

Subklinik Hipotiroidizmde Bilişsel İşlevlerin Olay İlişkili Potansiyeller ile Değerlendirilmesi

Evaluation of Cognitive Functions in Subclinical Hypothyroidism by Event Related Potentials

Babürhan GÜLDİKEN, Sibel GÜLDİKEN*, Bengür TAŞKIRAN*, Hande PEYNİRCİ*, Nilda TURGUT, Armağan TUĞRUL*
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ve *Endokrinoloji Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

ÖZET

Amaç: Aşikar hipotiroidizmde yavaşlamış bilgi değerlendirme hızı, yürütücü işlevlerde azalmış etkinlik ve öğrenme yeteneğinde zayıflama gibi bilişsel yetersizlik olabileceği yapılmış çalışmalarda gösterilmiştir. Subklinik hipotiroidizmin ise bilişsel işlevleri ne derece etkilediği belirsizdir. Bu çalışmada subklinik hipotiroidizmi olan hastalarda olay ilişkili potansiyeller kayıtlararak bilişsel yetilerdeki değişikliğin belirlenmesi amaçlandı.

Yöntem: Çalışmaya 15 subklinik hipotiroidisi olan (normal T3 ve T4 hormon düzeyleri ile birlikte yüksek TSH düzeyi) ve yaşça eşlenmiş 20 sağlıklı birey alındı. Olgulara bilgi değerlendirme hızı, bilişsel değerlendirme kapasitesi ve algı yeteneği gibi bilişsel yetilerin ölçülebilmesi açısından yeterliliği gösterilmiş olan, işitsel olay ilişkili potansiyel kayıtlaması (P300 amplitüd ve latansı) yapıldı. Kayıtlama "odd-ball" paradigması ile 6 EEG elektrodu üzerinden gerçekleştirildi.

Bulgular: İki grubun P200, N200 and P300 latans ve amplitüdları arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0.05$). Tiroid hormonları ile P300 latansları arasında bir ilişki bulunmadı.

Sonuç: Subklinik hipotiroidizmde bilişsel yetilerde değişim ile ilgili çelişkili bildirimler mevcuttur. Bizim çalışmamız olay ilişkili potansiyeller ile değerlendirilebilen bilişsel fonksiyonlarda bir bozulma olmadığını göstermektedir. (*Nöropsikiyatri Arşivi 2008; 45: 69-71*)

Anahtar kelimeler: Hipotiroidizm, bilişsel yetiler, olay ilişkili potansiyel, P300

ABSTRACT

Objective: The cognitive impairment in overt hypothyroidism such as slowed information processing speed, reduced efficiency in executive functions and poor learning, are well supported by previous studies. The degree to which subclinical hypothyroidism affects the cognitive functions remains controversial. In this study, we aimed to assess the cognitive impairment in the subclinical hypothyroid patients by using event related potentials.

Method: Fifteen subclinical hypothyroid patients (normal T3 and T4 levels with elevated TSH levels) and age matched 20 healthy individuals were recruited into the study. Cognition (speed of information processing, cognition processing capacity and perceptual processing resources) was studied using the techniques of auditory event-related potentials (P300 latency and amplitude) which were recorded from 6 EEG leads in an odd-ball paradigm.

Results: The P200, N200 and P300 latencies and amplitudes of both groups showed no significant difference ($p>0.05$). No correlation was found between thyroid hormones and P300 latencies.

Conclusion: There are contradictory results about the cognitive impairment in subclinical hypothyroidism. Our study revealed that subclinical hypothyroidism does not impair cognitive processes measured by the P300 study. New studies comprising a large number of patients are needed to clarify the issue. (*Archives of Neuropsychiatry 2008; 45: 69-71*)

Key words: Hypothyroidism, cognition, event related potentials, P300

Giriş

Soğuğa tahammülsüzlük, menstrual düzensizlik, konstipasyon, saç dökülmesi, kuru cilt, yorgunluk ve halsizlik gibi klasik semptomlarının yanı sıra, hipotiroid hastalarda bilişsel ve duygu-durum değişiklikleri geniş bir spektrum halinde ortaya çıkabilir. En sık görülen bilişsel bozukluklar unutkanlık, dikkat eksikliği, bilgi işleme hızında yavaşlama ve duygu-durumda depresyondur (1). Semptomların şiddeti tiroid hormon düzeyine göre iki gruba ayrılan hipotiroidizmin şiddetine bağlıdır.

Aşikar hipotiroidizm (AH) düşük serbest triiodotironin (T3) ve tiroksin (T4) düzeyleri ile artmış tiroid stimulan hormon düzeyleri olarak tanımlanmıştır. Subklinik hipotiroidizm (SH) ise hafif yükselmiş TSH düzeyleri ile birlikte normal T3 ve T4 düzeyleri ile karakterizedir.

Aşikar hipotiroidizmde bilişsel yetersizlik iyi tanımlanmış bir olgu olmasına rağmen (2), SH'da bilişsel değişimler ile ilgili çelişkili bildirimler vardır (3-7). Bunun dışında SH'da tedavi endikasyonu yönünden de tartışmalar devam etmektedir, çünkü SH'lı hastaların çoğu asemptomatiktir ve unutkanlık, dikkat bozukluğu gibi hafif semptomlar tamamen normal bireylerde

veya farklı hasta gruplarında da yakınma olarak dile getirilebilir. Olay ilişkili potansiyeller bilişsel süreçleri ölçebilen, güvenilir nöropsikolojik testlerdir (8). Bu çalışmada biz SH'lı hastalar ile sağlıklı bireyler arasında olay ilişkili potansiyel farklılığını araştırmayı amaçladık.

Yöntem

Çalışmaya 15 SH'sı olan hasta ile 20 sağlıklı ötiroid birey alındı. Hipotiroidizmin semptomlarına yönelik sorgulama yapıldıktan sonra, hormon düzeyi ölçümlerinde TSH'ı 3.5-12 mIU/lt arası, T3 ve T4 düzeyleri normal sınırlarda bulunan, belirgin hipotiroidizm klinik semptomu olmayan hastalar SH olarak kabul edildi. Tüm çalışma olgularında nörolojik, psiyatrik, metabolik ve endokrin başka bir bozukluk bulunmuyordu. Kontrol olgularının serum TSH düzeyleri 0.5-3.49 mIU/lt arasında, serbest T3 ve T4 düzeyleri de normal sınırlar içinde bulunmaktaydı. Hastaların eğitim durumları ilköğretim (5 yıllık) veya lise ve üstü eğitim durumu şeklinde kodlandı.

P300 dalgası işitsel oddball paradigması ile oluşturuldu. İşitsel potansiyeller 10ms plato ve 4ms çıkış ve iniş süresi olan, 0,05ms süren, seyrek (2000Hz, 70 dBnHL, hedef uyarı) bip tonu ile sık (1000Hz, 70 dBnHL, hedef olmayan uyarı) ton patlaması ile kaydedildi. Hasta oturtulduktan sonra gözlerini önündeki bir nesneye sabitlemesi istendi. Test boyunca hastadan kulaklık üzerinden işittiği, %20 olasılıkla verilen hedef uyarı (toplam uyarı 200 adet) içinden sayması, hedef olmayan uyarı ise önemsememesi istendi. Hastalarda uyumu sağlamak için önce bir deneme yapıldıktan sonra asıl olan test başlatıldı. Kayıtlama 10-20 uluslararası sisteme göre FPz, Cz, C3, C4, Pz noktalarına yerleştirilen 5 elektrod üzerinden yapıldı. Toprak elektrod bileğe bağlandı. Hedef uyarıya karşı oluşan yanıt P200, N200 ve P300 dalga oluşumları şeklinde ortaya çıktı. P300 uyarının verilmesinden 250ms ile 300ms sonra ortaya çıkan en yüksek pozitif dalganın tepe noktası olarak işaretlendi. Latans ve amplitüdlere milisaniye (ms) ve mikrovolt birimlerinde kayıtladı. P300 potansiyelleri Synergy Multimedia EMG/EP cihazı (Medelec Oxford Instruments, Surey, UK) kullanılarak deri sıcaklığını 32-34 derecede tutacak oda ısısında kayıtladı.

İstatistiksel Analiz

Analizler için SPSS 11.5 (for windows) versiyonu kullanıldı. Gruplardan elde edilen değerlerin normal dağılımlara uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edildi. Verilerin analizinde grupların klinik özelliklerinin ve olay ilişkili potansiyellerinin kıyaslanmasında Student-t testi uygulandı. İki grubun eğitim durumları Ki-kare testi ile karşılaştırıldı. SH grubunun P300 değerlerinin TSH değerleri ile ilişkisi Pearson korelasyon testi ile karşılaştırıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Hasta ve kontrol grubu, yaş ve cinsiyet yönünden farklılık göstermedi (40.5±14.1 yıl, 43.9±3.9 yıl; $p > 0.05$). İki grupta da kadınlar fazlaydı (kadın/erkek oranı SH grubu için 12/3, kontrol grubu için 18/2, $p > 0.05$). Sadece beş yıllık ilköğretim mezunu olanlar ile lise veya üzeri eğitim durumu olanların oranı SH grubunda 5/10, kontrol grubunda ise 8/12 idi ($p > 0.05$). FPz, Cz,

C3, C4, Pz noktalarından kayıtlanan P200, N200, P300 latans ve amplitüdlere iki grup arasında anlamlı farklılık göstermedi (Tablo). P300 latans ve amplitüd değerleri ile TSH düzeyleri arasında bir ilişki gözlenmedi ($p > 0.05$).

Tartışma

Aşkar hipotiroidizmin bilişsel bozukluğa neden olabileceği iyi bilinmesine rağmen, bu konu subklinik hipotiroidide tartışmalıdır. Bu çalışmada biz olay ilişkili potansiyellerin ölçümü ile sayısal değerler elde ederek bilişsel yetileri subklinik hipotiroidizmde sağlıklı kontroller ile karşılaştırmayı amaçladık. P300 olay ilişkili potansiyellerinin, bilişsel yetilerin pek çok hastalıkta değerlendirilmesinde güvenilir, tekrarlanabilir ve duyarlı bir yöntem olduğu gösterilmiştir (8,9). Bu yöntem uyarının algılanması ve değerlendirilmesi için geçen süreyi, dolaylı olarak bilişsel süreci ölçen bir tekniktir. Birbirinden şiddet, boyut olarak farklı uyarıların duyulması ve ayırımının yapılması ile santral sinir sisteminde P300 potansiyelleri oluşur. P300 dalgasının latansı stimulusun değerlendirilme süresi ile ilişkilidir. Amplitüdü ise uyarının daha kolay anlaşılır olması ile giderek belirginleşir.

Bilişsel bozuklukların AH'de daha sık olmasından dolayı (1), P300 olay ilişkili potansiyel değişiklikleri öncelikle AH vakalarında araştırılmıştır. Özata ve arkadaşları (10) ve Tütüncü ve arkadaşları (11) AH'de P300 ve N100 latanslarının kontrollere

Tablo 1. SH hasta grubu ile kontrol grubunun olay ilişkili potansiyel değerleri

	SH grubu (n=15)	Kontrol grubu (n=20)	P
Cz			
P2 (ms)	178.66±37.64	184.89±17.69	Ns
N2 (ms)	209.81±45.72	226.90±35.11	Ns
P3 (ms)	324.71±28.83	345.10±45.26	Ns
P3 amplitude (µV)	17.18±5.52	19.61±8.4	Ns
C3			
P2 (ms)	177.33±38.42	183.57±39.96	Ns
N2 (ms)	206.35±40.09	229.42±41.09	Ns
P3 (ms)	327.26±28.14	348.75±40.42	Ns
P3 amplitude (µV)	24.16±23.95	19.16±5.34	Ns
C4			
P2 (ms)	175.83±45.71	173.00±33.92	Ns
N2 (ms)	207.69±42.78	224.94±35.03	Ns
P3 (ms)	332±29.60	325.5±93.48	Ns
P3 amplitude (µV)	17.39±5.94	20.82±7.06	Ns
Pz			
P2 (ms)	164.37±43.77	178.71±29.81	Ns
N2 (ms)	202.5±44.34	219.8±32.71	Ns
P3 (ms)	324.25±20.47	348.68±47.85	Ns
P3 amplitude (µV)	20.81±6.54	22.46±6.51	Ns

göre uzun olduğunu, yapılan tedavi ile ötiroidizm sağlandıktan sonra, P300 latanslarının normalleştiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmaların aksine, Anjana ve arkadaşları (12) ise AH'de P300 latans ve amplitüdlerini kontrollerden farksız bulmuşlar ve erken olay ilişkili potansiyelleri (N100 ve P200) latanslarını uzun saptamışlardır. Benzer şekilde bir diğer çalışmada hipotiroidlerde anlamlı bir P300 latans farkı bulunmamıştır (13).

Bu çalışmamızda biz subklinik hipotiroid olgularda P300 potansiyel değerlerini yaş ve cinsiyet yönünden eşleştirilmiş kontrol grubundan farklı bulmadık. P300 latans ve amplitüd değerleri ile de tiroid hormon düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi. Ancak literatürde bizim bulabildiğimiz iki çalışmada, SH hastalarda P300 latansları kontrollere nazaran belirgin olarak uzun olduğu bildirilmiştir (11,14). Her iki çalışmada da ötiroidizm sağlandıktan sonra P300 latanslarının normalleştiği gözlenmiştir.

Olay ilişkili potansiyellerdeki çelişkili sonuçlar, SH'lerde farklı yöntemler ile yapılan diğer çalışmalarda da kendini göstermektedir. Bu nedenle SH'de bilişsel bozuklukların varlığı tartışmalıdır, hatta bazı çalışmalarda tersi de iddia edilmektedir. Adolesan çağındaki bireyleri olgu grubu yapmış olan bir çalışmada, SH olanlar, ötiroid ve subklinik hipertiroid olanlara göre nöropsikolojik testlerde daha başarılı bulunmuşlardır (6). Bu sonuç SH olanların, subklinik hipertiroid ve ötiroid olanlara göre aktivite ve uyarılabilirliklerinin daha az olması ve bu nedenle testlere daha iyi konsantre olabilmeleri ile açıklanmıştır. Jorde ve arkadaşları (7) ise 14 farklı nöropsikolojik test uygulayarak karşılaştırdıkları SH'li grup ile kontroller arasında kognitif ve duygusal yetilerde fark gözlemlenmemişlerdir. Yukarıdakilerden farklı olarak Baldini ve arkadaşları (4) ile del Ser Quijano ve arkadaşları (15) SH'de hafıza işlevlerini zayıflamış olarak bulmuşlardır. Başka bir çalışmada ise, 14 SH hastası 50 kontrol ile karşılaştırılmış, SH grubunda bellek işlevleri bozuk bulunmuş, T4 ile tedavi sonrası anlamlı bir düzelme gözlenmiştir (5).

Çalışmamızda olgu sayısının az olması, test öncesi subklinik hipotiroidi süresinin bilinmemesi çalışmanın limitasyonlarıdır.

Sonuç olarak, çalışmamızda daha önce yapılmış olan çalışmaların aksine SH'de olay ilişkili potansiyel değerlerinde kontrollere göre farklılık bulmadık. SH'de bilişsel fonksiyonların değerlendirilmesi için daha büyük olgu gruplarından oluşan yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Davis JD, Tremont G. Neuropsychiatric aspects of hypothyroidism and treatment reversibility. *Minerva Endocrinol.* 2007; 32: 49-65.
2. Abend WK, Tyler HR, Thyroid disease and the nervous system. Ed.Aminoff MJ, *Neurology and General Medicine*, Livingstone second edition 1995, New York, 333-47.
3. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G et al. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med.* 2000; 160: 526-34.
4. Baldini IM, Vita A, Mauri MC et al. Psychopathological and cognitive features in subclinical hypothyroidism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1997; 21: 925-35.
5. Monzani F, Del Guerra P, Caraccio N et al. Subclinical hypothyroidism: neurobehavioral features and beneficial effect of L-thyroxine treatment. *Clin Investig.* 1993; 71: 367-71.
6. Wu T, Flowers JW, Tudiver F et al. Subclinical thyroid disorders and cognitive performance among adolescents in the United States. *BMC Pediatr.* 2006; 6: 12.
7. Jorde R, Waterloo K, Storhaug H et al. Neuropsychological function and symptoms in subjects with subclinical hypothyroidism and the effect of thyroxine treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 145-53.
8. Verleger R. On the utility of P3 latency as an index of mental chronometry. *Psychophysiology.* 1997; 34: 131-56.
9. Smith ME, Halgren E, Sokolik M et al. The intracranial topography of the P3 event-related potential elicited during auditory oddball. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990; 76: 235-48.
10. Ozata M, Ozkardes A, Corakci A et al. Event-related brain potentials in patients with hypothyroidism. *Endocr Pract.* 1997; 3: 349-52.
11. Tütüncü NB, Karataş M, Sözay S. Prolonged P300 latency in thyroid failure: a paradox. P300 latency recovers later in mild hypothyroidism than in severe hypothyroidism. *Thyroid.* 2004; 14: 622-7.
12. Anjana Y, Tandon OP, Vaney N et al. Cognitive Status in Hypothyroid Female Patients: Event-Related Evoked Potential Study. *Neuroendocrinology.* 2008 Feb 19; Epub ahead of print.
13. Osterweil D, Syndulko K, Cohen SN et al. Cognitive function in nondemented older adults with hypothyroidism. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40: 325-35.
14. Jensovsky J, Ruzicka E, Spackova N et al. Changes of event related potential and cognitive processes in patients with subclinical hypothyroidism after thyroxine treatment. *Endocr Regul.* 2002; 36: 115-22.
15. del Ser Quijano T, Delgado C, Martinez Espinosa S et al. Cognitive deficiency in mild hypothyroidism. *Neurologia* 2000; 15: 193-8 (Abstract, İspanyolca).