

Depresif Bozukluklarda Hipotalamik-Pitüiter-Tiroid Eksen

Dr. Mustafa Bilici¹

ÖZET

Psikiyatrik bozukluklarda yapılan nöroendokrin çalışmalar, sıklıkla "Hipotalamik-Pitüiter-Adrenal Eksen" (HPA) ve "Hipotalamik-Pitüiter-Tiroid Eksen" (HPT) üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu çalışmaları sayı bakımından "Somatotropik Eksen", "Hipotalamik-Pitüiter-Gonadal Eksen" (HPG) ile ilgili ve diğer nöroendokrin eksenlerle ilgili araştırmalar izlemiştir. Bu konudaki araştırmaların daha çok affektif bozukluklarda odaklandığı; bunu seyrek olarak anksiyete bozuklukları, şizofrenik bozukluklar, alkolizm, demans ve anoreksiya nervoza gibi hastalıkların izlediği görülmektedir. Biz bu makalede, affektif bozukluklarda yapılan HPT eksenle ilgili nöroendokrin çalışmalar gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Depresyon, Hipotalamik-Pitüiter-Tiroid Eksen.
Kl.Psikofarmakol.Bül. 8:2 (54-58), 1998

SUMMARY

HYPOTHALAMO-PITUITARY-ADRENAL AXIS IN DEPRESSIVE DISORDERS

Hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis and hypothalamo-pituitary-thyroid (HPT) axis have frequently been studied in psychiatric disorders. Hypothalamo-pituitary-gonadal (HPG) axis, somatotropic axis, and other neuroendocrine axis have been relatively few investigated. Neuroendocrine researches have focused on especially affective disorders, anxiety disorder, but schizophrenic disorders, alcoholism, dementia, and anorexia nervosa infrequently evaluated. In this article we reviewed hypothalamo-pituitary-thyroid axis findings in depressive disorders.

Key Words: Depression, Hypothalamo-pituitary-thyroid axis.
Bull.Clin.Psychopharmacol. 8:2 (54-58), 1998

Psikiyatrik hastalıklarda bazı nöroendokrin bulguların bulunabileceği ve bu bulgularla psikiyatrik hastalığın fizyopatolojisi ve prognozu arasında ilişki kurulabileceği eskiden beri bilinmektedir. Özellikle affektif bozukluklarda bu ilişkinin belirgin olarak vurgulandığı görülmektedir. Affektif bozukluklardan özellikle depresyonda hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) eksen hiperaktivitesinin gösterilmesi nöroendokrin çalışmaları hızlandırmıştır. Depresyonda HPA eksenle ilgili araştırmaları, hipotalamo-pitüiter-tiroid (HPT) eksenle ve diğer nöroendokrin eksenlerle ilgili çalışmalar izlemiştir. Araştırmalar sonucu depresyona özgü nöroendokrin bir patolojinin gösterilememesi, günümüzde bu konudaki çalışmaların yönünün özellikle endojen bir doğaya sahip olduğu düşünülen psikiyatrik hastalıklara çevrilmesine neden olmuştur.

Bu yazıda özellikle depresyonda saptanan nöroendokrin bulgulardan HPT eksenle ilgili olanlar

gözden geçirilecektir. Yazıda önce HPT eksen hakkında bazı bilgilerin önemi vurgulanacak, sonra depresyonda saptanan HPT eksen bulguları başlıklar halinde bizim çalışmalarımızla birlikte gözden geçirilecektir.

Hipotalamik-Pitüiter-Tiroid Eksen:

Hipotalamik-Pitüiter-Tiroid Eksen (HPT), hipotalamustaki tirotropin releasing hormon (TRH) salgılayan nöronlardan başlar ve tiroid bezinin folliküller hücrelerinde sonlanır. TRH salgılayan nöron gövdeleri hipotalamusun dorsomedial nukleusunda ve civarında bulunur, bu hücrelerin sinir uçları ise median eminensin eksternal tabakasının iç kısmında sonlanır (1). Sentezlenen TRH, pulsatil tarzda salgılanarak median eminensdeki akson uçlarından portal sisteme girer ve buradan hipofizdeki tirotrop hücrelerdeki reseptörlerine bağlanır (2,3). TRH reseptörlerinin hipofiz dışında yaygın olarak

¹ Yard. Doç. Dr. Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Trabzon

amigdala ve hipokampusta bulunması TRH'nın limbik sistem fonksiyonlarını modüle etmedeki muhtemel önemini ortaya koymaktadır (4).

TRH, ulaştığı hipofizer tirotroplarda ikincil ulak olarak "kalsiyum fosfoinozitol"ü kullanarak Tiroid Stimulan Hormon (TSH) sentezini başlatır (5). Bu nedenle bazı kalsiyum kanal modülatörü ilaçlar TRH'a TSH cevabını değiştirebileceği beklenebilir. Periferik tiroid hormonları bu aşamada, TSH sentez ve salınımını ayarlayıcı bir "negatif feedback" etki gösterirler.

TRH, TSH dışında normal bireylerde hipofizden prolaktin (PRL) salınımını da artırmaktadır. Normalde sık olmasa da TRH'nın bazı patolojik durumlarda mesela akromegalide Growth Hormon (GH) salınımını da artırdığı bilinmektedir. Sağlıklı bireylerde TSH salınımında diüurnal bir ritim vardır. TSH salınımında, akşamları saat 19.00 ve 23.00 arasında bir artış olur; sabah 11.00'de TSH seviyesi en alt düzeye iner.

Depresyonda Saptanan HPT Eksen Bulguları

HPT eksenin affektif bozukluklarda önemli olduğunu gösteren üç önemli bulgu vardır. Bunlardan ilki, hipotiroidili hastaların sık olarak depresyon kriterlerini de karşılaması; ikincisi, affektif bozukluk tanısı almış hastaların sıklıkla gösterilebilir düzeyde bir HPT eksen fonksiyon bozukluğuna sahip olması ve üçüncüsü de HPT eksen hormonlarının affektif bozuklukları hem tedavi etmek hem de anti-depresan tedaviyi güçlendirmek için kullanılmasıdır (6). Biz bu konuda yapılan çalışmaları sistematik olması nedeniyle belirli başlıklara ayırarak incelemeye çalışacağız.

a) T4 ve T3 Düzeyi ile İlgili Çalışmalar

Depresyonda T4 düzeyi ile ilgili çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir. Bazı çalışmalarda depresyonlu hastalarda gerek total T4 (TT4) gerekse serbest T4 (ST4) düzeyinin arttığı ya da normal sınırların üstüne çıktığı (7,8,9); bazılarında ise kontrollerle karşılaştırıldığında T4 ve/veya T3 düzeylerinin azaldığını ifade etmiştir (10). Bizim bir çalışmamızda distimik bozukluk, major depresyon ve kontrol grupları arasında total T4 düzeyleri açısından fark yokken ST4 düzeylerinin major depresyon grubunda anlamlı olarak yükseldiği bulunmuştur (11). Fakat bu yükselme laboratuvar sınırları içinde kalmıştır.

T4 ve ST4 düzeylerinin depresyon belirtileri varken ve iyileşme sonrasında karşılaştırıldığı çalışmalarda (12,13,14,15) iyileşmeye paralel olarak bu hormonların düzeyinde anlamlı bir azalma olduğu bu-

lunmuştur. Mason ve ark. (17), major depresyonlu hastalarda hastaneye yatış ve çıkışta serum T4 değerlerini karşılaştırmış, sonuçta çıkış değerlerinin anlamlı olarak azaldığını bulmuştur.

Bu çalışmalar sonucu, affektif bozuklukların etiolojisinde T4'ün rolüyle ilgili olarak belli başlı iki hipotez geliştirilmiştir. İlk hipoteze göre affektif bozukluklarda saptanan T4 yükselmesinin affektif homeostazisi sürdürebilmek için geliştirilen kompanzatuvar bir mekanizma olduğu ileri sürülmüştür (18). İkinci hipoteze göre de T4 düzeylerinin, birinci hipotezde olduğu gibi kompanzatuvar olarak arttığı; fakat ilk hipotezden farklı olarak depresyonun göreceli bir hipertiroidizm durumu olduğu ve depresyon durumunun T4 düzeylerinin göreceli artışıyla birlikte olduğu ileri sürülmüştür (5).

Yapılan çalışmalar genel olarak ortalama T3 ya da FT3 düzeylerinin depresyonlu hastalarda kontrollere oranla azalmış olduğunu göstermiştir (5,19,20). Joffe ve Levitt (5) psikotik özellikli depresyonda nonpsikotik depresyona oranla anlamlı olarak düşük T3 düzeylerinin olduğunu bulmuşlardır. Uden ve ark. (21) ise, major depresyonlu olgularda 24 saatlik bir periyot esnasında 10 kez ölçtükleri T3 ve T3 düzeylerinin kontrollere göre farklılık göstermediğini tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda genel olarak depresyonlu hastalarla kontrol grubu arasında T3 düzeyleri açısından farklılık olmadığı, sadece major depresyonlu kadın olguların ST3 düzeylerinin kontrol ve distimik bozukluk grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur (11). Kadın olgularda saptanan bu yükselme laboratuvar sınırları içinde kalmıştır.

Tiroid hormon düzeyleri ile ilgili bulgular topluca değerlendirildiğinde depresyona eşlik eden T3 ve T4 bulgularının hipotalamus ya da hipofizden değil, tiroid bezinden kaynaklandığı sonucu çıkarılabilir. T4 ve T3 düzeyi ile ilgili çalışmalarda saptanan tutarsızlıklar, çeşitli metodolojik zorluklara, hormon ölçüm yöntemlerinin duyarlılığındaki farklılıklara, yetersiz örneklem sayısına ve depresyon tanısında kullanılan kriterlerin farklılığına bağlanabilir.

b) TSH ve TRH Düzeyi ile İlgili Çalışmalar

Bu konuda yapılan çalışmalar BOS ve kanda TSH ve TRH düzeylerinin ölçülmesi ve bu hormonlarının sirkadiyen ritminde ortaya çıkan değişikliklerin incelenmesi şeklinde sıralanabilir. Tiroid hormonlarının sirkadiyen ritmiyle ilgili çalışmalar depresyonda önemli bir yer tutmaktadır. İlk çalışmalarda (22), depresyonun şiddetiyle azalmış nokturnal TSH sekresyonu arasında bir ilişki olduğu bildiril-

miştir. Daha sonra yapılan bir çalışmada (23) ise depresyondaki gece TSH azalmasının depresyonla kontrolleri ayırt etmede güvenilir olmadığı ileri sürülmüştür. TSH ritmiyle birlikte vücut ısısının takip edildiği bir çalışmada, depresif dönemde nokturnal TSH sekresyonu azalırken vücut ısısının arttığı bulunmuş ve bu bulgunun remisyonunda ortadan kalktığı bildirilmiştir (24). Poirer ve ark. (25), major depresyonlu olgularda TSH değerlerinin kontrollere ve diğer depresyonlu olgulara göre anlamlı olarak azaldığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda bazal TSH açısından major depresyon, distimik bozukluk ve sağlıklı denekler arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (11).

Roy ve ark. (26), depresyonlu olgularla kontrol grubu arasında BOS TRH düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık saptayamamışlardır. Kirkegaard ve ark. (27), depresyonlu hastalarda kontrol grubuna göre BOS TRH düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu ve bu yükselmenin tedaviden sonra da devam ettiğini bildirmiştir. Banki ve ark. (28), depresif hastalarda diğer psikiyatrik hastalara göre BOS TRH düzeylerinin daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Bu çalışmada depresif grupta ciddi suicidal davranış gösteren hastaların BOS TRH düzeylerinin daha fazla yükselme eğilimi gösterdiği ifade edilmiştir. Biggins ve ark. (29), yaptığı bir postmortem çalışmada şizofreni, depresyon ve Alzheimer hastalarının nukleus amigdalalarındaki TRH düzeyleri arasında fark saptayamamıştır. Roy ve ark. (26) ise, depresyonlu ve sağlıklı deneklerin BOS TRH düzeylerini karşılaştırmış, fakat gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulamamışlardır.

c) TRH'a Hormon Yanıtlarının İncelendiği Çalışmalar

Burada kadar aktardığımız çalışmalarda depresyonda HPT eksenle ilgili "durumsal" bir gösterge olup olmadığı araştırılmıştır. Oysa dışarıdan TRH verilerek oluşturulan hormon yanıtlarını değerlendirmek HPT eksenini fonksiyonel durumu hakkında daha net bilgiler verebilir. Dışarıdan verilen TRH; TSH, PRL ve GH düzeylerinde değişikliklere yol açar. Araştırmalarda en fazla TRH'a TSH yanıtı incelenmiş, daha seyrek olarak da PRL ve GH yanıtları değerlendirilmiştir. TRH'a verilen maksimum hormon yanıtından bazal hormon düzeyinin çıkarılması sonucu elde edilen Δ değerleri (örneğin Δ TSH), oluşan yanıtı ölçmede en sık kullanılan parametrelerden biri olmuştur. Normal bireylerde Δ TSH'ın 5 mIU/ml'den büyük olması beklenen bir sonuçtur. Depresyonlu hastalarda TRH'a verilen TSH yanıtı sağlıklı bireylere göre genellikle daha

düşük düzeyde olmakta ve bu durum "körelme (blunting)" olarak tanımlanmaktadır (30).

Bugüne kadar TRH'a TSH cevabının araştırıldığı yüzü aşkın çalışmada depresyonda % 25-80 oranında bir körelme olduğu görülmektedir. Banki ve ark. (30), depresyonda körelmiş TSH cevabı oranını % 71, sağlıklı deneklerde ise % 0 bulmuştur. Biz Major depresyonda, distimik bozuklukta ve sağlıklı deneklerde TRH'a TSH yanıtındaki körelme oranını sırasıyla % 79, % 55 ve % 0 bulduk (11). Targum ve ark. (31) ise depresyonlu hastalarda TRH'a TSH cevabında körelme değil tam tersine normale göre % 15 civarında bir artış olduğunu bildirmiştir. Depresyon dışında, kronik ağrılı durumlarda ve borderline kişilik bozukluğunda (32), alkolizmde (33) ve anoreksiya nervozada (34) ve ender olarak şizofrenide de (35) körelmiş cevapların elde edilmesi testin değerini azaltmıştır. Spencer ve ark. (36), depresyonlu hastalarda kronik bir TRH hipersekresyonunun olduğunu ve bu hipersekresyona bağlı olarak reseptörlerde down regülasyon geliştiğini ifade ederek sonuçta dışarıdan verilen TRH'a normalden daha düşük düzeyde TSH yanıtlarının oluştuğunu ileri sürmüştür. Nitekim, TRH verilen normal deneklerde, TRH reseptörlerinde bir süre sonra "down regülasyon" geliştiği ve TSH'nın diurnal ritminde azalma oluştuğu bir başka çalışma ile gösterilmiştir (37).

Nöroendokrin dizgenin kadınlarda ve erkeklerde bazı farklılıklar göstereceği gerçeğinden hareketle cinsiyete göre de karşılaştırmalar yapılmıştır. Garbutt ve ark. (38), major depresyonlu kadın olgularla erkek olguları karşılaştırmış ve kadın olgularda sadece TRH'a TSH cevaplarında azalma, erkek olgularda ise TRH'a hem TSH hem de PRL cevabında bir azalma saptamışlardır. Sadece kadın denekler üzerinde yaptığımız bir çalışmada Δ TSH değerleri major depresyonlu grupta distimik bozukluk ve sağlıklı gruba oranla anlamlı olarak düşük bulunmuştur (39). Bu çalışmada TRH'a PRL ve GH yanıtları açısından gruplar arasında bir farklılık bulunamamıştır.

Depresyonda TRH'a bağlı olarak ortaya çıkan PRL ve TSH sekresyonuna aracılık eden mekanizmalar konusunda yapılmış bir çalışmada, hem PRL hem de TSH salgılanmasında 5-HT₁ ve/veya dopaminerjik mekanizmaların rol alabileceği ifade edilmiştir (40).

Yapılan bir çalışmada, TRH'a TSH cevabında körelme olan hastaların körelme olmayanlara oranla daha düşük bazal TSH düzeylerine sahip oldukları bulunmuştur (41). Bu bulgudan hareketle bazal TSH düzey düşüklüğünün hastalarda TRH testi sonucunda körelme oluşacağına dair bir gösterge ola-

arak değerlendirilebileceğini düşürmektedir. Depresyon iyileştikten sonra bile TRH testindeki körelmenin devam etmesi, testin bir taraftan hem depresif epizod sırasında bir "state marker", hem de ataklar arasında bir "trate marker" olarak değerlendirilebileceğini; diğer taraftan, depresyon iyileştikten sonra bile testteki körelmenin sürmesi erken relapsın gelişebileceğine dair önemli bir gösterge olarak kullanılabilir (36). Krog-Mayer ve ark. (42), körelmiş TSH yanıtının sürmesiyle öngörülen bu erken relapsın, uzun süreli amitriptilin tedavisiyle ortadan kaldırılabileceğini ifade etmiştir.

Δ TSH ile depresyondaki bazı klinik belirtiler arasında ilişki olduğu bildirilmektedir. Hubain ve ark. (43), Δ TSH değerlerinin yaşla negatif bir korelasyon gösterdiğini, depresyon şiddeti ile bazal TSH düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğunu ve Δ TSH değerinin erkek hastalarda daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Cervera ve ark. (44), TRH testi sonuçlarıyla depresyon şiddeti arasında bir ilişki bulamamıştır. Agren ve Wide (45), endojenite skorlarıyla Δ TSH arasında anlamlı yüksek bir negatif korelasyon bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda depresyon şiddeti ile Δ TSH arasında anlamlı bir ilişki bulunamazken özellikle sabah erken uyanma ile TRH'a TSH yanıtlarındaki körelme arasında pozitif bir korelasyon vardı.

TRH'a GH cevapları ilk kez Maeda ve ark. (46) tarafından incelenmiş ve TRH'a GH cevaplarının depresyonda kontrollere oranla anlamlı olarak yükseldiği bulunmuştur. Daha sonra Brambilla ve ark. (47), benzer sonuçlara ulaştığını bildirmiştir. Linkowski ve ark. (48), depresyonlu hastalarla kontroller arasında TRH'a GH cevapları açısından anlamlı bir farklılık bulamamışlardır. Bu çalışmada denekler menopozal durum, yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırılmış fakat anlamlı bir sonuç elde edilememiştir. Dolan ve Calloway (49) da depresyonda TRH'a GH cevabında anlamlı bir değişiklik bulamamıştır. Bizim çalışmamızda da TRH'a GH yanıtları açısından gerek hastalarla sağlıklı denekler arasında gerekse cinsiyet ve menopozal durum açısından anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür (11).

Sonuç olarak depresyona özgü bir nöroendokrin "trait" ya da "state" marker bulunamasa da, en azından bazı nöroendokrin belirleyicilerin gerek depresyonun fizyopatolojisini değerlendirmede, gerekse tanı ve tedavinin sonucunu izlemede önemli ölçüde yarar sağladığı yadsınamayacak bir gerçektir.

KAYNAKLAR

1. Greenspan FS, Forsham PH.: Basic and clinical endocrinology Lange Medical Publications Los Altos California.

- 1983, pp 38-89.
- Williams RH.: Textbook of Endocrinology Igaku-Shoin/Saunders Philadelphia. 1981, pp 73-114.
 - Noppen M., Fliers E., Wiersinga WM., Visser TJ., Swaah DF.: TRH cells and fibers in hypothalamus. Eur J Endocrinol 1994, 130: suppl 2.
 - Marangell LB., George MS., Bissette G.: Carbamazepin increases cerebrospinal fluid TRH levels in affectively ill patients. Arch Gen Psychiatry 1994, 51: 625-628.
 - Joffe RT., Levitt AJ.: The thyroid axis & psychiatric illness. American Psychiatric Press Washington, 1993 pp 1-255.
 - Nemeroff CB.: Clinical significance of psychoneuroendocrinology in psychiatry: Focus on the thyroid and adrenal. J Clin Psychiatry 1989, 50: 13-20.
 - Whybrow PC., Coppen A., Prange AJ.: Thyroid function and the response to lithium in depression. Arch Gen Psychiatry 1972, 26: 242-245.
 - Chopra IJ., Solomon DH., Huang TS.: Serum thyrotropin in hospitalized psychiatric patients: evidence for hyperthyrotropinemia as measured by an ultrasensitive thyrotropin assay. Metabolism 1990, 39: 538-543.
 - Duval F., Mokrani MC., Cocq MA.: Influence of thyroid hormones on morning and evening TSH response to TRH in major depression. Biol Psychiatry 1994, 35: 956-934.
 - Kolakowska T., Swigar ME.: Thyroid function in depression and alcohol abuse: a retrospective study. Arch Gen Psychiatry 1977, 34: 984-988.
 - Bilici M.: Duygulanım bozukluklarında psikonöroendokrinolojik testler. Uzmanlık tezi. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Bursa, 1995.
 - Kirkegaard C., Norlem N., Lauridsen UB.: Protirelin stimulation test and thyroid function during treatment of depression. Arch Gen Psychiatry 1975, 32: 1115-1118.
 - Kirkegaard C., Norlem N., Lauridsen UB.: Prognostic value of thyrotropin releasing hormone stimulation test in endogenous depression. Acta Psychiatr Scand 1975, 52: 170-177.
 - Roy-Byrne PP., Joffe RT., Uhde TW.: Effect of carbamazepine on thyroid function in affectively ill patients: clinical and theoretical implications. Arch Gen Psychiatry 1984, 41: 1150-1153.
 - Baumgartner A., Graf KJ., Kurten I.: Repeated measurements of thyroxine free-thyroxine triiodothyronine and reverse triiodothyronine in patients with major depressive disorder and schizophrenia and in healthy subjects. Psychiatry Res 1988, 24: 283-305.
 - Southwick S., Majon JW., Giller EL., Kosten TR.: Serum thyroxine change and clinical recovery in psychiatric inpatient. Biol Psychiatry 1989, 25: 67-74.
 - Majon JW., Kennedy JL., Kosten TR., Giller EL.: Serum thyroxine levels in schizophrenic and affective disorder diagnostic subgroups. The Journal of Nervous and Mental Disease 1989, 177: 351-357.
 - Bauer MS., Whybrow PC.: Thyroid hormones and the central nervous system in affective illness: interactions that may have clinical significance. Integrative Psychiatry 1988, 6: 75-100.
 - Orsulak BJ., Crowley G., Schlessler MA.: free triiodothyronine T3 and thyroxine T4 in a group of unipolar depressed patients and normal subjects. Biol Psychiatry 1985, 20: 1047-1054.
 - Wahby V., İbrahim G., Friedenthal S.: Serum concentration of circulating thyroid hormones in a group of depressed men. Neuropsychobiology 1989, 22: 8-10.

21. Unden F, Ljunggren JG, Kjellman BF, Beck-Friis J, Wetterberg L.: Twenty-four-hour serum levels of T4 and T3 in relation to decreased TSH serum levels and decreased TSH response to TRH in affective disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1986, 73: 358-365.
22. Weeke A., Weeke J.: Disturbed circadian variation of serum thyrotropin in patients with endogenous depression. *Acta Psychiatr Scand* 1978, 57: 281-289.
23. Weeke A., Weeke J.: The 24-hour pattern of serum TSH in patients with endogenous depression. *Acta Psychiatr Scand* 1980, 62: 69-74.
24. Soutre E., Salvati E., Wehr TE.: twenty-four-hour profiles of body temperature and plasma TSH in bipolar patient during depression and during remission and in normal control subjects. *Am J Psychiatry* 1988, 145: 1133-1137.
25. Poirer MF, Loo H., Galinowski A.: Sensitive assay of thyroid stimulating hormone in depressed patients. *Psychiatry Res* 1995, 57: 41-48.
26. Roy A., Wolkowitz OM., Bissette G., Nemeroff CB.: Difference in CSF concentrations of thyrotropin-releasing hormone in depressed patients and normal subjects: negative findings. *Am J Psychiatry* 1994, 151: 600-602.
27. Kirkegaard C., Faber J., Hemmer L.: Increased levels of TRH in cerebrospinal fluid from in patients with endogenous depression. *Psychoneuroendocrinology* 1979, 4: 227-235.
28. Banki CM., Bissette G., Arato M.: Elevation of Immunoreactive CSF TRH in depressed patients. *Am J Psychiatry* 1988, 145: 1526-1531.
29. Biggins JA., Parry BK., McDermott JR.: Postmortem levels of thyrotropin-releasing hormone and neurotensin in the amygdala in Alzheimer's disease schizophrenia and depression. *J Neurol Sci* 1983, 58: 117-122.
30. Banki CM., Arato M., Pap Z.: Thyroid stimulation test in healthy subject and psychiatric patients. *Acta Psychiatr Scand* 1984, 70: 295-303.
31. Targum SD., Greenberg RD., Harmon RL.: Thyroid hormone and the trh stimulation test in refractory depression. *J Clin Psychiatry* 1984, 45: 345-346.
32. Garbutt JC Loosen PT Tipermas A.: The TRH test in borderline personality disorder. *Psychiatry Res* 1983, 9: 107-113.
33. Loosen PT., Wilson IC., Dew BW.: TRH in abstinent alcoholic men. *Am J Psychiatry* 1983, 140: 1145-1149.
34. Mayai K., Toshihide Y., Azukizawa M.: Serum thyroid hormones and thyrotropin in anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 1975, 40: 344-348.
35. Extein L., Pottash ALC., Gold MS.: Using the protirelin test to distinguish mania from schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1979, 39: 77-81.
36. Spencer CA., Greenstadt MA., Wheeler WS.: The influence of long term low dose TRH infusions on serum TSH and PRL concentration in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1980, 51: 771-775.
37. Loosen PT.: Behavioral and endocrine effects in man. *Prog Neuro-Psychopharmacol & Biol Psychiatry* 1988, 12: 87-117
38. Garbutt JC., Mayo JP., Little KY.: Dose-response studies with protirelin. *Arch Gen Psychiatry* 1994, 51: 875-883.
39. Bilici M., Taneli B.: Distimik bozuklukta DST ve TRH testi. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1977, 8: 83-92.
40. Papakostas YG., Markinos M., Papadimitriou GN.: Effects of methysergide and ritanserine on the prolactin and thyrotropin responses to TRH in depressed patient. *Eur Neuropsychopharmacol* 1995, 5: 15-18.
41. Roy K., Linnoila M., Pickar D.: TRH test in unipolar depressed patients and controls: relationship to clinical and biologic variables. *Acta Psychiatr Scand* 1988, 17: 151-159.
42. Krog-Meyer J., Kirkegaard C., Kijne B.: Prediction of relapse with a trh test and prophylactic amitriptyline in 39 patients with endogenous depression. *Am J Psychiatry* 1984, 141: 945-948.
43. Hubain PP, Staner L., Dramaix M.: TSH response to TRH and EEG sleep in non-bipolar major depression: a multivariate approach. *Eur Neuropsychopharmacol* 1994, 4: 517-525.
44. Cervera ES., Rodriguez RA., Ramos RF.: Study of the evolution of some monocytic parameters and neuroendocrine function test in depressed patients. *Actas Luuso Esp Neurol Psiquiatr Gene Afines* 1995, 23: 67-73.
45. Agren H., Wide L.: TRH Test with analyses of TSH PRL and GH responses in subtypes of patients with major depressive disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1986, 73: 549-558.
46. Maeda K., Kato Y., Ohgo S.: GH and PRL release after injection of TRH in patient with depression. *J Clin Endocrinol and Metab* 1975, 40: 501-505.
47. Brambilla F., Smeraldi E., Sachetti E., Negri F.: Deranged anterior pituitary responsiveness to hypothalamic hormones in depressed patients. *Arch Gen Psychiatry* 1978, 35: 1231-1238.
48. Linkowski P., Brauman H., Mendleicz J.: Growth hormone after TRH with depressive illness. *Br J Psychiatry* 1980, 137: 229-232.
49. Dolan RJ., Calloway SP.: The GH response to clonidine: relationship to clinical and neuroendocrine profile in depression. *Am J Psychiatry* 1986, 143: 772-774.