

Poziom kortyzolu w godzinach popołudniowych u chorych z depresją w przebiegu choroby afektywnej

Afternoon plasma cortisol level in patients with depression in the course of affective disorder

Hubert Wichowicz

Z I Kliniki Chorób Psychiczych AM w Gdańsku
Kierownik: prof. dr hab. n. med. S. Smoczyński.

Aim: The aim of paper was to assess parameters characterising fluctuation of afternoon cortisol level in a group of patients with major depression compared to matched healthy controls.

Method: 34 inpatients (21 women and 13 men) with major depression and 28 matched healthy controls (18 men and 10 men) were included in this study. 25 patients fulfilled the criteria for melancholic type. The mean age of the depressive group (43.4 ± 10.4) was similar to the controls (40.8 ± 10.9). The intensity of depression measured by 17-items HDRS varied from 20 to 26 (mean: 24). The duration of depression lasted: from 6 to 37 weeks (mean: 13). Plasma cortisol level was measured in 7 samples of blood collected between 3⁰⁰ and 5⁰⁰ p.m. The following parameters characterising fluctuation of hormone level were specified: maximum, minimum and mean plasma cortisol level and its range (maximum-minimum).

Results: There were no statistical differences between the depressed group and healthy controls in all four parameters. There were also no statistical differences between healthy controls and the separated groups of patients: with melancholic features, single episode, recurrent depressions and bipolar affective disorder.

Conclusions: Results showed that the afternoon drop in cortisol level took place in both groups: depressed patients and matched healthy controls. In the group of depressive patients diurnal patterns of cortisol secretion was maintained between 3 p.m. and 5 p.m.

Słowa kluczowe: poziom kortyzolu w surowicy, duża depresja
Key words: plasma cortisol level, major depression

Wstęp

Na początku lat osiemdziesiątych rozpoczęły się intensywne badania osi podwzgórze–przysadka–nadnercza w zaburzeniach psychicznych, głównie w zespołach depresyjnych. Pierwszą i do tej pory najważniejszą metodą diagnostyczną, badającą

funkcjonowanie tej osi, był wprowadzony przez Carrola i wsp. test hamowania deksametazonem. Jego swoistość i czułość nie są w pełni zadowalające, pomimo różnych prób modyfikacji. Niezależnie od tego faktu, teoria, iż w zespołach depresyjnych dochodzi do zaburzeń funkcjonowania przede wszystkim wyższych pięter osi PPN i zaburzeń regulacji pętli sprzężenia zwrotnego, czyli ta teoria, której podporą są wyniki testu hamowania deksametazonem, jest dominująca w badaniach [1]. We wstępie chciałbym jednak zwrócić uwagę na dwie sprawy. Po pierwsze: pogląd, iż w zespołach depresyjnych dochodzi do wyjściowych zaburzeń wydzielania kortyzolu z całodobową hipersekrecją, jest starszy niż sam test deksametazonowy. Po drugie: badania dotyczące wyjściowego (tzn. nie zahamowanego przez deksametazon) poziomu kortyzolu są znacznie rzadsze niż badania z deksametazonem i wyniki są znacznie bardziej rozbieżne. Można je nawet określić jako niespójne.

Pierwsze doniesienia dotyczące podwyższonego poziomu kortyzolu w zespołach depresyjnych pochodzą z lat sześćdziesiątych. Sugerowały one podwyższony poziom tego hormonu oraz zanik dobowego rytmu jego wydzielania. Pojawiły się nawet skrajne stwierdzenia, że odróżnienie ciężkiej depresji endogennej od choroby Cushinga na podstawie samego poziomu kortyzolu jest niemożliwe [cytuję za: 2]. Jednak już w 1967 r., w pracy sumującej wcześniejsze badania, Edward J. Sachar stwierdził, iż „wiele badań sugeruje podwyższony poziom kortyzolu u chorych depresyjnych, jednak inne sugerują jego normalny poziom”. Dalej ten sam autor konkluduje: „część badań sugeruje wysoką korelację pomiędzy stopniem nasilenia depresji i poziomem kortyzolu, część niską” [3, 4]. Dalsze badania dotyczące poziomu kortyzolu w depresjach nie doprowadziły do powiązania poziomu tego hormonu z wyizolowanymi objawami depresyjnymi, takimi jak np. obniżony nastrój, poziom lęku czy nawarstwienie psychotyczne. Chociaż istniały sugestie, iż podwyższony poziom kortyzolu koreluje dodatnio z pobudzeniem psychoruchowym i objawami psychotycznymi, bardziej niż z samą depresją, jednak wyniki były przez samych autorów oceniane jako dwuznaczne [5]. Wreszcie Sachar, stwierdzeniem, iż kortyzol jest wydzielany w sposób pulsacyjny, podważył zasadność wysuwania zbyt dalekich wniosków na podstawie pojedynczych pomiarów. Większość badań wyjściowego poziomu kortykoidu w zespołach depresyjnych oparta jest na stosunkowo małej liczbie pomiarów u tego samego pacjenta.

Podsumowując: obecnie jedynie skuteczność diagnostyczna testu deksametazonowego w depresjach jest w miarę precyzyjnie określona, mówiąc szczerze jest ona na niezbyt wysokim poziomie. Jednak do tej pory nie udzielono jednoznacznej odpowiedzi na pozornie prostsze pytanie: czy w zespołach depresyjnych wyjściowy poziom kortyzolu jest podwyższony, czy u części chorych „tylko” dochodzi do nieprawidłowej regulacji osi podwzgórze–przysadka–nadnercza.

Do każdego poglądu dotyczącego wartości wyjściowego poziomu kortyzolu w zespołach depresyjnych można dobrać jakąś pracę badawczą wspierającą go. Rozpatrzmy prace badające jego poziom w godzinach popołudniowych, czyli w analogicznym czasie do okresu badanego w prezentowanej pracy. Przykładowo: Weiler i wsp. badając 52 depresyjnych pacjentów stwierdzili aż 90,4% zgodność pomiędzy podwyższonym popołudniowym poziomem kortyzolu a pozytywnym wynikiem testu deksametazonowego, co świadczyłoby o dużym odsetku hiperkortyzolemii w tej grupie chorych

[6]. Price i wsp. u 40 pacjentów z dużą depresją, z których 18 spełniało warunki typu melancholijnego, podwyższony poziom kortyzolu w tym okresie stwierdzili jedynie w grupie osób z tym typem [7]. Joyce i wsp., badając 98 chorych z dużą depresją i porównując to z grupą 40 zdrowych ochotników, podwyższony poziom kortyzolu stwierdzili jedynie w grupie osób wykazujących pewne cechy osobowościowe, takie jak np. zależność emocjonalną, nie stwierdzili natomiast żadnej korelacji z obecnością objawów depresyjnych [8].

W niniejszej pracy postanowiłem zweryfikować hipotezy dotyczące wyjściowej sekrecji kortyzolu w depresjach. Prezentowana praca jest kontynuacją analizy danych, uzyskanych podczas próby zmodyfikowania testu deksametazonowego. Miała ona na celu poprawę jego czułości i swoistości; rezultaty przedstawiono we wcześniejszym artykule [9]. Mając na uwadze to, iż kortyzol jest wydzielany w sposób pulsacyjny i pojedynczy pomiar hormonu jest mało wartościowy [10], wykorzystałem fakt, iż wykonano większą liczbę pomiarów wyjściowego poziomu kortyzolu, co w pierwotnym założeniu było potrzebne do zaproponowanej modyfikacji testu deksametazonowego. Sytuacja badawcza była dodatkowo korzystna, gdyż wyniki dotyczyły sekrecji kortyzolu w ciągu dwóch godzin popołudniowych, kiedy wydzielanie tego hormonu fizjologicznie jest niskie. Ewentualna hiperkortyzelemia przebiegająca z zanikiem rytmu dobowego byłaby w tym przypadku najłatwiejsza do uchwycenia.

Material

Badania przeprowadzono w I Klinice Chorób Psychiczych AMG w latach 1990–1994. Objęto nimi 34 pacjentów (21 kobiet i 13 mężczyzn) z rozpoznaniem „dużego” epizodu depresyjnego wg DSM-III-R [11, 12]. Rozkład wieku w badanej grupie miał charakter normalny, średnia wieku i odchylenie standardowe wynosiły $43,4 \pm 10,4$. Nasilenie zespołu depresyjnego, mierzone za pomocą 17-punktowej skali Hamiltona, wynosiło od 20 do 36 pkt. (średnio: 24 pkt.), czas trwania aktualnego epizodu depresyjnego od 6 do 37 tyg. (średnio 13 tyg.). U 25 osób obraz kliniczny odpowiadał typowi melancholijnemu. Podzieliłem także badanych wg typu przebiegu choroby afektywnej. Grupa kontrolna liczyła 28 osób (18 kobiet, 10 mężczyzn). Stanowili ją zdrowi ochotnicy. Średnia wieku wynosiła $40,8 \pm 10,9$, rozkład wieku też miał charakter normalny. Badane grupy nie różniły się między sobą w sposób istotny statystycznie pod względem wieku (test t-Studenta: $p=0,34$).

Wszystkie badane osoby były zdrowe somatycznie. Nie stwierdzono u nich nadwagi czy niedowagi. Stosowano wymóg dwutygodniowej abstynencji od leków i alkoholu. Wszystkie osoby dobrowolnie wyraziły zgodę na badania.

Metoda

Badanie hormonalne u osób chorych wykonywano co najmniej po parodniowej adaptacji do warunków szpitalnych. Przeprowadzono je według poniższego schematu, stosowanego również wobec osób grupy kontrolnej.

Na 2 godziny przed badaniem zakładano wenflon do żyły łokciowej. W godzinach 15⁰⁰–17⁰⁰ pobierano siedmiokrotnie, w odstępach 20-minutowych, 1-mililitrowe próbki

krwi. Wcześniejsze założenie wenflonu miało na celu uniknięcie stresu związanego z tak częstym badaniem. Krew pobierano do probówek zawierających EDTA, łagodnie mieszano, a następnie odwirowywano. Uzyskane osocze zamrażano. Po rozmrożeniu stężenie kortyzolu oznaczane było metodą radioimmunologiczną. Użyto do tego zestawu Farnos Diagnostica Cortisol (125 I) RIA Kit produkcji fińskiej.

W celu sprawdzenia, czy sama procedura pobierania krwi nie miała wpływu na stężenie hormonu we krwi, porównano stężenia kortyzolu w kolejnych próbkach, uwzględniając rozpoznanie (grupy: kontrolna i dużej depresji). Czas upływający od rozpoczęcia pobierania nie miał wpływu na stężenie kortyzolu (ANOVA z powtarzanymi pomiarami: $p=0,82$), zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej.

Wyniki

Analizie poddano wahania stężenia kortyzolu u chorych z dużą depresją oraz u osób z grupy kontrolnej podczas dwóch godzin popołudniowych, pomiędzy godz. 15⁰⁰ a 17⁰⁰. Wyznaczono następujące parametry dla scharakteryzowania wahań stężenia hormonu we krwi w tym okresie:

MAKS: najwyższe stężenie kortyzolu,

MIN: najniższe stężenie kortyzolu,

ZAKR: różnica pomiędzy najwyższym a najniższym stężeniem hormonu (MAKS – MIN)

ŚRED: średnia z 7 pomiarów przeprowadzonych w ciągu 2 godzin.

Tabela 1 przedstawia średnie wartości, wraz z odchyleniami standardowymi parametrów określających wahania stężenia kortyzolu w ciągu dwóch popołudniowych godzin w badanych grupach: kontrolnej i pacjentów z rozpoznaniem dużej depresji.

Wartości średnie parametrów określających wahania stężenia kortyzolu w ciągu dwóch godzin popołudniowych w analizowanych grupach diagnostycznych

Badany parametr	Grupa kontrolna (N = 28)	Duża depresja (N = 34)	Grupa melancholii (N = 25)
MAKS*	317 ± 110 nmol/l	307 ± 171 nmol/l	338 ± 108 nmol/l
MIN*	135 ± 40 nmol/l	120 ± 50 nmol/l	120 ± 51 nmol/l
ZAKR*	182 ± 100 nmol/l	177 ± 140 nmol/l	209 ± 130 nmol/l
ŚRED*	210 ± 73 nmol/l	193 ± 60 nmol/l	200 ± 82 nmol/l

* brak statystycznie znamiennych różnic pomiędzy grupą kontrolną a grupami: „większej” depresji i melancholii (test Manna-Whitneya)

Z tej ostatniej wyodrębniono dodatkowo podgrupę spełniającą kryteria typu melancholijnej depresji wg DSM-III-R. Nie stwierdzono statystycznie znamiennej różnicy pomiędzy grupą kontrolną a porównywanymi grupami depresji pod względem rozkładu analizowanych parametrów (test Manna-Whitneya U). Zastosowano test nieparametrycz-

ny, ponieważ badane parametry nie miały rozkładu normalnego co najmniej w jednej z porównywanych grup ($p < 0,05$; statystyka W. Shapiro i Wilk).

W grupie dużej depresji porównano rozkłady analizowanych parametrów pomiędzy postaciami choroby afektywnej, wg typu przebiegu: dwubiegunowej, jednobiegunowej oraz z pojedynczym epizodem dużej depresji. Nie odrzucono hipotezy o równości rozkładów w porównywanych postaciach choroby afektywnej (test Kruskalla-Wallisa: p w zakresie 0,16–0,55 dla poszczególnych parametrów). Wartości średnie (z odchyleniami standardowymi) przedstawia tabela 2.

Omówienie wyników

Większość prac badających wyjściową kortyzolemię w depresjach stwierdza

Tabela 2

Wartości średnie parametrów określających dwugodzinne wahania stężenia kortyzolu w wyodrębnionych postaciach choroby afektywnej

Badany parametr	Pojedynczy epizod (N= 13)	Choroba jednobiegunowa (N= 11)	Choroba afektywna dwubiegunowa (N= 10)
MAKS	373 ± 202 nmol/l	203 ± 130 nmol/l	203 ± 144 nmol/l
MIN	141 ± 55 nmol/l	113 ± 22 nmol/l	123 ± 25 nmol/l
ZAKR	232 ± 173 nmol/l	145 ± 110 nmol/l	140 ± 83 nmol/l
ŚRED	220 ± 100 nmol/l	117 ± 77 nmol/l	177 ± 84 nmol/l

* $p > 0,15$ (test Kruskalla-Walisa)

podwyższony poziom hormonu. Co więcej, podwyższony miałby być nie tylko sam poziom kortyzolu, ale także jego metabolitów i ich wydalanie [13, 14, 15, 16]. Potwierdzeniem tego miałyby być zauważalne u chorych depresyjnych przerosty nadnerczy w TK [17, 18]. K. Twardowska i J. Rybakowski podsumowują te wyniki słowami: „Do chwili obecnej podwyższone stężenie kortyzolu stanowi najlepiej udokumentowane zaburzenie biochemiczne w okresie depresji” [1]. Prezentowane w niniejszej pracy rezultaty są jednak odmienne. Otrzymane wyniki jednoznacznie przemawiają przeciwko obecności hiperkortyzolemii w godzinach popołudniowych u chorych z depresją. Żaden z parametrów charakteryzujących rytm sekrecji kortyzolu w dwugodzinnym badanym okresie nie różnił się statystycznie istotnie pomiędzy grupą osób zdrowych a chorymi depresyjnymi (zarówno w całej grupie, jak i w wydzielonych podgrupach). U badanych pacjentów najprawdopodobniej nie dochodzi więc do zaniku dobowego rytmu sekrecji kortyzolu, a przynajmniej nie pomiędzy 15⁰⁰ a 17⁰⁰. Po południu poziom hormonu w grupie chorych nie różni się statystycznie od poziomu w grupie kontrolnej, w której dochodzi do fizjologicznego obniżenia. W przypadku pacjentów z dużą depresją wszystkie otrzymane wyniki charakteryzujące sekrecję hormonu były nawet nieznacznie niższe, ale jak wspominałem nie było statystycznie znamiennej różnicy. W przypadku wyodrębnionego podtypu melancholijnego nieco wzrosły MAKS i ZAKR,

d'đc rōōlēncānē āīēlčīc

Nīāldcīcīl

Čřāīcīl: Čřāīcīlē đřāīnū āūēř īōlēř đřđřēlndīā.ōřđřēlndčcōtūcō đcñē āūālēlīc' ēīđñčcīēř ā đřēōālīūō +řnřō ō đřōēlīnīā n āīēūřīē āldđlīnčlē ř āđōđđřē čāīđīāūō ēřālē.

Ēlīnā: Čñnēlāīārīī 34 đřōēlīnīā n āīēūřīē āldđlīnčlē (21 ēlīūcīō č 13 ēōc+čī), ā nīē +čnēl 25 ēcō n ēlēřīōīēclē (đř ēđēnīđc' ē ēēřnēcōčēřōčē āīēlčīlē) č āđōđđřō 28 čāīđīāūō ēřālē (18 ēlīūcī č 10 ēōc+čī). Nđlāīcē āīčīřnñ čñnēlāīārīīūō đřāī' ēn' 43,4–10,4 āīār, ř āīčđřnñ ā ēīīndīēūīnē āđōđđřū āūē nōīāīūē, n.ī. 40,8±10,9 ēlñ. Nñld'liū n' ēlīnčē āldđlīnčlē, ččēlđīīř' 17-đřōīēnīāīē řēřēīē Āřēcēūnīř ōēlūřērnū ēlēāō 20 č 36 (nđlāī' 24 đřōīēņř). Āđlē' đđīāīēcēnlēūīnñē ŷđ'čcīār āldđlīnčlē đřāī' ēn' īn 6 āī 37 īlālēū (ā nđlāīlē 13 īlālēū). Īđđlālēlīcl nīāldcīcīc' ēīđñčcīēř ā nūāīđīnēl ēđīāc đđīālālīř 7 đřc ēlēāō 15 č 17 +řnřēč, ř āřēll īđđlālēlīū nēlāōtūcl đřđřēlndū, ōřđřēlndčcōtūcl đcñē nīlēlčōc: ēřēncēřēūīūē ōđlālīū,ēcīōēřēūīūē, řēđēcñōār, nđlāīcl đřēřčřnlēč.

Đlčōēūnřnū: Īē īācī čc đřđřēlndīā ōřđēlndčcōtūcō đcñē āūālēlīc' ēīđñčcīēř ā ōēřčřīūō āūřl +řnřō āī', īl īnēč+řēn' nñřcēnñč+lēč nōūlñnālīūē īāđřcīē ēlēāō āđōđđřē āīēūīūō āldđlīnčlē č čāīđīāūō ēřālē. Īl īnēl+liū nřēcl āē' ŷñcō đřđřēlndīā đřcēc+č' nñřcēnñč+lēč čīř+čēūl ēlēāō ēīīndīēūīnē č āūālēlīūēč ōīđēřēč āldđlīnčlē, n.ī. ēlēřīōīēclē. Īl īnēl+liū nřēcl đřcēc+č' īn nēđř nī+lēc' āīēlčīc, n.ī. n īnālēūīūē ŷđ'čcīārē, rōōlēncānē īāūđřēřnīē č āāōđřēřnīē rōōlēncānē āīēlčīū.

Āūāīāū: Đřēō+liūl đlčōēūnřnū đřīānāldcārřn ōřēñ, +nī ā āđōđđřī āīēūīūō ā đřīnēldřēōālīlīl āđlē' nřēcl īrñnōđřlñ nīcēlīcl nāldcīcīc' ēīđñčcīēř. Ōččēīēīāc+lēčē nōñī+īūē đcñē āūālēlīc' āīđēīř nīōđřī' lññ' ā đřīnēldřēōālīlīē āđlē' nřēcl ō āīēūīūō āldđlīnčlē.

Kortisollevel in den Nachmittagsstunden bei den Kranken mit der Depression im Verlauf der affektiven Krankheit

Zusammenfassung

Ziel: Das Ziel der Arbeit war die Beurteilung der Parameter, die den Rhythmus der Kortisolsekretion am Nachmittag bei den Patienten mit großer Depression charakterisieren im Vergleich mit der Kontrollgruppe.

Methode: Es wurden 34 Patienten (21 Frauen, 13 Männer) mit großer Depression untersucht; 25 davon erfüllten die Kriterien des melancholischen Types; die Kontrollgruppe bildeten 28 gesunde Freiwillige (18 Frauen, 10 Männer). Das Durchschnittsalter der Untersuchten lag zwischen 43,4 ± 10,4 Jahren, in der Kontrollgruppe lag es zwischen 40,8 ± 10,9 Jahren. Der Intensitätsgrad der Depression, gemessen mit Hilfe der Hamiltonskala mit 17 Punkten, lag zwischen 20 und 36 (Durchschnittswert 24 Punkte). Die Zeitdauer der Depressionsepisode betrug zwischen 6 - 37 Wochen (Durchschnitt: 13 Wochen). Der Ausgangslevel von Kortisol im Blutserum wurde 7-mal zwischen 15–17 Uhr bestimmt, dann bezeichnete man die folgenden Parameter, die den Rhythmus der Sekretion charakterisieren: den maximalen, minimalen Level, Amplitude, Durchschnittswert.

Ergebnisse: Keiner von den Parametern unterschied sich statistisch in der Gruppe mit Depression und der Gruppe der gesunden Personen. Es gab auch für diese Parameter keine statistisch bedeutende Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und den ausgesonderten Personen, dh. dem melancholischen Typ und abhängig vom Verlaufstyp, dh.mit der einzelnen Episode, affektiven uni- und bipolaren Krankheit.

Schlussfolgerungen: Die erzielten Ergebnisse bestätigen, dass in der Gruppe der Kranken am Nachmittag auch die Senkung vom Kortisollevel auftritt. Der physiologische Tagesrhythmus der Sekretion vom Hormon wird in den Nachmittagsstunden auch bei den Kranken mit Depression behalten.

Le niveau d'après-midi du cortisol des patients souffrant de la dépression

au cours des troubles affectifs

Résumé

Objectif: L'auteur vise à estimer les paramètres caractéristiques du rythme d'après-midi de la sécrétion du cortisol des patients avec la grande dépression et à les comparer avec ceux des personnes saines.

Méthode: On examine 34 patients avec la grande dépression (21 femmes et 13 hommes) dont 25 diagnostiqués aussi mélancoliques et 28 personnes saines du groupe de contrôle (18 femmes et 10 hommes). L'âge moyen: des patients – $43,4 \pm 10,4$, des personnes saines – $40,8 \pm 10,9$. L'intensité de la dépression, mesurée à l'aide de l'échelle du 17 points d'Hamilton varie de 20 à 36 points (la moyenne – 24). La durée de la dépression – 6–37 semaines (la moyenne – 13). Le niveau du cortisol est mesuré 7 fois à 15^h-17^h et puis on mesure ses paramètres caractéristiques – son niveau maximum, minimum, son amplitude et son niveau moyen.

Résultats: Les paramètres caractéristiques de la sécrétion du cortisol restent les mêmes chez les patients et chez les personnes saines. Il en est de même aussi dans le groupe de contrôle et le groupe des mélancoliques ainsi que dans le groupe de patients avec le single épisode et dans le groupes de patients avec la maladie affective uni – et bipolaire.

Conclusions: Les résultats obtenus attestent que le niveau d'après-midi du cortisol des patients diminue. Le rythme journalier garde le même niveau aussi pendant l'après-midi chez les patients dépressifs.

Piśmiennictwo

1. Twardowska K, Rybakowski J. *Oś limbiczno-podwzgórzowo-nadnerczowa w depresji (przegląd piśmiennictwa)*. Psychiatr. Pol. 1996; XXX, 5: 741–756.
2. Frazer A, Winokur A, red. *Biologiczne podstawy zaburzeń psychicznych*. Warszawa: PZWL; 1982.
3. Sachar EJ. *Cortisol in depressive illness. I A reevaluation of control issues and literature*. Arch. Gen. Psychiatry 1967; 17: 544–553.
4. Sachar EJ. *Cortisol in depressive illness. II. A longitudinal psychoendocrine study*. Arch. Gen. Psychiatry 1967; 17: 553–567.
5. Sachar EJ, Hellman L, Fukushima DK, Gallagher TF. *Cortisol production in depressive illness. A clinical and biochemical clarification*. Arch. Gen. Psychiatry 1970; 23: 289–298.
6. Weiler MA, Jobe TH, Nasr SJ, Pandey G, Altman EG. *4 p.m. baseline cortisol level as a predictor of DST results in depression*. J. Clin. Psychiatry 1986; 47, 2: 60–62.
7. Price LH, Charney DS, Rubin AL, Heninger GR. *Alpha 2-adrenergic receptor function in depression. The cortisol response to yohimbine*. Arch. Gen. Psychiatry 1986; 43, 9: 849–858.
8. Joyce PR, Mulder RT, Cloninger CR. *Temperament and hypercortisolemia in depression*. Am. J. Psychiatry 1994; 151, 2: 195–198.
9. Wichowicz H, Landowski J, Sowiński P. *Rytm sekrecji deksametazonu w 16 godzin po podaniu deksametazonu u chorych z dużą depresją*. Psychiatr. Pol. 1997; XXXI, 4: 471–478.
10. Sachar EJ. *Topics in psychoendocrinology*. New York: Grune and Stratton, 1975.
11. *American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorder: DSM-III-R*. Washington, DC: American Psychiatric Association Press; 1987.
12. Bilikiewicz A, Jarema M. *Zasady rozpoznawania schizofrenii i zaburzeń nastroju według DSM-III-R z uwzględnieniem zmian klasyfikacji w ICD-10*. Psychiatr. Pol. 1988; XXII, 3: 185–192.
13. Schweitzer I, Tuckwell VM, Maguire KP, Tiller JW, Harrison LC, Davies BM. *Plasma cortisol and 11-deoxycortisol activity in depressed patients and normal volunteers*. Psychoneuroendocrin. 1991; 16, 5: 375–382.
14. Stokes PE, Stoll PM, Koslow SH. *Pretreatment DST and hypothalamic – pituitary – adreno-*

- cortical function in depressed patients and comparison group; a multicentre study.* Arch. Gen. Psychiatry 1984; 41: 257–267.
15. Maes M, Maes L, Suy E. *Symptom profiles of biological markers in depression: a multivariate study.* Psychoneuroendocrinol. 1990; 15, 1: 29–37.
 16. Carroll BJ, Curtis GC, Davies BM, Mendels J, Sugerma AA. *Urinary free cortisol excretion in depression.* Psychol. Med. 1976; 6: 43–50.
 17. Amsterdam JD, Merinelli DL, Arger P, Winokur A. *Assessment of adrenal gland volume in depressed patients and healthy volunteers. A pilot study.* Psychiatry Res. 1987; 21: 189–198.
 18. Nemeroff CB, Krishnan KRR, Reed D, Leder R, Beam C, Dummick N. *Adrenal gland enlargement in major depression: a computed tomographic study.* Arch. Gen. Psychiatry 1992; 49: 384–387.
 19. Bernstein JP, Chung SY. *Dynamics of the cortisol suppression index in depression.* J. Clin. Psychiatry 1984; 45: 433–436.
 20. Bernstein JP, Chung SY, Avila KSM. *Cortisol suppression index: A new approach to interpreting the DST in depression.* J. Clin. Psychiatry 1982, 43: 476–478.

Otrzymano: 19.05.2003

Zrecenzowano: 23.07.2003

Przyjęto do druku: 8.09.2003

Adres: I Klinika Chorób Psychiczych AMG
80-952 Gdańsk, ul. Dębinki 7, bud. 25

