pacientų, kuriems buvo hipotireozė (po skydliaukės rezekcijos ar pašalinimo), emocijas, kognityvines ir fiziologines funkcijas, taikydami pakaitinę terapiją arba T_4 , arba T_4 ir T_3 , T_3 ir T_4 deriniu gydyti pacientai buvo geresnės nuotaikos, somatinės būklės, geresnės, palyginti su pirmąja grupe, buvo ir jų kognityvinės funkcijos (dėmesys, mąstymas). Dauguma pacientų buvo labiau patenkinti kombinuotu gydymu nei standartiniu T_4 . Rezultatai parodė, kad egzogeninis T_3 svarbus normalizuojant skydliaukės hormonų kiekį visuose kūno audi-

niuose, o ypač smegenyse, kartu egzogeninis T_3 yra svarbus gydant psichikos ligas, susijusias su lig PHS ašimi.

Net mažiausi pokyčiai PHS ašyje daro įtaką kognityvinėms, elgesio funkcijoms, keičia kasdienį funkcionavimą. Todėl veiksmingas šių pokyčių gydymas pagerina pažinimą, nuotaiką, gyvenimo kokybę. Kituose skyriuose aptarsime, kaip psichotropinis gydymas paveikia PHS ašį, sukelia šalutinius simptomus, mažinančius pasitenkinimą gydymu ir jo veiksmingumą.

LIČIO PREPARATAI [LP] IR SKYDLIAUKĖS HORMONAI [SH]

LP – labai veiksmingai gydo bipolinį sutrikimą ir dažnai vartojami ilgalaikiam gydymui. Tačiau nemaža pacientų dalis nutraukia gydymą, nepaisydami gydytojų patarimų [37,38]. Dažniausia nepasitenkinimo gydymu priežastis – LP nepageidaujami poveikiai. Pavyzdžiui, tarp pacientų, sergančių bipoliniu sutrikimu ir piktnaudžiaujančių priklausomybę sukeliančiomis medžiagomis, daug didesnis nepasitenkinimas sukeliama nepageidaujamais poveikiais buvo gydant LP nei valprojine rūgštimi [39]. Kito tyrimo metu 43 proc. LP gydytų pacientų skundėsi tokiais nepageidaujamais poveikiais, kaip svorio prieaugis, burnos sausumas, stiprus troškulys, viduriavimas, dažnas šlapinimasis, tremoras, mieguistumas, sutrikęs virškinimas ir obstipacijos [40]. Iki 50 proc. pacientų, gydomų LP, skundžiasi neuropsichologiniais sutrikimais, tarp jų – sunkiais dėmesio koncentracijos, atminties sutrikimais, sutrikdančiais darbingumą [41]. Šiame skyriuje apžvelgsime nepageidaujamą LP neuropsichologinį poveikį, aptarsime LP poveikį PHS ašiai ir jo sąveiką su skydliauke.

NEPAGEIDAUJAMAS KOGNITYVINIS LP POVEIKIS

Pirmasis LP neuropsichologinio poveikio tyrinėjimais buvo siekiama išsiaiškinti greitus efektus, vaisto skiriant sveikiems savanoriams. Dažniausiai buvo skundžiamasi pablogėjusia atmintimi, dėmesio koncentracija, suglumimu, pasunkėjusiu mąstymu, letargija ir nuovargiu [42]. Panašių šalutinių poveikių buvo LP gydant psichikos ligonius: atminties sutrikimai, sunku išmokyti naują informaciją, letargija, sulėtėjęs mąstymas [43,44]. Tyrimų naudojant objektyvius neuropsichologinius kriterijus, kai siekiama nustatyti pacientams, gydomiems LP, pasireiškiančius nepageidaujamus poveikius, rezultatai ne visada vienodi, greičiausiai todėl, kad ne visiems pacientams pasireiškia nepageidaujamų neuropsichologinių simptomų. Išsamioje literatūros apžvalgoje Prohaska ir kt. [45], 1995, nurodė, kad neuropsichologinis deficitas LP gydomiems pacientams pasitaiko dažniausiai. Ryškiausias toks poveikis – sulėtėjusi motorika, psihomotorika ir sulėtėjęs informacijos apdorojimo greitis. Kiti, silpnesni sutrikimai – padidėjęs jautrumas trukdymams atliekant atminties reikalaujančias užduotis ir pasunkėjusi trumposios atminties transformacija į ilgąją. Prohaska ir kt. teigia, kad nepageidaujamas neuropsichologinis poveikis gali būti nulemtas sutrikdyto skydliaukės funkcionavimo.

LP POVEIKIS PHS AŠIAI

Iš visų psichotropinių medikamentų LP pasižymi stipriausiu poveikiu skydliaukei. Daugumai pacientų, vartojančių LP, nustatomas T_3 , T_4 koncentracijos sumažėjimas, sukeliantis TTH koncentracijos padidėjimą [46,47]. Savo ruožtu padidėjus TTH

koncentracijai, homeostazei užtikrinti padidėja SH produkcija [48]. Tačiau skyd liaukės homeostazė priklauso ne tik nuo TTH sekrecijos – ji gali sutrikti dėl ankstesnės skyd liaukės patologijos ir dėl individualių ličio koncentracijos skyd liaukėje skirtumų, taip pat skirtumų, susijusių su amžiumi ir lytimi. Daliai pacientų, vartojančių LP, nustatytas susilpnėjęs SH periferinis skilimas, taip pat dalinė jodo pasisavinimo skyd liaukėje inhibicija [49].

Dėl LP poveikio PHS ašiai smarkiai slopinamas skyd liaukės metabolizmas ir hormonų sintezė: slopinamas jodo pasisavinimas, tirozino jodizavimas, T_3 ir T_4 atpalaidavimas, SH periferinis metabolizmas, TTH stimuliuojamasis poveikis skyd liaukei [50]. Greta šio netiesioginio LP poveikio PHS ašiai, pacientų, vartojančių LP, skyd liaukėje nustatytos didelės ličio koncentracijos (iki penkių kartų didesnės nei ličio koncentracija kraujyje) [51,22]. Esant didelėms ličio koncentracijoms skyd liaukėje, litis išstumia jodą, todėl sumažėja SH produkcija, kaupimas ir išskyrimas [52]. Yra duomenų, kad LP gali slopinti adenilatciklazę, svarbią SH sekrecijai, taip pat susilpninti T_4 dejodizaciją į T_3 audiniuose [22,53]. Paskutinių tyrinėjimų duomenimis, LP gali veikti SH receptorių izotipų genų ekspresiją [54].

LP pasižymi antitireoidiniu poveikiu, panašiu į antitireoidinių medikamentų (pvz., *Propylthiouracil*) ir radioaktyvaus jodo [131]. Yra žinoma, kad LP skiriant kartu su radioaktyviu jodu [131] daug greičiau pasiekama eutireozė bei gūžio sumažėjimas nei skiriant tik radioaktyvaus jodo [131] pacientams, sergantiems Graveso liga. 5-15proc. pacientų, gydomų LP, per pirmuosius 4 terapijos metus išsivysto kliniškai aiški hipotireozė, tačiau yra duomenų, jog ji gali išsivystyti ir vėlesniuose gydymo etapuose [55,56,57]. Tarp serumo ličio koncentracijos ir kliniškai aiškios hipotireozės yra koreliacija, o esant toksinėms ličio koncentracijoms pasireiškia simptomai, sukelti sutrikdytų skyd liaukės funkcijų [58,53]. Tarp pacientų, vartojančių LP, daug dažnesnė subklinikinė hipotireozė: ji siekia 30-39 proc. atvejų [59,23]. Kitame skirsnyje aptarsime skyd liaukės ir LP sąveikos hipotezę, iš dalies paaiškinančią nepageidaujamo kognityvinio vaisto poveikio kilmę.

SKYDLIAUKĖS IR LP SĄVEIKOS HIPOTEZĖ

Prohaska ir kt. [60], 1995, teigė, kad mažiausiai keletas LP sukeliama šalutinių neuropsichologinių simptomų yra sukelti ličio poveikio skyd liaukės funkcionavimui. Jų hipotezė paremta mokslinių tyrinėjimų nustatyto LP nepageidajamu neuropsichologiniu poveikiu, antitireoidinėmis savybėmis, net nedidelio skyd liaukės funkcionavimo sutrikdymo nulemtoms neuropsichologinėms pasekmėms. Atlikta keletas tyrinėjimų, patvirtinančių idėją, kad LP, sukeldami skyd liaukės disfunkciją, nulemia neuropsichologinį deficitą. Nustatyta, kad pacientų, kurie buvo ilgai gydyti LP, motorikos ir informacijos apdorojimo greitis buvo atvirkščiai proporcingas TTH koncentracijai, o letargija bei kognityvinė disfunkcija tiesiogiai proporcingos T_4 ir atvirkščiai proporcingi T_3 [44]. Toje pačioje pacientų grupėje nebuvo ryšio tarp ličio koncentracijos ir somatinių bei nepageidajamų kognityvinių simptomų – tai rodo, jog kognityviniai sutrikimai labiausiai susiję su skyd liaukės funkcionavimo pokyčiais. Panašus ryšys tarp T_4 ir letargijos bei kognityvinių sutrikimų pastebėtas hipotireoze sergantiems pacientams, gydy-

tiems LP, dėl redukuotos T_4 konversijos į T_3 [61]. Bauer ir kt. [62], 1990, nustatė, kad bipoliniu afektiniu sutrikimu sergantiems pacientams, kuriems yra skyd liaukės disfunkcija, būdingesnė greito cikliškumo eiga ir mažai padeda gydymas LP, terapijos LP veiksmingumas padidėdavo kartu skiriant SH [63].

Mūsų grupė (Prohaska ir kt., 1996) [64], siekdama įvertinti LP ir skyd liaukės sąveikos hipotezės patikimumą, palygino ilgalaikę LP terapiją gydomų pacientų, kuriems yra subklinikinė hipotireozė ir eutireozė, neuropsichologinį funkcionavimą. Tiriamieji – 20-50 metų amžiaus ambulatoriškai besigydantys psichiatriniai pacientai, nesergantys hipertenzija ir kitomis širdies ir kraujagyslių sistemos ligomis, stabilios emocinės būklės (įvertinta pagal atitinkamas skales), gydomi LP mažiausiai 6 mėnesius esant terapinei ličio koncentracijai serume. Į grupę neįtraukti pacientai, kuriems buvo kliniškai aiški skyd liaukės patologija, smarkus intelektualinis sutrikimas, anamnezėje yra buvusi galvos trauma, greito cikliškumo eiga, per paskutinius dvejus metus gydyti ETT, piktnaudžiaujantys priklausomybę sukeliančiomis medžiagomis ar atrankos metu besigydę antidepresantais, neuroleptikais (sukeliančiais anticholinerginius efektus), antikonvulsantais, antitireoidiniais medikamentais. SKH buvo nustatyta aštuoniems asmenims, kai TTH koncentracija buvo didesnė nei 3,9 mU/ml, aštuonims asmenims buvo eutireozė, kai TTH koncentracija svyravo nuo 2,0 iki 3,0 mU/ml. Pagal neuropsichologinio ištyrimo klausimyną vertintas dėmesys, vykdomosios funkcijos, informacijos apdorojimo greitis, psichomotorikos, motorikos greitis ir vikrumas, atmintis.

Prohaska ir kt. tyrimo, 1996 [64], metu nustatyta, kad SKH sergantys pacientai prasčiau nei pacientai, kuriems buvo eutireozė, atliko visas neuropsichologines užduotis, nors verbalinio išmokimo ir atminties rezultatai tik siekė statistinio patikimumo ribą. Sergantieji SKH daug mažiau išmoko žodžių penkių užduočių metu, pakartojo mažiau žodžių esant trukdžiams, teisingai atpažino mažiau žodžių po 20 min. pertraukos, palyginti su pacientais, kuriems buvo eutireozė. Verbalinio išmokimo ir atminties pokyčiai užduotyse koreliavo su TTH koncentracija (kuo didesnė TSH koncentracija, tuo blogesnė atmintis). Kaip ir ankstesnio darbo metu, nustatyta, kad užduočių atminčiai rezultatų ir ličio koncentracijos serume koreliacija nepatikima [45].

Toliau nagrinėdami LP ir skyd liaukės sąveikos hipotezę, Prohaska ir kt. (1995) [60] dvigubai aklai, kryžminiu būdu tyrė LP gydomų aštuonių sergančiųjų SKH ir aštuonių ambulatoriškai gydomų psichiatrinų pacientų, kurių skyd liaukė normali, neuropsichologines funkcijas prieš ir po T_3 vartojimo. Pacientai atsitiktinai suskirstyti į dvi keturių savaičių trukmės gydymo grupes: vienai skirta T_3 (25 mg dvi savaites ir 50 mg kitas dvi), kitai – placebo. Po keturių savaičių gydymo taktika pakeista į alternatyvią (pvz., T_3 pakeistas placebo ir atvirkščiai). Tiek SKH, tiek eutireozinės grupėse po terapijos SH labai padidėjo motorikos ir informacijos apdorojimo greitis, o rezultatai nepriklausė nuo pradinio skyd liaukės funkcionavimo lygio. Gauti rezultatai patvirtino hipotezę, kad siekiant sumažinti kai kuriuos nepageidajamus kognityvinius ličio terapijos simptomus, tikslinga greta skirti SH. Gautų duomenų panaudojimas atliekant didesnę tyrimą atskleistų platesnę SH poveikį gydant bipolinį sutrikimą, taip pat ir geresnę LP toleranciją. Mūsų grupė šiuo metu vadovauja didesnės apimtys dvigubai aklam, placebo kontroliuojamam tyrimui, norėdama išsiaiškinti, ar veiksminga papildomai skirti SH bipolinį sutrikimą gydant LP.

ETT IR SH SĄVEIKA

ETT dažniausiai taikoma, kai gydymas antidepresantais nepadedą arba sutrikimas labai sunkus, sukelia visišką bejėgiškumą ir nedarbingumą [65]. Nepaisant ETT veiksmingumo ir saugumo, ji dažnai taikoma kaip paskutinė gydymo priemonė dėl galimų nepageidaujamų sutrikimų, tarp jų laikinos konfuzijos ir atminties sutrikimų [66]. Nepageidaujami kognityviniai simptomai apriboja ETT pritaikymo galimybes, mažina pacientų pasitenkinimą gydymu, palaiko neigiamą šio efektyvaus gydymo stigimą. Nors ETT sukelti kognityviniai sutrikimai greitai praeina, iki 75 proc. ETT gydytų pacientų teigia, kad atminties sutrikimai – blogiausias nepageidaujamas simptomas [67]. Iki šiol papildomai skiriami vaistai, galintys sumažinti kognityvinius sutrikimus, nebuvo labai veiksmingi [68]. Bandymai koreguoti ETT procedūrą siekiant sumažinti kognityvinius sutrikimus, baigdavosi efektyvumo sumažėjimu [69]. Toliau aptarsime ETT poveikį PHS ašiai, apžvelgsime literatūrą apie papildomo SH skyrimą ETT metu, pateiksime neseniai mūsų atlikto kontroliuojamo tyrimo, atlikto norint išsiaiškinti SH efektyvumą ETT metu, rezultatus, išryškinsiame kai kuriuos galimus sąveikos mechanizmus.

ETT POVEIKIS PHS AŠIAI

ETT veikimo mechanizmas plačiai studijuotas, tačiau iki šiol nėra visiškai aiškus. Tyrinėjant ETT poveikį žmonėms ir elektrotraukulinio šoko [ETS] poveikį žiurkėms, nustatytas poveikis PHS ašiai, kuris nulėmia, kad ETT metu staigiai suaktyvėja pogumburio hipofizė. Jo metu padidėjusi TTH sekrecija koreliuoja su ETT sukeltų traukulių trukme [70,71,72]. Neišryškėja jokia psichikos liga, galinti sukelti šį efektą, tuo tarpu depresija ir schizofrenija sergantiems pacientams vyksta panašios endokrininės reakcijos [73]. Nustatyta, kad po ETT sumažėja SH koncentracija, lemianti padidėjusią TTH sekreciją [74,75]. Iš kliniškinių atvejų analizės žinome, jog ETT pagerina ar normalizuoja hipertireoze sergančių pacientų skydliaukės funkciją [76,77,78].

Buvo tiriama pacientų, gydomų ETT, TTH reakcija į tirotropiną atpalaiduojantį hormoną [TAH]. Gauti rezultatai vertinant TTH mažiau patikimi, nes buvo naudoti seni TTH koncentracijos metodai. Kelių tyrimų duomenimis, pastebėtas TTH padidėjimas kaip reakcija į TAH stimuliaciją [79]. Dar kitų tyrimų duomenimis, pokyčių nepastebėta [80] arba nustatyta, kad TTH sumažėjo [81,82]. Hoffmann ir kt. (1994) depresija sergančioms pacientėms atliko *Tau* mėginį prieš, ETT metu ir po ETT. Didelio TAH reakcijų skirtumo ETT kurso metu nenustatyta, po ETT kurso TTH reakcija buvo kiek silpnesnė. Analogiškai Lykouras su kolegomis (1991) [83] pastebėjo sustiprėjusią TTH reakciją po ETT praėjus 1 mėnesiui, pacientams, gydomiems antidepresantais. Papakostas ir kt. (1999) [84] nustatė atvirkštinę priklausomybę tarp TTH reakcijos į TAH ir traukulių trukmės, t.y. pacientams, kurių TSH reakcija į egzogeninį TAH buvo silpnesnė, ETT sukelti traukuliai tęsėsi ilgiau ir atvirkščiai.

KOMBINUOTAS GYDYMAS SH IR ETT

Siekdami kruopščiau ištirti ETT poveikį PHS ašiai, Prange su kolegomis (1990) [85] retrospektyviai vertino 50 psichiatrijos stacionare gydomų pacientų, kurių laisvo tiroksino indeksas [LTI] normalus prieš ETT buvo normalus, ligų istorijas. Nustatyta atvirkštinė koreliacija tarp preETT LTI lygio ir postETT konfuzijos

bei atminties sutrikimų sunkumo – santykinai maža T_4 koncentracija prie ETT susijusi su dideliais kognityviniais sutrikimais po ETT. Vėliau, prospektyvinio tyrimo metu, mūsų grupė aiškinosi egzogeninio T_3 efektyvumą mažinant nepageidaujamą kognityvinių ETT poveikį [86]. Tirta 20 pacientų (vyrų), kurių skydliaukė normali ir kuriems buvo nustatytos didžiosios depresijos, schizofektinio sutrikimo (depresinio tipo) ar bipolinio sutrikimo (depresinės fazės) diagnozės. Jie atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į grupes: vienai ETT metu papildomai skirta T_3 , kitai – placebo. Septynios dienos prie ETT buvo nutrauktas antidepresantų skyrimas. Prieš gydymą (1-3 d. prieš ETT) ir po gydymo (7-10 d. po ETT kurso) vertinta: verbalinis įsiminimas (išmokimas) ir atmintis, ilgalaikė atmintis ir psichiatrinis funkcionavimas. Serume tirta T_3 , T_4 , T_3 įjungimas ir TTH ETT metu ir prieš pat paskutinį ETT seansą. Dvigubai aklo su atsitiktiniu būdu atrinktais pacientais tyrimo metu (atrinkti pagal amžių, IQ, TTH kiekį) skirta arba 50 mg liothironino (sintetinio T_3), arba placebo, pradėdant naktį prieš pirmąjį ETT seansą, tęsiant kiekvieną dieną iki testavimo pabaigos. T_3 grupėje buvo 11 asmenų, placebo grupėje – 9. Grupės buvo panašaus amžiaus, išsilavinimo ir preETT depresijos sunkumo. Visiems pacientams pildytas standartizuotas ETT protokolais, o gydančius psichiatras nežinojo, kokio vaisto skiriama.

Kaip ir buvo laukta, T_3 grupėje labai padidėjo T_3 ir sumažėjo T_4 , LTI, TTH koncentracijos (paskutinio matavimo rezultatai baigiamojo ETT seanso metu lyginti su buvusiais prieš gydymą). Placebo grupėje ETT metu skydliaukės funkcionavimas nekito. Vertinant neuropsichologinį funkcionavimą po testo paaiškėjo, kad T_3 grupės pacientai išmoko ir pakartojo daugiau žodžių atlikdami verbalinio įsiminimo užduotį, palyginti su placebo grupe, bet šie skirtumai nėra statistiškai patikimi. Vertinant ilgalaikę atmintį T_3 grupėje pastebėti daug geresni rezultatai nei placebo grupėje. Be to, T_3 grupėje prireikė mažiau ETT seansų nei placebo grupėje tam pačiam antidepresiniam poveikiui pasiekti (vidurkiai atitinkamai 8,0 ir 12,2). Dar daugiau – visiems T_3 grupės respondentams nustatytas kliniškinis būklės pagerėjimas, tuo tarpu placebo grupėje dviejų pacientų būklė po 12 ETT seansų išliko tokia pati. Nustatyta atvirkštinė koreliacija tarp depresijos simptomų sušvelnėjimo ir T_4 , LTI koncentracijos T_3 grupėje, t.y. mažesnė T_4 paskutinio testavimo koncentracija koreliavo su didesniu depresijos simptomų sumažėjimu. Stern ir kt. [86] (1991) įrodė, kad kartu su ETT skiriant 50 mg T_3 , susilpnėja nepageidaujami ETT amneziniai sutrikimai ir sustiprėja ETT antidepresinis poveikis.

Stern su kolegomis [86,87] pasiūlė du mažesnių atminties sutrikimų T_3 grupėje paaiškinimus. Pirma, T_3 grupėje silpnesni atminties sutrikimai galėjo būti dėl mažesnio ETT seansų skaičiaus. 1983 metais Daniel ir Crovitz [88] nustatė tiesioginę priklausomybę tarp kognityvinių sutrikimų sunkumo ir ETT seansų skaičiaus. Tačiau neatmestina prielaida, kad būtent optimalus T_4 kiekis smegenyse apsaugo nuo nepageidaujamų amnezinių sutrikimų. Žinoma, kad sumažėjus centrinio T_4 kiekiui, redukuojasi neuronų aktino polimerizacija, o pridėjus egzogeninio SH, procesas normalizuojasi [89]. Dar daugiau, gali būti, kad T_4 koncentracijos sumažėjimas dėl egzogeninio T_3 vartojimo nulėmia laikiną neuronų aktino citoarchitektonikos dezorganizaciją ir apsaugo nuo traukulių nulemtą sinapsinių jungčių suirimo.

Stern su kolegomis (1995) [1,90], siekdami išsiaiškinti, ar silpnesni amneziniai sutrikimai susiję su mažesniu ETT seansų skaičiumi, vertino žiurkių retrogradinę ir anterogradinę atmintį

kombinuoto gydymo ETT su T_3 metu. Trisdešimt dvi Sprague-Dawley žiurkės buvo suskirstytos į keturias grupes: ETS / T_3 , imituojamo ETS / T_3 , ETS/placebo ir imituojamo ETS/placebo. Žiurkėms kiekvieną rytą prieš ETS ar imituojamą ETS buvo skiriama 1mg T_3 ar placebo, intraperitonikai 1 ml/ kg kūno svorio. ETS grupėje po negilios anestezijos per ant ausų uždėtus elektrodus buvo sukeliama ETS. Motoriniai traukuliai trukdavo 5-25 sekundžių. Kontrolinėje imituojamo ETS grupėje žiurkėms taip pat buvo sukeliama anestezija, ant ausų už uždėdami elektrodai ir imituojamas ETS, kurio metu jos buvo prilaikomos už kojų. Visiems gyvūnėliams per 10 dienų buvo atlikta po 5 minėtas procedūras.

Retrogradinė amnezija buvo vertinama naudojant Hebb-Williams labirintą. Į aparatą pradiniam įvertinimui pradžioje buvo talpinamos sveikos žiurkės, kurių lokomotorinis sujudinimas, susipažinus su aplinka, silpnėjo. Retrogradinės amnezijos požymis būtų suintensyvėjęs tiriamasis elgesys labirinte (jos neprisimintų labirinto). Prieš gydymą buvo įvertintas lokomotorinis aktyvumas ir žiurkėms tyrimo metu buvo sudaromos tokios sąlygos, kad jų lokomotorinis aktyvumas būtų panašus į pradinį. Po paskutinio ETS ar imituojamo ETS lokomotorinis aktyvumas vėl buvo matuojamas. Vertinant anterogradinę amneziją buvo naudojamas pasyvaus vengimo aparatas. Žiurkėms buvo formuojamas sąlyginis refleksas – jei bandydavo nultipti nuo platformos, per kojas buvo paleidžiama elektros srovė. Siekiant įvertinti, ar žiurkės suvokė šį ryšį, procedūra buvo kartojama, tačiau be elektros srovės matuotas laiko tarpas (latentinis periodas), kurio metu žiurkės nesiryžo nužengti nuo platformos. Geresnį ryšio suvokimą (sąlyginio refleksu suformavimą) patvirtino ilgesnis latentinis periodas.

Stern ir kt. (1995) [1,90] atlikdami tyrimą paaiškėjo, kad visose grupėse, išskyrus ETS /placebo grupę, žiurkių retrogradinė atmintis buvo adekvati – tiriamasis elgesys po ETS buvo silpnėjęs. Daug mažiau aktyvumo buvo ETS / T_3 grupėje, palyginti su ETS /placebo grupe, taip pat imituojamo ETS / T_3 , palyginti su placebo grupe. Pasyvaus vengimo testas parodė, kad ETS CS/ T_3 ir imituojamo ETS / T_3 grupėse latentinis periodas buvo daug ilgesnis nei ETS /placebo grupėje. Tik ETS /placebo grupėje išryškėjo anterogradinė amnezija. Remiantis gautais rezultatais galima teigti, kad T_3 susilpnino ETS sukeltą amnezijos sunkumą žiurkėms, ir šis poveikis nepriklauso nuo ETS seansų skaičiaus, nes visose žiurkių grupėse ETS /imituojamų ETS seansų skaičius buvo vienodas.

Neseniai atlikdami dvigubai aklą tyrimą Stern su kolegomis [7,5] bandė panaudoti gautus duomenis, kad egzogeninis skydliaukės hormonas gali apsaugoti nuo ETT sukeltų atminties sutrikimų. Trisdešimčiai depresija sergančių pacientų

(21 moteris ir 9 vyrai) ETT kurso metu kartu kasdien buvo skiriama arba 50 mg T_3 (n=14), arba placebo (n=16). Atranka vykdyta pagal griežtus kriterijus. Visi pacientai gydyti bilateraliu ETT naudojant standartizuotą titracijos metodą. Prieš, po ir ETT kurso metu buvo vertinamos atminties funkcijos, depresijos sunkumas. Abi grupės buvo panašaus amžiaus, išsilavinimo, depresijos sunkumo, vienoda buvo ir SH koncentracija serume. T_3 grupėje neužregistruota nepageidaujamų poveikių. Skirtingai nei ankstesnio tyrimo metu nebuvo antidepresinio efektyvumo, veiksmingumo skirtumų grupėse, ką galima būtų paaiškinti mažesniu ETT seansų skaičiumi, respondentų klinikinės būklės panašumu. Tačiau kitą dieną po paskutinio ETT seanso atlikus neuropsichologinį ištyrimą, paaiškėjo, kad T_3 grupėje daug geresnis verbalinis išsiminimas (išmokymas) bei ilgalaikė atmintis nei placebo grupėje. Gauti duomenys dar kartą patvirtino ankstesnio tyrimo rezultatus, kad egzogeninis SH pasižymi neuroprotektiniu poveikiu ETT metu.

Tyrimų su gyvūnais bei klinikinių tyrimų, analizavusių, ar SH apsaugo nuo ETT sukeltų amnestinių sutrikimų, rezultatai teikia vilčių. Būtinai tolimesni potencialių SH poveikio CNS mechanizmų tyrinėjimai. Nuodugnus aktino citoarchitektonikos išaiškinimas, traukulių slenkstinio lygio poveikis cerebriniam metabolizmui padėtų išaiškinti šį mechanizmą. Mūsų grupė nagrinėjo tik tai, ar egzogeninis T_3 apsaugo nuo ETT sukeltų atminties sutrikimų, tačiau, naujausiais duomenimis, T_3 ir T_4 derinys labiau nei T_4 pagerina hipotireoze sergančių pacientų kognityvinį ir emocinį funkcionavimą, todėl būtų naudingi tyrimai, įvertinantys šio derinio efektyvumą ETT metu. Dar daugiau, mūsų tyrimais įrodžius antiamezinį SH poveikį, įdomūs ir aktualūs būtų SH efektyvumo gydant amnestinius sutrikimus (pvz., Alzheimerio ligą) tyrinėjimai. Mūsų grupė jau pradėjo tokią tyrimą. Kombinuotas gydymas T_3 ir ETT turėtų padidinti ETT populiarumą, kartu pagilindamas ETT veikimo bei sukeltų nepageidaujamų poveikių mechanizmą suvokimą.

IŠVADOS

LP ir ETT labai veiksmingai gydo nuotaikos sutrikimus, tačiau abiejų terapijos rūšių populiarumą riboja nepageidaujami kognityviniai sutrikimai. Atlikus daugelį tyrimų paaiškėjo, kad šie nepageidaujami poveikiai susilpnėja kartu skiriant SH. Sušvelnėjus nepageidaujamiems kognityviniams poveikiams, pacientai bus labiau patenkinti gydymu ir jį geriau toleruos, o tuo pačiu šis gydymas taps populiariesnis. Dažniau gydant tokio būdu sumažės psichiatrinio gydymo kaštai.

Straipsnis verstas iš *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2000, Vol. 3.

LITERATŪRA

1. Stern RA, Prange AJ Jr (1995). Neuropsychiatric aspects of endocrine disorders. In: HI Kaplan and BJ Sadock (Eds.), *Comprehensive Textbook of Psychiatry* (pp.241-251). Baltimore: Williams and Wilkins.
2. Stern RA, Morey CE, Perry JR, McCartney WH, Mason GA, Prange AJ Jr (1990). Neuropsychological and psychiatric correlates of hyperthyroidism: Preliminary findings. *NeuroEndocrinology Letters* 12,362.
3. Trzepacz PT, McCue M, Klein I, Greenhouse J, Levey GS (1988). Psychiatric and neuropsychological response to propranolol in Graves' disease. *Biological Psychiatry* 23, 678-688
4. Whybrow PC, Prange AJ, Treadway CR (1969). Mental changes accompanying thyroid gland dysfunction. *Archives of General Psychiatry* 20, 48-63
5. Stern RA, Robinson B, Thorne AR, Arruda JE, Prohaska ML, Prange AJ Jr (1996). A survey study of neuropsychiatric complaints in patients with Graves' disease. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 8, 181-185.
6. Fahrenfort JJ, Wilterdink AML, van der Veen EA (in press). Long-term residual complaints and psychosocial sequelae after remission of hyperthyroidism. *Psychoneuroendocrinology*.
7. Stern RA, Prohaska ML (1996). Neuropsychological evaluation of executive functioning. In: LJ Dickstein, MB Riba, and JM Oldham (Eds.), *American Psychiatric Press Review of Psychiatry, Vol 15*. (pp. 243-266). Washington, D. C.: American Psychiatric Press.
8. Bhatara VS, Tripathi RP, Sankar R, Gupta A, Khushu S (1998). Frontal lobe proton magnetic-resonance spectroscopy in Graves' disease: A pilot study. *Psychoneuroendocrinology* 23, 605-612
9. Tremont G, Somerville JA, Stern RA (in press). Neuropsychological performance in Graves' hyperthyroidism: Evidence for executive dysfunction [Abstract]. *Archives of Clinical Neuropsychology*
10. Haupt M, Kurz A (1993). Dementia in hypothyroidism. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie* 58, 175-177
11. Hall RCW (1983). Psychiatric effects of thyroid hormone disturbance. *Psychosomatics* 24, 7-18
12. Denicoff KD, Joffe RT, Lansmanan MC, Robbins J, Rubinow DR (1990). Neuropsychiatric mani-

- festations of altered thyroid state. *American Journal of Psychiatry* 147, 94-99.
13. Smith CD, Ain KB (1995). Brain metabolism in hypothyroidism studied with 31P magnetic-resonance spectroscopy. *Lancet* 345, 619-620.
 14. Chapa F, Kunnecke B, Calvo R, Escobar del Rey Morreale de Escobar G, Cerdan S (1995). Adult-onset hypothyroidism and the cerebral metabolism of (1, 2-13C2) acetate as detected by 13C nuclear magnetic resonance. *Endocrinology* 136, 296-305.
 15. Bembien DA, Winn P, Hamm RM, Morgan L, Davis A, Barton E (1994). Thyroid disease in the elderly. Part I. Prevalence of undiagnosed hypothyroidism. *Journal of Family Practice* 38, 577-582.
 16. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, Evans JG, Yound E, Bird T, Smith PA (1977). The spectrum of thyroid disease in a community: The Wickham survey. *Clinical Endocrinology* 7, 481-493.
 17. Haggerty JJ, Stern RA, Beckwith J, Morey CE, Mason G, Prange AJ Jr (1991). A controlled evaluation of psychiatric and neuropsychological function in subclinical hypothyroidism [Abstract]. *Biological Psychiatry* 29, 153A.
 18. Nemeroff CB (1989). Clinical significance of psychoneuroendocrinology in psychiatry: Focus on the thyroid and adrenal. *Journal of Clinical Psychiatry* 5, 13-20.
 19. Haggerty JJ Jr, Stern RA, Mason GA, Beckwith J, Morey CE, and Prange AJ Jr (1993). Subclinical hypothyroidism: A modifiable risk factor for depression? *American Journal of Psychiatry* 150, 508-510.
 20. Goldman MB (1992). Neuropsychiatric features of endocrine disorders. In: S.C. Yudofsky and K.E. Hales (Eds.), *Textbook of Neuropsychiatry* (pp. 519-540). Washington, DC: American Psychiatric Press.
 21. Joffe RT, Kutcher S, MacDonald D (1988). Thyroid function and bipolar affective disorder. *Psychiatry Research* 25, 117-121.
 22. Salata R, Klein I (1987). Effects of lithium on the endocrine system: A review. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 110, 130-136.
 23. Shopsin B, Gershon S (1973). *Lithium: Its role in psychiatric research and treatment*. New York: Plenum Press.
 24. Dratman MB, Crutchfield FL, Fordon JT, Jennings AS (1983). Iodothyronine homeostasis in rat brain during hypo- and hyperthyroidism. *American Journal of Physiology* 245, E185-E19.
 25. Whybrow PC, Coppen A, Prange AJ Jr, Noguera R, Bailey JE (1972). Thyroid function and the response to lithium in depression. *Archives of General Psychiatry* 26, 742-745.
 26. Berry BJ, Cohen SB, Haggerty JJ, and Silva, SG (1997). Relationship between thyroid status and working memory: Implications for subclinical hypothyroidism [Abstract]. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 9, 676.
 27. Haggerty JJ Jr, Evans DL, Prange AJ Jr (1986). Organic brain syndrome associated with marginal hypothyroidism. *American Journal of Psychiatry* 143, 785-786.
 28. Nystrom E, Coidahl K, Fager G, Wikkelso C, Lundberg PA, Lindstedt G (1988). A double-blind crossover 12 month study of L-Thyroxine of women with "subclinical" hypothyroidism. *Clinical Endocrinology* 29, 63-76.
 29. Monzani F, Del Guerra P, Caraccio N, Prunetti CA, Pucci E, Luisi M, Bashieri, L (1993). Subclinical hypothyroidism: Neurobehavioral features and beneficial effect of L-Thyroxine treatment. *Clinical Investigations* 71, 367-371.
 30. Baldini IM, Vita A, Mauri MC, Amodi V, Carrisi M, Bravin, S, Cantatamessa L (1997). Psychopathological and cognitive features in subclinical hypothyroidism. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry* 6, 925-935.
 31. Jaeschke R, Guyatt G, Gerstein H, Patterson C, Molloy W, Cook D, Harper S, Griffith L, Carbotte R (1996). Does treatment with L-thyroxine influence health status in middle-aged and older adults with subclinical hypothyroidism? *Journal of General Internal Medicine* 11, 744-749.
 32. Prinz PN, Scanlan JM, Vitaliano PP, Moe KE, Borson S, Toivola B, Merriam GR, Larse LH (1999). Thyroid hormones: Positive relationships with cognition in healthy, euthyroid older men. *Journals of Gerontology Series A, Biological Sciences and Medical Sciences* 54, 11-116.
 33. Leonard JL, Koehle J (1996). Intracellular pathways of iodothyronine metabolism. In Braverman LE, Utiger RD.
 34. Carr D, McLeod DT, Parry G, Thorne HM (1988). Fine adjustment of thyroxine replacement dosage: Comparison of the thyrotrophin releasing hormone test using a sensitive thyrotrophin assay with measurement of free thyroid hormones and clinical assessment. *Clinical Endocrinology* 28, 325-333.
 35. Escobar-Morreale HF, Escobar del Rey F, Obregon MJ, Morreale de Escobar G (1996). Only the combined treatment with thyroxine and triiodothyronine ensures euthyroidism in all tissues of the thyroidectomized rat. *Endocrinology* 137, 2490-2502.
 36. Bunevicius R, Kazanavicius G, Zalinkevicius R, and Prange AJ Jr. (1999). Effects of thyroxine as compared with thyroxine plus triiodothyronine in patients with hypothyroidism. *New England Journal of Medicine* 340, 424-429.
 37. Cochran, SD (1986). Compliance with lithium regimens in the outpatient treatment of bipolar affective disorders. *Journal of Compliance in Health Care* 1, 151-169.
 38. Jamison KR, Gerner RH, Goodwin FK (1979). Patient and physician attitudes toward lithium: Relationship to compliance. *Archives of General Psychiatry* 36, 866-869.
 39. Weiss RD, Greenfield SF, Najavits LM, Soto JA, Wyner D, Tohen M, Griffin ML (1998). Medication compliance among patients with bipolar disorder and substance abuse disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 59, 172-174.
 40. McCreadie RG, Morrison KP (1985). The impact of lithium in south-west Scotland I: Demographics and clinical findings. *British Journal of Psychiatry* 146, 70-74.
 41. Gitlin MJ, Cochran SD, Jamison KR (1989). Maintenance lithium treatment: Side effects and compliance. *Journal of Clinical Psychiatry* 50, 127-131.
 42. Judd LL (1979). Effect of lithium on mood, cognition, and personality function in normal subjects. *Archives of General Psychiatry* 36, 860-865.
 43. Bajor GF (1977). Memory loss with lithium? *American Journal of Psychiatry* 134, 588.
 44. Kocsis JH, Shaw ED, Hattori J, Mann JJ (1987). Motor and cognitive performance on lithium: Relationship to thyroid function. In: NJ Birch (Ed.), *Lithium: Inorganic Pharmacology and Psychiatric Use* (pp. 263-264). Oxford: IRL Press Limited.
 45. Prohaska ML, Stern RA, Steketee MC, Prange AJ Jr (1995). Lithium-thyroid interactive hypothesis of neuropsychological deficits: A review and proposal. *Depression* 2, 241-251.
 46. Shopsin B, Shenkman L, Blum M, Hollander CS (1974). Triiodothyronine and thyroid-stimulating hormone response to thyrotrophin-releasing hormone: newer aspects of lithium induced thyroid disturbance in man. In: AJ Prange Jr (Ed.), *The Thyroid Axis, Drugs, and Behavior* (pp. 177-188). New York: Raven Press.
 47. Wilson WH, Jefferson JW (1985). Thyroid disease, behavior, and psychopharmacology. *Psychosomatics* 26, 481-492.
 48. Prange AJ Jr, Garbutt JC, Loosen PT (1987). The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in affective disorders. In: HY Meltzer (Ed.), *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress* (pp. 629-636). New York: Raven Press.
 49. Cooper TB, Simpson GM (1974). Lithium and the thyroid: Current findings in man. In: AJ Prange Jr (Ed.), *The Thyroid Axis, Drugs, and Behavior* (pp. 189-199). New York: Raven Press.
 50. Berens SC, Wolff J. (1975). The endocrine effects of lithium. In: FN Johnson (Ed.), *Lithium Research and Therapy* (pp. 443-469). London: Academic Press.
 51. Berens SC, Wolff J., Murphy DL (1970). Lithium concentration by the thyroid. *Endocrinology*. 87, 1085-1087.
 52. Jefferson JW, Greist JH, Ackerman DL, Caroll J (1987). *Lithium Encyclopedia for Clinical Practice* (2nd ed). Washington, DC: American Psychiatric Press.
 53. Lazarus HH (1986). *Endocrine and Metabolic Effects of Lithium*. New York: Plenum.
 54. Hahn CG, Pawlyk AC, Whybrow PC, Tejani-Butt SM (1999). Differential expression of thyroid hormone receptor isoforms by thyroid hormones and lithium in rat GH3 and B103 cells. *Biological Psychiatry* 45, 1004-1012.
 55. Bogazzi F, Bartelena L, Brogioni S, Scarcello G, Burelli A, Campomori A, Manetti L, Rossi G, Pinchera A, Martino E (1999). Comparison of radioiodine with radioiodine plus lithium in the treatment of Graves' hyperthyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 84, 499-503.
 56. Vincent A, Baruch P, Vincent P (1993). Early onset of lithium-associated hypothyroidism. *Journal of Psychiatry and Neuroscience* 18, 74-77.
 57. Yassa R, Saunders A, Bastase C, Camille Y (1988). Lithium-induced thyroid disorders: A prevalence study. *Journal of Clinical Psychiatry* 49, 14-16.
 58. Tellian FF, Rueda-Vasquez E (1993). Effect of serum lithium levels on thyrotropin levels. *Southern Medical Journal* 86, 1182-1183.
 59. Deodhar SD, Singh B, Pathak CM, Sharan P, Kulhara P (1999). Thyroid functions in lithium-treated psychiatric patients: A cross-sectional study. *Biological Trace Element Research* 67, 151-163.
 60. Prohaska ML, Stern RA, Nevels CT, Mason GA, Prange AJ Jr (1995). Thyroid hormone and lithium-related neuropsychological deficits: A preliminary test of the lithium-thyroid interactive hypothesis [Abstract]. *Journal of the International Neuropsychological Society* 1, 134.
 61. Hattner JA, Kocsis JH, Stokes PE (1988). Thyroid function in patients maintained on lithium. *Psychiatry Research* 26, 249-257.
 62. Bauer MS, Whybrow PC, Winokour A (1990). Rapid cycling bipolar affective disorder: Association with grade I hypothyroidism. *Archives General Psychiatry* 47, 427-432.
 63. Bauer MS, Whybrow PC, Winokour A (1990). Rapid cycling bipolar affective disorder: Association with grade I hypothyroidism. *Archives General Psychiatry* 47, 427-432.
 64. Prohaska ML, Stern RA, Nevels CT, Mason GA, Prange AJ Jr (1996). The relationship between thyroid status and neuropsychological performance in psychiatric outpatients maintained on lithium. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology* 9, 30-34.
 65. Fink M (1987). ECT: A last resort treatment for resistant depression? In: J Zohar and RH Belmaker (Eds.), *Treating Resistant Depression* (163-174). New York: PMA Publishing.
 66. Calev A. (1994). Neuropsychology and ECT: Past and future research trends. *Psychopharmacology Bulletin* 30, 461-469.
 67. Duborsky SL (1995). Electroconvulsive therapy. In: HI Kaplan and BJ Sadock (Eds.), *Comprehensive Textbook of Psychiatry/V1* (pp. 2129-2140). Baltimore: Williams and Wilkins.
 68. Krueger RB, Sackeim HA, Gamzu ER (1992). Pharmacological treatment of the cognitive side-effects of ECT: A review. *Psychopharmacology Bulletin* 28, 409-424.
 69. Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, Kiersky JE, Fitzsimons L, Moody BJ (1993). Effects of stimulus intensity and electrode placement on the efficacy and cognitive effects of electroconvulsive therapy. *New England Journal of Medicine* 328, 839-846.
 70. Dykes S, Scott AI, Gow SM, Whalley LJ (1987). Effects of seizure duration on serum TSH concentration after ECT. *Psychoneuroendocrinology* 12, 477-482.
 71. Scott AI, Milner JB, Shering PA (1989). Diminished TSH release after a course of ECT: Altered monoamine function or seizure activity? *Psychoneuroendocrinology* 14, 425-431.
 72. Whalley LJ, Eagles JM, Bowler GMR, Bennie JG, Dick HR, McGuire RI, Fink G (1987). Selective effects of ECT on hypothalamic-pituitary activity. *Psychological Medicine* 17, 319-328.
 73. Papakostas Y, Markianos M, Papadimitiou G, Lykouras L, Stefanis C (1991). Thyrotropin and prolactin responses to ECT in schizophrenia and depression. *Psychiatry Research* 37, 5-10.
 74. Kirkegaard C, Faber J (1981). Altered serum levels of thyroxine, triiodothyronines and diiodothyronines in endogenous depression. *Acta Endocrinologica* 96, 199-207.
 75. Tauboll E, Gjerstad L, Stokke KT, Lundervold A, Telle D (1987). Effects of electroconvulsive therapy (ECT) on thyroid function parameters. *Psychoneuroendocrinology* 12, 349-354.
 76. Diaz-Cabal R, Pearlman C, Kawecki A (1986). Hypertension in a patient with agitated depression: Resolution after electroconvulsive therapy. *Journal of Clinical Psychiatry* 47, 322-323.
 77. Farrah A, McCall V (1995). ECT administration to a hyperthyroid patient. *Convulsive Therapy* 11, 126-128.
 78. Goldman JM (1987). Resolution of hyperthyroidism after ECT therapy. *Journal of Clinical Psychiatry* 48, 304-305.
 79. Nerozzi D, Graziosi S, Melia E, Aceti F, Magnani A, Fiume S, Fraioli F, Frajese G (1987). Mechanism of action of ECT in major depressive disorders: A neuroendocrine interpretation. *Psychiatry Research* 20, 207-213.
 80. Lykouras L, Markianos M, Hatzimanolis J, Malliaras D, Stefanis C (1992). Thyrotropin responses to TRH and MHPG excretion before and after an electroconvulsive therapeutic course in depressed patients. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry* 16, 495-500.
 81. Decina P, Sackeim HA, Kahn DA, Pierson D, Hopkins N, Malitz S (1987). Effects of ECT on the TRH stimulation test. *Psychoneuroendocrinology* 12, 29-34.
 82. Hoffmann P, Gangadhar BN, Probst C, König G, Hatzinger R (1994). TSH response to TRH and ECT. *Journal of Affective Disorders* 32, 127-131.
 83. Lykouras L, Markianos M, Hatzimanolis J, Stefanis C (1991). Effects of ECT course on TSH and prolactin responses to TRH in depressed patients. *Journal of Affective Disorders* 23, 191-197.
 84. Papakostas Y, Markianos M, Pehlivanidis A, Zervas IM, Papadimitriou GN, Stefanis C (1999). Blunted TSH response to TRH and seizure duration in ECT. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 99, 72.
 85. Prange AJ Jr, Haggerty JJ Jr, Brown JL, Rice JD (1990). Marginal hypothyroidism in mental illness: Preliminary assessments of prevalence and significance. In: WE Dunney Jr, H Hippus, O Laakmann, and M. Schmaus (Eds.), *Neuropsychopharmacology* (pp. 352-361). Berlin: Springer-Verlag.
 86. Stern RA, Nevels CT, Shelhorse ME, Prohaska NL, Mason GA, Prange AJ Jr (1991). Antidepressant and memory effects of combined thyroid hormone treatment in electroconvulsive therapy: Preliminary findings. *Biological Psychiatry* 30, 623-627.
 87. Stern RA, Steketee MC, Durr AL, Prange AJ Jr, Golden RN (1993). Combined use of thyroid hormone and ECT. *Convulsive Therapy* 9, 285-292.
 88. Daniel WF, Crovitz HF (1983). Acute memory impairment following electroconvulsive therapy: 2. Effects of electrode placement. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 67, 57-68.
 89. Siegrist-Kaiser CA, Juge-Aubry C, Tranter MP, Ekenbarger DM, Leonard JL (1990). Thyroxine-dependent modulation of actin polymerization in cultured astrocytes: A novel, extranuclear action of thyroid hormone.
 90. Stern RA, Whealin JM, Mason GA, Noonan LR, Silva SG, Arruda JE, Prange AJ Jr (1995). Influence of triiodothyronine on memory following repeated electroconvulsive shock in rats: implications for human electroconvulsive therapy. *Biological Psychiatry* 37, 198-201.
 91. Stern RA, Legendre S, Thorne A, Solomon D, Tremont G, Arruda JA, Furman M, Somerville JA, Prange AJ Jr. (in press). Exogenous thyroid hormone diminishes the amnesic side effects of electroconvulsive therapy. [Abstract]. *Journal of the International Neuropsychological Society*.

Gauta: 2001 01 28

Priimta spaudai: 2001 03 05