

DEREGLĂRILE FUNCȚIILOR SUPERIOARE ALE CREIERULUI LA PACIENȚII CU HIPOTIROIDIE PRIMARĂ

Lorina Vudu – dr. șt. med., conf. univ.,
Catedra de endocrinologie, laboratorul de endocrinologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
079314035, lorina_vudu@yahoo.com

Rezumat

Este bine cunoscut efectul hormonilor tiroidieni asupra creșterii, dezvoltării și diferențierii celulelor nervoase, funcțiilor psihice. În studiile precedente au fost menționate modificările neuro-psihice la pacienții cu hipotiroidie [21]. În articolul prezent se analizează factorii patogenetici implicați în dezvoltarea modificărilor cognitive și unele metode de depistare a acestor modificări, în special metoda potențialelor cognitive evocate P300, ce permite de a depista dereglările cognitive în stadii subclinice. Cel mai des în hipotiroidie are loc deteriorarea memoriei. Modificările potențialului cognitiv evocat

P300 la pacienții cu hipotiroidie se manifestă prin sporirea intervalului N2-P3 și latenței P3, ceea ce denotă dereglări ale procesării informației, atenției și memoriei, păstrării informației noi în memoria de lucru.

Cuvinte-cheie: hipotiroidie, potențial cognitiv

Summary. Disorders of higher functions of the brain in patients with primary hypothyroidism

Thyroid hormones are well known to stimulate growth, development, differentiation of nerve cells and psychic functions. In previous studies, neuro-psychic changes were reported in patients with hypothyroidism [21]. This article analyzes the pathogenetic factors involved in the development of cognitive changes and some methods of detecting these changes, especially the method of P300 evoked cognitive potential, which allows to detect cognitive disturbances in subclinical stages. Memory impairment commonly occurs in hypothyroidism. Changes in P300 evoked cognitive potential in patients with hypothyroidism are manifested by increased N2-P3 interval and P3 latency, indicating disturbances in information processing, attention and memory, holding information in working memory.

Key words: hypothyroidism, cognitive function

Резюме. Нарушения высших мозговых функций у пациентов с первичным гипотиреозом

Известно, что гормоны щитовидной железы стимулируют рост, развитие, дифференцировку нервных клеток, оказывают влияние на психические функции. В предыдущих исследованиях были отмечены нейро-психические изменения у пациентов с гипотиреозом [21]. В данной статье анализируются патогенетические факторы, участвующие в развитии когнитивных нарушений, а также некоторые методы их диагностики, а именно метод вызванного когнитивного потенциала P300, который позволяет выявлять когнитивные нарушения на субклинических стадиях. При гипотиреозе чаще всего наблюдается нарушение памяти. Изменения вызванного когнитивного потенциала P300 у пациентов с гипотиреозом, проявляются в увеличении интервала N2-P3 и латентности P3, что указывает на нарушения в обработке информации, внимания, памяти, сохранении новой информации в рабочей памяти.

Ключевые слова: гипотиреоз, когнитивные нарушения

Introducere

Hipotiroidismul este o boală cu afectare polisistemică, printre care și creierul, care este un organ-țintă al acțiunii hormonilor tiroidieni, ca rezultat, pacienții cu hipotiroidie pot prezenta diverse acuze din sfera neuro-psihică. Tulburările memoriei, funcțiilor verbale, gnoziei, inteligenței, atenției, sunt unele din cele mai frecvente simptome neuro-psihice în hipotiroidia clinică.

Modificările cognitive în hipotiroidie pot fi condiționate atât de influența directă a hormonilor tiroidieni asupra centrelor și funcțiilor cerebrale, cât și de interrelațiile complexe, cu implicarea sistemelor intermediare în interacțiunea *hormoni tiroidieni-cogniție* (sistemul nervos vegetativ, procesele trofice, procesele metabolice etc.).

Activitatea normală a creierului necesită un anumit nivel de hormoni tiroidieni, iar apariția dereglărilor hormonale conduce la disfuncții psihoemoționale/cognitive [9]. În apariția dereglărilor cognitive are importanță nivelul de TSH și T_4 : unii autori au evidențiat pragul patologic de TSH > 10 μ UI/l și T_4 de 12,8 pmol/l [16], alții au stabilit nivelul de TSH > 5 μ UI/l, iar T_4 între 10-26 pmol/l [8]; a treia grupă de savanți a evidențiat nivelul de TSH > 4,5 μ UI/l și T_4 de 12 pmol/l [22]. În același timp, unii autori nu au depistat corelații statistic veridice între nivelul TSH, T_4 și manifestările cognitive [20].

Una din ipotezele care explică dereglările psihoemoționale și cognitive este predispunerea genetică, care, posibil, determină nivelul intracelular al hormo-

nilor tiroidieni activi. Aprecierea generală a influenței hormonilor tiroidieni asupra funcțiilor cerebrale poate fi exprimată prin termenul *hipoperfuzie difuză* [4;17]. A fost demonstrat că fluxul sanguin cerebral în hipotiroidie este diminuat aproximativ cu 38% [6]. Dereglările cognitive și psihoemoționale pot fi explicate parțial prin hipoperfuzia lobului parietal cerebral în condiții de hipotiroidie [4]. Mai mult decât atât, unii autori recomandă criteriul de restabilire a perfuziei sanguine ca unul de apreciere a eficienței tratamentului hormonal de substituție, în special, acest criteriu este recomandat pentru pacienții cu hipotiroidie în asocieră cu dereglări depresive, deoarece pentru acești pacienți este caracteristică hipoperfuzia structurilor sistemului limbic, structurilor subcorticale și frontale [2]. Cu mecanismele de dereglare a perfuziei sanguine cerebrale este strâns asociat și metabolismul glucozei [4]. Bauer et al. au demonstrat că la pacienții cu hipotiroidie și sindroame depresive are loc o diminuare considerabilă a metabolismului glucozei în diferite structuri cerebrale, cu modificări mai pronunțate în hipocamp și cortexul cingulat [2]. Pilhatsch M. a observat o corelație semnificativă a nivelului TSH cu indicii metabolismului glucozei în structurile hipocampului [17]. La pacienții cu hipotiroidie s-a constatat o diminuare a fluxului sanguin în centrele cerebrale implicate în realizarea funcțiilor atenționale și mnestică [2;10]. Aceste date demonstrează că reglarea vegetativă a hemocirculației cerebrale influențează activitatea centrelor implicate în realizarea funcțiilor cognitive. În baza aplicării metodelor neu-

roimagistice, Tahonastan et al. au depistat modificări importante în hipocamp și amigdală, care, conform autorilor, explică unele din dereglările cognitive [6].

Un alt mecanism ce provoacă apariția dereglărilor afective/cognitive la pacienții cu hipotiroidie este diminuarea sintezei de serotonină în structurile cerebrale [3].

În hipotiroidie, din toate variantele de memorie, cel mai mult suferă memoria de lucru [6]. Dereglările motorii, dereglările limbajului și atenționale par să fie mai puțin afectate în hipotiroidie [17].

În scopul evidențierii dereglărilor funcțiilor superioare ale creierului, în special a dereglărilor mnestice și atenționale se aplică cu succes metoda potențialelor cognitive evocate P300 [7;11]. O importanță deosebită o au indicii P300 la pacienții cu dereglări cognitive subclinice, când testele neuropsihologice nu evidențiază manifestări evidente ale funcțiilor cognitive [14;15]. Componentele inițiale ale potențialelor cognitive reflectă partea sensorie, legată de parametrii fizici ai stimulului (etapa de percepție), iar ulterior - recunoașterea primară a stimulului cu apariția undei negative în intervalul 100-250 ms după acțiunea stimulului (numită uneori unda N2 în componența potențialului evocat auditiv și vizual). La etapa a treia are loc identificarea finală a stimulului și luarea deciziei sub aspectul acțiunii concrete (ignorare etc.).

Scopul

Determinarea dereglărilor cognitive la pacienții cu hipotiroidie primară prin metoda potențialului evocat cognitiv P 300.

Material și metode

Cercetările clinice, psihologice, neurofiziologice au fost efectuate pe un lot de 100 de pacienți cu hipotiroidie primară pe fondal de tiroidita autoimună. 30 de persoane sănătoase au constituit grupa de control. Grupele erau omogene din punct de vedere a vârstei, sexului, studiilor (aveau studii medii și superioare). Examen clinic, psihologic a fost efectuat la baza clinică a catedrei de endocrinologie, secția de endocrinologie IMSP SCR, iar investigațiile neurofiziologice – în Centrul medical Neuronova-plus sub conducerea academicianului AȘM, profesorului universitar V. Lacusta.

Potențialul evocat cognitiv P300 evaluează obiectiv nu numai reacțiile la stimulii aplicați, dar și procesele endogene cerebrale legate de diferențierea și memorizarea stimulilor. Potențialul evocat cognitiv era înregistrat de la electrozii amplasați în regiunea Cz, conform schemei internaționale. Electrocul referențial era amplasat pe lobul auricular, din ambele părți. Metoda potențialului evocat cognitiv P300 se bazează pe lansarea spontană (*Odd ball paradigm*) a două categorii de stimuli – nesemnificativi și semnificativi.

Condițiile necesare pentru înregistrarea potențialului evocat cognitiv P300 [23]: stimularea binaurală; durata stimulului – 50 ms; intervalul dintre stimuli – 1s; intensitatea stimulului semnificativ 60 Db, iar pentru stimul nesemnificativ – 90 Db; frecvența tonului pentru stimuli semnificativi – 2000 Hz, stimuli nesemnificativi – 1000 Hz; probabilitatea pentru stimuli semnificativi – 10%, pentru stimuli nesemnificativi – 90%; anterior pacienții erau instruiți să numere numai stimulii semnificativi.

Potențialul evocat cognitiv P300 s-a determinat folosind complexul diagnostic EMG - Micro (NeuroSoft, Rusia). S-au analizat perioada latentă N200, amplitudinea N200-P300, perioada latentă P300; era stabilită prezența undei și forma acesteia.

Interpretarea rezultatelor obținute a fost realizată în baza datelor din literatură, care reflectă procesele cognitive asociate cu diferiți indici ai potențialului evocat cognitiv P 300 [18;19;23].

Rezultate și discuții

Prin utilizarea testului MMSE, s-au studiat manifestările clinice ale dereglărilor funcțiilor superioare ale creierului și s-a stabilit înrăutățirea memoriei, în special a celei de scurtă durată, reducerea atenției, inerția intelectuală, scăderea concentrației atenției. Dereglări cognitive ușoare au fost depistate la 54% din bolnavi, moderate – la 17%. Cele mai pronunțate dereglări au fost depistate la persoane cu nivelul de TSH mai crescut.

Valorile indicilor potențialului cognitiv la persoanele sănătoase (grupa de control) sunt următoarele: latența N2 – 227,1±6,84 ms; intervalul N2-P3 – 93,5±4,68 ms; latența P300 – 320,6±5,93 ms.

Aplicarea P300 pentru evidențierea dereglărilor subclinice cognitive a fost demonstrată la sportivi – valorile normale ale componentelor potențialului evocat cognitiv P300 erau prezente în 55,8% cazuri [12].

Analiza indicilor potențialului evocat cognitiv P300 la pacienții cu hipotiroidie primară a stabilit că la 19% din pacienți, latența N2 avea valori patologice; la 35% din ei era prezent indicele patologic al intervalului N2-P3 și în 51% cazuri se manifesta mărirea patologică a latenței P300.

Este important de notat că latența N2 se deosebește esențial după frecvența de manifestare a dereglărilor, atât de intervalul N2-P3 ($p<0,01$), cât și de latența P300 ($p<0,001$). Aceste date demonstrează că dereglările cognitive pot fi clasate în ordinea de creștere a frecvenței lor în felul următor: dereglarea proceselor de recunoaștere și diferențiere a stimulilor, a proceselor de percepție (N2) • dereglarea proceselor de prelucrare a informației (procesare) (N2-P3) • dereglarea atenției și memoriei, păstrarea informației noi în memoria de lucru (P3).

În *tab. 1* este expusă informația referitor la valorile indicilor potențialului cognitiv P300 la pacienții cu hipotiroidie și la persoanele sănătoase.

Analiza comparativă a indicilor potențialului evocat cognitiv P300 la persoanele sănătoase și cu hipotiroidie din *tab. 1*, denotă că latența N2 (ms) nu diferă semnificativ la pacienții cu hipotiroidie în comparație cu persoanele sănătoase, pe când intervalul N2-P3 și latența P3 au o semnificație mult mai sporită ($177,6 \pm 6,53$ ms și $402,5 \pm 7,26$ ms corespunzător) la pacienții cu hipotiroidie, ceea ce denotă că la pacienții cu hipotiroidie au loc dereglări ale proceselor de prelucrare a informației (procesare), dereglarea atenției și memoriei, păstrării informației noi în memoria de lucru.

Tabelul 1

Indicii potențialului evocat cognitiv P300 la pacienții cu hipotiroidie primară fără comorbidități și la persoanele sănătoase

| Indici | Pacienți cu hipotiroidie (n=100) | Persoane sănătoase (n=30) | P ₁₋₂ |
|----------------------|----------------------------------|---------------------------|------------------|
| | 1 | 2 | |
| Latența N2, ms | 224,9±6,27 | 227,1±6,84 | >0,05 |
| Intervalul N2-P3, ms | 177,6±6,53 | 93,5±4,68 | <0,001 |
| Latența P3, ms | 402,5±7,26 | 320,6±5,93 | <0,001 |

Dereglările cognitive în hipotiroidie, indiscutabil, au un caracter multifactorial (acțiune directă și indirectă a hormonilor asupra structurilor cerebrale, dereglarea metabolismului – lipidic, aminoacizilor etc.) [1].

Valoarea corelației dintre datele obținute prin MMSE și latența P300 în derivația Cz – ($R_{xy} = -0,403$, $p < 0,05$) în studiile noastre comparativ cu cele ale lui Dejanović M. et al. ($R_{xy} = -0,431$, $p = 0,017$) posibil este cauzată de diferența criteriilor de includere și excludere pentru acest studiu (scorul MMSE între 27-30 puncte; nivelul de studii nu mai mic de 12 ani; excluderea pacienților cu dereglări psihice, inclusiv și la rude; excluderea condițiilor profesionale cu acțiune nocivă asupra funcțiilor cognitive, abuzul substanțelor psihoactive; tratamentul cu remedii psihotrope).

Așadar, datele obținute de noi corelează în mare măsură cu cele prezentate în studiile lui Dejanović M. et al. privind corelația latenței și amplitudinii P300 cu expresia clinico-psihologică a dereglărilor cognitive [5]. Indicii perioadei latente ai potențialului P300 pot servi ca markeri ai diminuării funcțiilor cognitive la pacienții cu hipotiroidie, chiar și în cazurile de disfuncții cognitive subclinice, ceea ce atestă și datele altor autori [5,13].

Cele menționate permit de a propune aplicarea testelor neurofiziologice în practica medicului endocrinolog pentru screening-ul dereglărilor cognitive.

Concluzii

1. Prin metoda potențialului evocat cognitiv P300 au fost determinate dereglările patologice latenței N2 la 19% din pacienți; intervalului N2-P3 - la 35% și latenței P300 – la 51% din pacienții cu hipotiroidie primară.

2. Sporirea intervalului N2-P3 la pacienții cu hipotiroidie comparativ cu cel al persoanelor sănătoase mărturisește despre modificările proceselor de prelucrare a informației (procesare) la aceștia.

3. Amplificarea latenței P3 la persoanele cu hipotiroidie primară denotă dereglarea atenției și memoriei, păstrării informației noi în memoria de lucru la acești pacienți.

Bibliografie

1. Akintola A.A., Jansen S.W., David van Bodegom et al. Subclinical hypothyroidism and cognitive function in people over 60 years: a systematic review and meta-analysis. *Front Aging Neurosci.* 2015; 7: 150.
2. Bauer M., London E.D., Silverman D.H. et al. Thyroid, brain and mood modulation in affective disorder: insights from molecular research and functional brain imaging. *Pharmacopsychiatry.* 2003.
3. Cleare A.J., McGregor A., O'Keane V. Neuroendocrine evidence for an association between hypothyroidism, reduced central 5-HT activity and depression. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995; 43(6):713-9.
4. Constant E., Adam S., Seron X. et al. Anxiety and depression, attention, and executive functions in hypothyroidism. *J Int Neuropsychol Soc.* 2005 Sep;11(5):535-44.
5. Dejanovic M., Ivetic V., Nestorovic V. et al. The value of P300 Event Related Potentials in the assessment of cognitive function in subclinical hypothyroidism. *Minerva Endocrinol.* 2015.
6. Duntas L.H. Selenium and the thyroid: a close-knit connection. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(12):5180-8.
7. Güldiken B., Güldiken S., Taşkıran B., et al. Evaluation of Cognitive Functions in Subclinical Hypothyroidism by Event Related Potentials. *Archives of Neuropsychiatry.* 2008;45(3):69-71.
8. Formiga F., Ferrer A., Padros G. et al. Octabaix Study Group. Thyroid status and functional and cognitive status at baseline and survival after 3 years of follow-up: the OCTABAIX study. *Eur J Endocrinol.* 2013; 170(1):69-75.
9. Kirti S., Joshil Kumar B., Sushma S. et al. Study of cognitive functions in newly diagnosed cases of subclinical and clinical hypothyroidism. *J Nat Sci Biol Med.* 2014; 5(1): 63–66.
10. Kratzsch J., Fielder G.M., Leichtle A. et al. New reference intervals for thyrotropin and thyroid hormones based on National Academy of Clinical Biochemistry criteria and regular ultrasonography of the thyroid. *Clin Chem* 2005; 51: 1480-1486.
11. Lacusta V. Cerebelul și funcțiile cognitive. Chișinău 2010, 220p.
12. Muravskiy A., Chebotariova L., Solonovich O.

The study of cognitive evoked potentials P300 in boxers with repeated traumatic brain injury. *Ukr. Neurosurg. J.* 2015;(3):63-9.

13. Osterweil D., Syndulko K., Cohen S.N. et al. Cognitive function in non-demented older adults with hypothyroidism. *J Am Geriatr Soc.* 1992; 40:325–35.

14. Paladugu S., Sahay R.K. Evaluation of Cognitive Function Using p300 Evoked Potentials in Hypothyroid Patients before and after Treatment Presentation Number: MON-0519 Date of Presentation: June 23, 2014 Endocrine Society's 96th Annual Meeting and Expo, June 21–24, 2014 – Chicago.

15. Paladugu S., Hanmayyagari B.R., Kudugunti N. et al. Improvement in subclinical cognitive dysfunction with thyroxine therapy in hypothyroidism: A study from tertiary care center. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism.* 2015;19(6):829-833.

16. Parsaik A.K., Singh B., Roberts R.O. et al. Hypothyroidism and risk of mild cognitive impairment in elderly persons: a population-based study. *JAMA Neurol.* 2014; 71(2):201-7.

17. Pilhatsch M., Marxen M., Winter C., Smolka M.N. et al. Hypothyroidism and mood disorders: integrating novel insights from brain imaging techniques. *Thyroid Res.* 2011; 4(Suppl 1): S3 DOI: 10.1186/1756-6614-4-S1-S3.

18. Polich J., Kok A. Cognitive and biological determinants of P300: an integrative review. *Biological Psychology.* 1995; 41:408-417.

19. Polich J. Meta-analysis of P300 normative aging studies. *Psychophysiol.* 1996; 33(1):24-30.

20. Samuels M.H., Schuff K.G., Carlson N.E. et al. Health status, psychological symptoms, mood, and cognition in L-thyroxine-treated hypothyroid subjects. *Thyroid.* 2007; 17(3): 249-58.

21. Vudu L. Psychovegetative disorders under thyroid pathology. IX International Interdisciplinary Congress NEUROSCIENCE FOR MEDICINE AND PSYCHOLOGY. 2013, Судак.

22. Wijsman L.W., de Craen A.J., Trompet S. et al. Subclinical thyroid dysfunction and cognitive decline in old age. *PLoS One.* 2013;8(3):591-99.

23. Гнездицкий В.В., Корепина О.С. Атлас по вызванным потенциалам мозга. Иваново, 2011, 532 с.