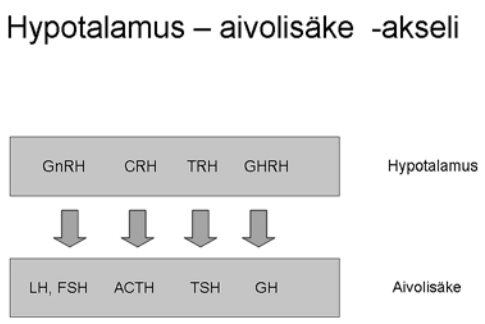
Tehohoitopotilaan neuroendokriinisesta vasteesta: ”Matala T3-syndrooma”

Minna Bäcklund

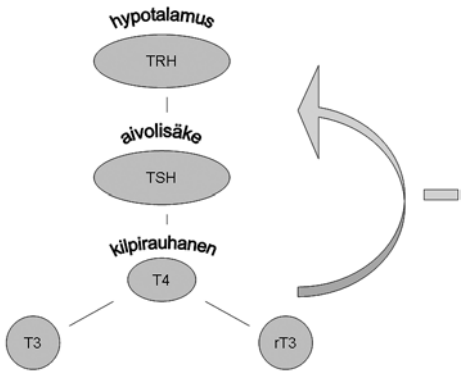
Tehohoidon pitkittyessä potilaille kehittyy ns. ”hyperkatabolinen” tila huolimatta asianmukaisesta enteraalisesta ja parenteraalisesta ravitsemuksesta. Tällöin potilaiden lihasmassa vähenee ja rasvakudoksen suhteellinen osuus lisääntyy. Lihasheikkous pitkittää toipumista. Potilaat ovat myös alttiita infektioille sekä poikkeamille hyytymistekijöissä. Syynä kehittyvälle katabolialle pidetään muutoksia endokriinisissä vasteissa.

Vaikeissa, tehohoitoon johtavissa sairauksissa lyhyen aikavälin ennuste on parantunut. Aiemmin vakavaan sairauteensa akuutisti kuolleet potilaat selviytyvät nykyään paremmin, ja useimmat myös pääsevät teho-osastolta eteenpäin muutamassa päivässä. Noin kolmasosan tehohoito kuitenkin pitkittyy ja näiden tehohoito ”kroonikoiden” kuolleisuus on n. 20 % [1]. Hypotalamuksen, aivolisäkkeen etulohkon ja perifeerisesti vaikuttavien hormonien välisen akselin säätely on häiriintynyt kriittisesti sairailla. Hypotalamus–aivolisäke-akselin vajaatoimintaa on havaittu varsin yhdenmukaisesti gonadotropiini-, kortisoli-, kilpirauhas- ja kasvuhormoni akselistolla (kuva 1).

Kilpirauhashormonit ovat avainasemassa energian kulutuksen ja proteiiniaineenvaihdunnan säätelyssä. Ne ovat siis välttämättömiä normaalille kasvulle ja kehitykselle. Kilpirauhanen tuottaa pääasiassa tyroksiinia (T4), mutta jonkin verran myös trijodityroniinia (T3). Noin 80 % trijodityroniinista muodostuu perifeerisissä kudoksissa T4:n menettäessä yhden jodiatominsa eri tyyppisten dejodinaasien vaikutuksesta. T3 on biologisesti tehokkaampi kuin T4. Osa tyroksiinista konvertoidaan perifeerisesti biologisesti inaktiiviseen muotoon käänteistrijodityroniiniksi (reverse T3, rT3). Aivolisäkkeen etulohkosta erittyvä tyreotropiini (TSH) lisää kilpirauhashormonien synteesiä ja eritystä. TSH:n eritystä kiihdyttää hypotalamuksen paraventrikulaarisista tumakkeista erittyvä tripeptidi, tyreotropiinia vapauttava hormoni (TRH). Kilpirauhashormonien ja hypotalamus–aivolisäke-akselin välillä toimii negatiivinen palautejärjestelmä (kuva 2).



Kuva 1.



Kuva 2.

Neuroendokriininen vaste tehohoidon yhteydessä

Neuroendokriininen vaste tehohoitoisen sairauden akuutissa vaiheessa on erilainen kuin tilanteen pitkittyessä. Akuutissa vaiheessa havaittuja muutoksia ei voida yleistää ulottumaan kriittisen sairauden ”krooniseen vaiheeseen”. Myös muiden tehohoidossa käytettyjen lääkkeiden mahdollinen vaikutus neuroendokrinologiseen järjestelmään on huomioitava. Esimerkiksi dopamiini vaikuttaa huomattavasti aivolisäkkeen etulohkosta riippuvaisten hormonien pitoisuuksiin [2], ja glukokortikoidit vaimentavat TRH-eritystä [3].

Kriittisen sairauden akuutissa vaiheessa elimistö joutuu huomattavaan stressitilaan. Tyroksiinin konversio muuttuu, jonka seurauksena T3-taso laskee ja rT3 nousee. Trijodityroniinitason lasku ensimmäisen vuorokauden aikana korreloi sairauden vakavuuteen ja pitoisuus käänteisesti mortaliteettiin [4]. Tyreotropiini- ja T4-tasot kohoavat hetkellisesti, mutta normalisoituvat nopeasti. Erittäin vaikeasti sairailla potilailla kuitenkin myös T4 on matala. Tyypillistä siis tälle kriittiseen sairauteen liittyvälle nontyroidaaliselle hypotyreoosille on, että vähintään normaalista TSH-tasosta riippumatta T3 on matala (low T3 syndrome). Tehohoidon pitkittyessä ilmenee muutos TSH:n normaalisti pulsoivassa eritysprofiilissa. Yöllinen syköys eritykseen vaimenee tai puuttuu kokonaan. Erityisesti T3-pitoisuuden lasku korreloi postiivisesti TSH:n pulsaation vaimenemiseen [5].

Tehohoitopotilaiden kilpirauhasakselin vaimeneminen on ainakin osin sentraalista. Tutkimuksessa todettiin hypotalaamisen TRH-geeniekspression vaimentuneen pitkään tehohoidetuilla potilailla, jotka lopulta kuolivat [2]. Niin ikään hypotalamuksen ja aivolisäkkeen T3-pitoisuudet ovat matalat kriittisesti sairaalla potilaalla. TRH-infuusiolla on mahdollista nostaa TSH:n ja perifeeristen kilpirauhashormonien pitoisuuksia [6].

Kilpirauhashormonien perifeerisessä metaboliassa tärkeät jodityroniini dejodinaasit katalysoivat hormonien dejodinaatiota. Dejodinaaseja on kolmea tyyppiä, joista D1 ja D2 vastaavat biologisesti aktiivisen T3:n riittävyydestä ja D3 puolestaan suojaa kudoksia liiallisilta hormonitasoilta vastaamalla rT3-synteesistä. Terveillä D1 esiintyy pääasiassa maksassa, munuaisissa sekä kilpirauhasessa, D2 aivoissa, aivolisäkkeessä, kilpirauhasessa sekä luurankolihaksissa, ja D3 aivoissa, ihossa, istukassa, kohdussa ja sikiön kudoksissa. Kriittisesti sairaiden potilaiden kilpirauhashormonien perifeerinen metabolia on häiriintynyt ja myötävaikuttaa ”matalan T3-syndrooman” kehittymiseen. Teho-osastolle kuolleiden potilaiden maksan D1-aktiviteetin on osoitettu olleen huomattavan matala. Kriittisesti sairaiden potilaiden luurankolihaksista ei ole pystytty mittaamaan D2-aktiviteettia. Toisaalta D3-aktiviteetti on indusoitunut maksassa ja luurankolihaksissa, joissa sitä ei siis terveillä tavata. Muutokset kudosten dejodinaasi aktiviteeteissa korreloivat positiivisesti pitkittyneeseen tehohoitoon päätyneiden potilaiden perifeeristen kilpirauhashormonitasojen kanssa [7].

Endokriinisia markkereita voidaan käyttää tehohoitoisen sairauden ennusteen arvioinnissa. Peeters et al. tutkivat 451 vähintään viisi vuorokautta teho-osastolla hoidettua potilasta ja havaitsivat, että seerumin rT3-pitoisuus ja T3/rT3-suhde olivat mortaliteetin suhteen ennusteellisia jo ensimmäisen tehohoitovuorokauden jälkeen. Seerumin TSH-, T4- ja T3-pitoisuudet nousivat tehohoidosta selviytyvillä vasta viiden vuorokauden jälkeen [7]. Tehohoito-, palovamma- ja akuutin sydäninfarktin sairastaneilla potilailla tehtyjen tutkimusten perusteella todettiin, että seerumin T4-tason voimakas lasku ennustaa mortaliteettia [8, 9, 10].

Tyroksiinikorvaushoito tehohoidossa

Brent ja Hershman tutkivat randomisoidussa prospektiivisessä työssään 23 tehohoitopotilasta, joille oli kehittynyt merkittävä nontyroidaalinen hypotyreoosi (T4 < 5 µg/dl). Puolet potilaista sai kahden viikon ajan tyroksiinisubstituutiota 1,5 µg/kg/vrk iv. Tyroksiinitasot korjautuivat, mutta T3-vaste nähtiin vasta viikon viiveellä placeboryhmässä ja kymmenen vuorokauden viiveellä hoitoryhmässä. Mortaliteetissa ei ryhmien välillä ollut eroa (75 %) [11].

Tyroksiinikorvaushoitoa on tutkittu myös huomattavasti suuremmalla annoksella (150 µg × 4 iv. 2 vrk) akuuttia munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Tällöin kuitenkin ajauduttiin TSH-suppressioon ja mortaliteetti kasvoi (43 % hoitoryhmä vs. 13 % placebo) [12]. Sepelvaltimoiden ohitusleikkaukseen tuleville potilaille infusoitiin trijodityroniinia perioperatiivisesti kuuden tunnin ajan. Sydämen iskutilavuus parani, mutta mortaliteettiin ei tutkimuksessa ryhmien välille tullut tilastollisesti merkittävää eroa [13]. Tutkimusten perusteella on todettu, että kriittisen sairauden akuutissa vaiheessa tapahtuvan neuroendokriinisen vasteen manipuloinnista ei ole hyötyä. Perifeeristen hormonien substituutiolla ohitetaan sekä hy-

potalamus–aivolisäke-akseli, että tyroksiinin perifeerinen aktivaatioreitti. Riskinä on ylihoito, TSH-suppressio ja perifeeristen hormonien toksiset sivuvaikutukset.

Pitkittyvässä tehohoidossa hyperkatabolia hidastaa toipumista. Potilailla todetaan varsin yhdenmukainen hypotalamus–aivolisäke-akselin hypoaktiviteetti. Onkin ajateltu, että aivolisäkkeen reaktivaatio hypotalaamisilla säätelijöillä olisi turvallisempi hoitovaihtoehto poikkeavan endokriinisen vasteen korjaamiseksi. Tällä tavoin säilytettäisiin kilpirauhashormonien ja hypotalamus–aivolisäke-akselin välillä toimii negatiivinen palautejärjestelmä. Perifeeriset hormonitasot pitäytyisivät niin ikään maltillisempina.

Van den Berghe et al. tutkivat 20 pidempään teho-osastolla hoidettua potilasta, joille infusoitiin kahtena perättäisenä yönä lumelääkettä, TRH:a, synteettistä kasvuhormonia vapauuttavaa peptidiä (GHRP-2) tai endogeenistä kasvuhormonia vapauttavaa hormonia (GHRH) yksin tai kombinaatioina. Samanaikainen TRH- ja GHRP-2-infuusio uudelleenaktivoi sekä somatotropiini- että tyreotropiiniakselin. Lisäksi TSH-erityksen pulsaatio palautui. Todettiin myös, että T3-tason korjautuessa TSH-vaste TRH-infuusiolle vaimeni. Seerumin rT3-taso ei noussut toisin kuin annettaessa pelkkää tyreotropiinia vapauttavaa hormonia infuusiona [6].

Edelleen he tutkivat 14 tehohoitopotilasta ja 65 tervettä kontrollipotilasta, jotka saivat viiden vuorokauden ajan placeboa tai GHRP-2 + TRH:a infuusiona. Toisen hoitovuorokauden kohdalla perifeeriset kilpirauhashormoniarvot olivat lähes normaalit, ja urea/krea suhteella mitattuna hyperkatabolia oli vaimentunut. Seerumin osteokalsiini ja leptiinitasojen perusteella todettiin proteiiniaineenvaihdunnan vilkastuneen [14]. Vuonna 2002 sama ryhmä julkaisi tutkimuksen, missä 33 vähintään kaksi viikkoa teho-osastolla hoidettua miespotilasta ja 50 tervettä vapaaehtoista sai viiden vuorokauden ajan placeboa tai GHRP-2 + TRH:a tai GHRP-2 + TRH + gonadotropiineja vapauttavaa hormonia infuusiona. Anabolinen vaikutus oli voimakkain kolmen vapauttajahormonin kombinaatioinfuusiolla [15].

Pitkittyneessä tehohoidossa potilailla todetaan ravitsemuksesta riippumaton proteiinien menetys, jonka seurauksena potilaan lihasvoimat heikkenevät, haavojen ja murtumien paraneminen sekä vaikeasta elinhäiriöstä toipuminen hidastuvat. Tutkimukset ovat osoittaneet, että neuroendokriinisten vasteiden muutoksilla on merkitystä tehohoitopotilaan metabolisissa ongelmissa. Viimeisimpien tutkimusten perusteella näyttäkin siltä, että eri akseleiden keskinäinen vuorovaikutus on oleellista ja hoito, jos sellaista harkitaan, on tarkoituksenmukaisinta suunnata kaikkien akselien toimintahäiriön korjaamiseksi yksittäisen hormonikorvaushoidon sijaan. ❐

Kirjallisuusviitteet

1. Vanhorebeek I, Van den Berghe G. The neuroendocrine response to critical illness is a dynamic process. Critcal Care Clinics 2006; 22: 1–16.
2. Fliers E, Guldenaar SEF, Wiersinga WM, ym. Decreased hypothalamic thyrotropin-releasing hormone gene expression in patients with nonthyroidal illness. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 4032–6.
3. Alkemade A, Unmehopa UA, Wiersinga WM ym. Glucocorticoids decrease thyrotropin-releasing hormone messenger ribonucleic acid expression in the paraventricular nucleus of the human hypothalamus. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 323–7.
4. McIver B, Gorman CA. Euthyrid sic syndrome: an overview. Thyroid 1997; 7: 125–32.
5. Van den Berghe G, de Zegher F, Veldhuis JD ym. Thyrotrophin and prolactin release in prolonged critical illness: dynamic of spontaneous secretion and effects of growth hormone-secretagogues. Clin ndocrinol (Oxf) 1997; 47: 599–612.
6. Van den Berghe G, de Zegher F, Baxter RC, ym. Neuroendocrinology of prolonged critical illness: Effects of exogenous thyrotropin-releasing hormone and its combination with growth hormone secretagogues. J Clin Endoc rinol Metab 1998; 83: 309–19.
7. Peeters RP, Wouters PJ, van Toor H ym. Serum rT3 and T3/rT3 are prognostic narkers in critically ill patients and are associated with post-mortem tissue deiodinase activities. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 370–91.
8. Maldonado LS, Murata GH, Herhman JM, Braunstein GD. Do thyroid function teste independently predict survival in the critical ill? Thyroid 1992; 2: 119–23.
9. Vaughan GM, Mason AD, McManus WF, ym. Alterations of mental status and thyroid hormones ater thermal injury. J Clin Endocrinol Metab 1985; 69: 1221–5.
10. De Marinis L, Mancini A, Masala R, ym. Evaluation of pituitary-thyroid axis response to acute myocardial infarction. J Endocrilon Invest 1985; 8: 507–11.
11. Brent GA, Hershman JM. Thyroxine therapy in patients with severe nonthyroidal illness and low thyroxine concentration. J Clin Endocrinol Metab 1986; 63: 1–8.
12. Acker CG, Singh AR, Flick RP, ym. A trial of thyroxine in acute renal failure. Kidney Int 2000; 57: 293–8.
13. Klemper JD, Klein I, Gomez M, ym. Thyroid hormone treatment after coronary-artery bypass surgery. N Engl J Med 1995; 333: 1522–27.
14. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, ym. 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. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 1311–23.
15. Van den Berghe G, Baxter RC, Weekers F, ym. The combined administration of GH-releasing peptide-2(GHRP-2), TRH and GnRH to men with prolonged critical illness evokes superior endocrine and metabolic effects compared to treatment with GHRP-2 alone. Clin Endocrinol 2002; 56: 655–69.

Minna Bäcklund
Anest. erikoislääkäri
HUS, Töölön sairaala