

mgr Ewa Laskowska

Zaburzenia funkcji poznawczych i emocjonalnych u chorych z zespołem Cushinga

**Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych
i nauk o zdrowiu**

Promotor: prof. dr hab. med. Włodzimierz Liebert

Promotor pomocniczy: dr n. med. Nadia Kruszyńska

Klinika Neurochirurgii i Neurotraumatologii

Kierownik: prof. dr hab. med. Roman Jankowski



Wydział Lekarski
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Poznań, 2021

Składam serdeczne podziękowania:

Prof. dr hab. med. Włodzimierzowi Liebertowi

Za opiekę merytoryczną i pomoc

Prof. dr hab. med. Romanowi Jankowskiemu

Za motywację i pomoc

Dr med. Nadii Kruszyńskiej

Za wszelkie rady przy redakcji niniejszej pracy

Spis treści:

1. Spis używanych skrótów	6
2. Wstęp	8
2.1 Wprowadzenie.....	8
2.2 Zespół Cushinga - charakterystyka schorzenia	10
2.2.1 Etiologia	10
2.2.2 Częstość występowania	11
2.2.3 Obraz kliniczny	11
2.2.4 Leczenie	19
2.2.5 Śmiertelność	20
2.3 Objawy neuropsychologiczne hiperkortyzolemii	20
2.3.1 Glikokortykosteroidy jako czynnik jatrogeny	20
2.3.2 Zmiany neuroanatomiczne	23
2.3.3 Zmiany neuropsychiczne	27
2.3.4 Zmiany kognitywne	29
2.3.5 Jakość Życia - Quality of Life (QoL)	31
2.4 Charakterystyka funkcji pamięci i sposobów jej pomiaru	32
2.5 Zaburzenia afektywne a zaburzenia pamięci	37
2.6 Stres, rola mózgu	38
3. Założenia i cele pracy	44
3.1 Założenia	44
3.2 Cele pracy	45
4. Materiał i metodyka badań	46
4.1 Materiał kliniczny	46
4.2 Metody badawcze	48
4.2.1 Obserwacja, wywiad psychologiczny, analiza dokumentacji medycznej	51

4.2.2	Inwentarz Depresji Becka BDI-II	51
4.2.3	Szpitalna Skala Lęku i Depresji HADS	52
4.2.4	Inwentarz Stanu i Cechy Lęku STAI	52
4.2.5	Kalifornijski Test Uczenia się Językowego CVLT	53
4.2.6	Niewerbalny Test Uczenia się i Pamięci DCS-II	54
4.2.7	Test Figury Złożonej Rey'a - Osterreith'a TFZ	54
4.2.8	Skala Inteligencji Wechslera dla Dorosłych WAIS-R(PL)	55
4.3	Metody analizy statystycznej	56
5.	Wyniki badań	58
5.1	Analiza danych socjodemograficznych	58
5.2	Analiza danych z obserwacji i wywiadu	60
5.3	Analiza danych uzyskanych z badań psychologicznych	63
5.3.1	Inwentarz Depresji Becka BDI-II	63
5.3.2	Szpitalna Skala Lęku i Depresji HADS	66
5.3.3	Inwentarz Stanu i Cechy Lęku STAI	68
5.3.4	Kalifornijski Test Uczenia się Językowego CVLT	69
5.3.5	Test Figury Złożonej Rey'a - Osterreith'a TFZ	77
5.3.6	Niewerbalny Test Uczenia się i Pamięci DCS-II	79
5.3.7	Skala Inteligencji Wechslera dla Dorosłych WAIS-R(PL)	81
5.3.8	Korelacje między testami	83
6.	Czynniki wpływające na zaburzenia poznawcze i emocjonalne	84
6.1	Długości trwania objawów hiperkortyzolemii	84
6.2	Poziom kortyzolu wydalanego w dobowej zbiórce moczu.....	85
6.3	Depresja	86
7.	Podsumowanie wyników	89
8.	Dyskusja	91
9.	Wnioski	112
10.	Streszczenie	113

11. Abstract	115
12. Piśmiennictwo	117
13. Spis rycin	131
14. Spis tabel	133
15. Załączniki	135

1. Spis używanych skrótów

ACTH - hormon adrenokortykotropowy

BDI-II - Inwentarz Depresji Becka - wydanie drugie (ang. Beck Depression Inventory - Second Edition)

CUN - centralny układ nerwowy

ChAD - choroba afektywna dwubiegunowa

CRH - hormon uwalniający kortykotropinę

CVLT - Kalifornijski Test Ucznienia się Jezykowego (ang. California Verbal Learning Test)

DUM - Diagnozowanie Uszkodzeń Mózgu

DCS-II - Niewerbalny Test Ucznienia się i Pamięci (niem. Diagnosticum für Cerebralschädigung-II)

DZM - dobowy zbiórka moczu

EF - funkcje wykonawcze (ang. executive functions)

GKS - glikokortykosteroidy

GR - receptory glikokortykoidowe (ang. glucocorticoid receptor)

LTM - pamięć długotrwała (ang. long-term memory)

HADS - Szpitalna Skala Lęku i Depresji (ang. Hospital Anxiety and Depression Scale)

HRQoL - jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (ang. health - related quality of life)

HPA - oś podwzgórze - przysadka - nadnercza (ang. hypothalamus - pituitarygland - adrenalgland)

MKS - mineralokortykosteroidy

MR - receptory mineralokortykoidowe (ang. mineralcorticoid receptor)

MetS - zespół metaboliczny (ang. metabolic syndrome)

MRI - rezonans magnetyczny (ang. magnetic resonance imaging)

NT – nadciśnienie tętnicze

PFC - kora przedczołowa (ang. prefrontal cortex)

PTSD - zespół stresu pourazowego (ang. post-traumatic stress disorder)

RAA - układ renina - angiotensyna - aldosteron

REM - faza snu (ang. rapid eye movement)

SSRI - selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (ang. selective serotonin reuptake inhibitors)

STAI - Inwentarz Stanu i Cechy Lęku (ang. State Trait Anxiety Inventory)

STM - pamięć krótkotrwała (ang. short-term memory)

TFZ - Test Figury Złożonej Rey'a - Osterrieth'a

WAIS-R(PL) - Skala Inteligencji Wechslera dla Dorosłych - wersja zrewidowana (ang. Wechsler Adult Intelligence Scale - Revised)

QoL - jakość życia (ang. quality of life)

ZC - zespół Cushinga

2. Wstęp

2.1 Wprowadzenie

Choroba somatyczna stanowić może dla każdego pacjenta wyzwanie. Nasilenie jej objawów, wpływ na jakość życia oraz rokowania decydują o tym, jakie zasoby psychologiczne chorego zostaną uruchomione. Ponadto pacjenci różnią się między sobą konstrukcją psychiczną, przebytymi doświadczeniami oraz pulą mechanizmów zaradczych, co oznacza, że każdy może tę samą chorobę przechodzić odmiennie i dla każdego może ona być czynnikiem stresowym o różnej wartości. Zespół Cushinga (ZC) jest w kontekście zagadnienia stresu szczególną jednostką chorobową. Istotne znaczenie mają w nim bowiem te same mechanizmy hormonalne. Kortyzol będąc głównym mediatorem reakcji stresowej, w długotrwałym stresie wywołać może podobne skutki somatyczne co hiperkortyzolemia w ZC. Ma także równie niekorzystne działanie na stan psychiczny jak ZC ze względu na pleiotropowe działanie glikokortykosteroidów na centralny układ nerwowy [1, 2, 3].

Pacjenci z ZC zmagają się z licznymi objawami somatycznymi stanowiącymi obraz choroby [1, 4]. Spora ich część jest dla chorego fizycznie odczuwalna, a niekiedy bezpośrednio widoczna. Wśród objawów choroby są też i takie, których nie sposób dostrzec gołym okiem. Rzadko są wymieniane jako wiodące, czasami uznawane za mniej istotne, gdyż z pozoru nie stanowią bezpośredniego zagrożenia dla życia pacjenta. Mają jednak ogromny wpływ na jakość życia chorego i poczucie dobrostanu [5]. Mowa o objawach neuropsychologicznych w postaci zaburzeń sfery emocjonalnej i poznawczej. Na te objawy psychopatologiczne zwrócił uwagę już Harvey Cushing w 1932 roku [6]. Badacze tematu wiedzą na temat specyfiki tych zaburzeń coraz więcej, jednak świadomość tego zagadnienia wśród lekarzy specjalistów zajmujących się diagnozą i leczeniem zespołu Cushinga jest nadal niewystarczająca [7]. Może to być wynikiem skupienia się na skutkach hiperkortyzolemii stanowiących bezpośrednie zagrożenie dla zdrowia i życia. Tymczasem równowaga emocjonalna oraz kondycja poznawcza są warunkiem dobrego samopoczucia ogólnego. Stan psychiczny rzutuje na codzienne funkcjonowanie, ale także na postawę chorego w stosunku do leczenia i motywację do działań ukierunkowanych na zdrowienie.

ZC jest typowym przykładem endokrynopatii, która wywołuje poważne konsekwencje w sferze funkcjonowania psychicznego [8, 9,10]. Zespół psychoendokrynnny obejmuje w tym schorzeniu zarówno deficyty poznawcze, jak i zaburzenia emocjonalne, w tym poważne ryzyko tendencji samobójczych [8]. Ryzyko to wynosi w tej grupie chorych nawet do 5%, co pokazuje konieczność zwrócenia bacznej uwagi na stan psychiczny pacjentów z ZC [3,11].

Mając na uwadze powagę i ciężar tych objawów ważnym wydaje się zapewnienie monitorowania stanu psychicznego i holistycznego, interdyscyplinarnego leczenia na każdym etapie choroby. Ma to szczególne znaczenie zwłaszcza w kontekście doniesień, że zmiany neuropsychologiczne mogą się utrzymywać nawet w remisji, po ustąpieniu hiperkortyzolemii [1, 2, 3, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21], nawet jeśli zmiany objętości mózgu są odwracalne [22].

Współczesna wiedza medyczna zmusza nas więc do zwrócenia uwagi na psychospołeczne aspekty chorób endokrynologicznych. Towarzyszą im bowiem nierzadko zaburzenia neuropsychologiczne, które w zależności od biologicznych i psychologicznych czynników nadają doświadczeniu choroby indywidualny kształt [24].

Neuropsychologia zajmuje się badaniem związku między mózgiem i zachowaniem [25]. Tej właśnie dziedziny dotyczyć będzie ta praca. Podążając tropem prekursorów psychoendokrynologii, psychiatrów: Paula-Marie Laignel-Lavastine, Zygmunta Freuda i Manfreda Bleurera [8], podjęto się w tym opracowaniu zagadnienia z pogranicza endokrynologii, psychiatrii i neuropsychologii. Przedmiotem niniejszej pracy będzie określenie charakteru zaburzeń funkcji emocjonalnych i poznawczych u pacjentów z hiperkortyzolemią w przebiegu endogennej choroby Cushinga wynikającego z obecności gruczolaka przysadki lub nadnercza. Praca poszukuje odpowiedzi na pytania m.in. jaki jest profil zaburzeń neuropsychologicznych pacjentów z zespołem Cushinga, jakie ogniska procesów kognitywnych są zaburzone, jakie zaburzenia neuropsychiatryczne demonstrują ci chorzy oraz czy jest jakiś czynnik, który chroni pacjentów z hiperkortyzolemią przed wystąpieniem zaburzeń afektywnych. Zbadano szczegółowo procesy zapamiętywania słuchowego i wzrokowego chorych z hiperkortyzolemią, ich sprawność intelektualną oraz stopień obniżenia nastroju i poziom lęku.

2.2 Zespół Cushinga - charakterystyka schorzenia

2.2.1 Etiologia

Choroba zawdzięcza swą nazwę urodzonemu w 1869 roku amerykańskiemu lekarzowi Harvey'owi Cushingowi, który w 1912 roku opisał zmiany somatyczne i zaburzenia metaboliczne współwystępujące z gruczolakiem przedniego płata przysadki. Sekrecja dużych ilości hormonu adrenokortykotropowego prowadzi wówczas do nadmiernej aktywności kory nadnerczy, a w konsekwencji do hiperkortyzolemii [4].

Ze względu na etiopatogenezę wyróżniamy egzogeny i endogeny zespół Cushinga. Postacią najczęstszą jest egzogeny, jatrogeny ZC rozwijający się w trakcie przewlekłej sterydoterapii, w leczeniu chorób dermatologicznych, hematologicznych, reumatologicznych lub nefrologicznych [7, 26, 27, 28]. Endokrynopatia może rozwijać się niezależnie od drogi podania glikokortykosteroidów (najczęściej doustnie, ale także pod postacią leków wziewnych czy miejscowych lub iniekcji) [29]. Postać endogenna może być zależna od wydzielanego przez przysadkę hormonu adrenokortykotropowego (80-85%), bądź niezależna od niego (15-20%) [29]. Najczęstszą endogenną przyczyną zespołu Cushinga jest choroba Cushinga. W 90% odpowiada za nią guz przysadki produkujący nadmierne ilości ACTH. Nadmierna sekrecja hormonu adrenokortykotropowego skutkuje przerostem warstwy pasmowatej i siatkowatej kory nadnerczy oraz - za pośrednictwem kortyzolu - daje efekt charakterystycznych objawów. W większości guzy te nie przekraczają 5-6 mm i nazywamy je mikrogruczolakami [4]. Niektóre mikrogruczolaki są tak niewielkie, że nawet w badaniu MRI są niewidoczne. Dotyczy to około 50% mikrogruczolaków [30, 31]. Pozostałe postaci zależnego od ACTH zespołu Cushinga wiążą się z ekotopowym wydzielaniem ACTH przez guz o lokalizacji pozaprzysadkowej, bądź z ekotopowym wydzielaniem CRH [4, 32]. W 10 do 15 procentach przypadków produkcja hormonu stymulującego odbywa się więc w innych niż przysadka częściach ciała. Połowa spowodowana jest rakiem drobnokomórkowym płuca oraz rakowiakami, zwykle oskrzeli lub grasicy zdolnymi do produkcji ACTH, rzadziej guzami wysp trzustkowych, rakiem rdzeniastym tarczycy, guzem chromochłonnym, bardzo rzadko komórkami raka prostaty, piersi, jajnika, pęcherzyka żółciowego i okrężnicy [33, 34].

Do postaci endogennej hiperkortyzolemii niezależnej od ACTH (pierwotna nadczynność nadnerczy) zalicza się autonomiczne guzy kory nadnerczy (gruczolaki, raki), oraz rzadziej aktywującą mutację receptora melanokortynowego MC2. Najczęściej mamy do czynienia z jednostronnymi guzami nadnerczy, z czego większość to łagodne gruczolaki. Około jeden procent endogennej hiperkortyzolemii jest następstwem choroby nadnerczy pod postacią mikro - lub makroguzkowego przerostu nadnerczy [33].

Istnieją też przypadki hiperkortyzolemii czynnościowej (pseudozespół Cushinga) towarzyszące otyłości, depresji, zaburzeniom lękowym, zaburzeniom odżywiania, alkoholizmowi, czy niektórym chorobom przewlekłym lub rozwijają się w wyniku negatywnego wpływu neuroleptyków [35, 36].

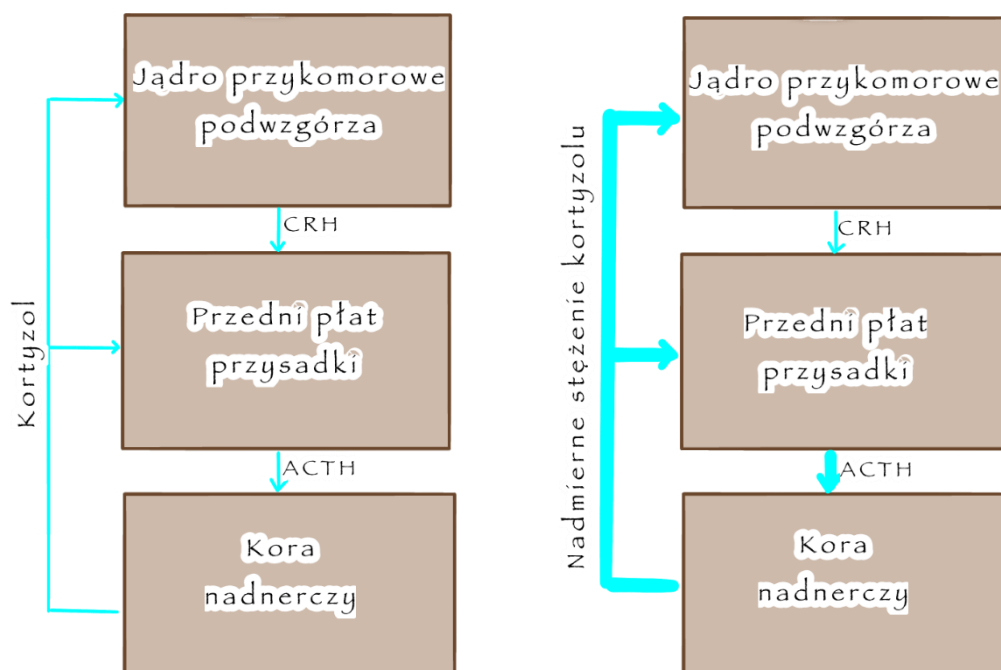
W dalszej części pracy skupiono się na ZC u pacjentów z gruczolakami przysadki lub gruczolakami kory nadnerczy, gdyż tej grupy chorych dotyczy temat badań.

2.2.2 Częstość występowania

Rocznie zespół Cushinga rozpoznaje się u około 0,7-2,4 miliona ludzi [29, 37]. Kobiety chorują kilkakrotnie razy częściej [4]. Przewaga płci dotyczy zwłaszcza pacjentów z gruczolakami przysadki i nadnerczy. Kobiety stanowią zdecydowaną większość w grupie tych chorych [33]. Średni wiek zachorowania to 41 lat [38]. Częstość występowania zespołu Cushinga z powodu gruczolaka nadnerczy wynosi około 0,6 przypadków na milion [33].

2.2.3 Obraz kliniczny

Przyczyną wystąpienia objawów choroby jest hiperkortyzolemia, która prowadzi do zachwiania homeostazy organizmu. Na rycinie 1, po stronie lewej zobrazowano prawidłowo działającą oś HPA u osób zdrowych. Po stronie prawej widoczna jest zaburzona homeostaza w chorobie Cushinga. Nadmierna produkcja ACTH i stymulacja kory nadnerczy prowadzi do syntezy i wydalenia dużej ilości glikokortykoidów, w tym kortyzolu.



Rycina 1. Zależność struktur podwzgórza, przysadki i nadnerczy (homeostaza u zdrowego człowieka vs zaburzona homeostaza w chorobie Cushinga. *Opracowanie własne.*

W przypadku ACTH-zależnego ZC do głównych nieprawidłowości hormonalnych zalicza się nadmierne wydzielanie ACTH przez przedni płat przysadki, hiperkortyzolemię, brak zachowanego dobowego rytmu wydzielania kortyzolu, brak odpowiedzi ACTH i kortyzolu na stres oraz nieprawidłowe ujemne sprzężenie zwrotne wywierane przez glikokortykosteroidy na ACTH. W przypadku endogennego ZC niezależnego od ACTH przyczyna hiperkortyzolemii tkwi w samych nadnerczach [36].

Rozpoznanie choroby jest zwykle opóźnione o 2–3 lata w stosunku do czasu wystąpienia pierwszych objawów [30]. Średni czas do rozpoznania u pacjentów z ZC wynosił 34 miesiące [39]. Poszukując przyczyny swoich dolegliwości chorzy konsultują się z wieloma specjalistami. Tak więc ginekolodzy mogą diagnozować i leczyć pacjentów z powodu nieprawidłowości miesiączkowania, niepłodności i nadmiernego owłosienia; psychiatrzy z powodu depresji, lęków i prób samobójczych; neurologi z powodu bólów głowy, czy osłabienia mięśni; kardiolodzy z powodu chorób serca i nadciśnienia; dermatolodzy

z powodu zmian skórnych; ortopedzi z powodu złamań kości. Z pewnością wielu chorych odwiedzi też reumatologów, diabetologów, internistów, lekarzy chorób zakaźnych, czy seksuologów. Tylko holistyczne, interdyscyplinarne spojrzenie na konfigurację objawów może pozwolić na postawienie właściwej diagnozy [35]. Obliczono, że pacjenci z ZC zanim uzyskają ostateczną diagnozę spotkają się z 1-30 specjalistami (średnia 4,6) [40]. Niestety, jest to ujemnie skorelowane z poczuciem jakości życia uzależnionej od stanu zdrowia (HRQoL). Im więcej lekarzy pośredniczyło w stawieniu ostatecznej diagnozy, tym niższe poczucie jakości życia odczuwają później ci chorzy [41].

Nie ma jednej typowej reprezentacji objawów w ZC. Mogą one występować w różnych konfiguracjach i z różnym natężeniem danej cechy. Zależą od czasu trwania hiperkortyzolemii, a także od indywidualnej odpowiedzi organizmu pacjenta na nadmiar kortyzolu [28]. Wśród najbardziej charakterystycznych objawów wymienić można:

Otyłość

Prawie wszyscy pacjenci z ZC mają nadwagę lub otyłość [42]. Jest to jeden z pierwszych zauważalnych objawów klinicznych choroby. Patomechanizm powstawania otyłości w ZC jest skutkiem szerokiego działania GKS na tkankę tłuszczową i metabolizm ustroju. Glikokortykosteroidy stymulują apetyt. Ponadto ma miejsce specyficzna dystrybucja tkanki tłuszczowej, gromadzenie jej na tułowie w okolicach brzucha, w obszarach nadobojczykowych, na karku (bawoli kark) i twarzy (księżycowata twarz). Pociąga to za sobą liczne konsekwencje metaboliczne (np. otyłość brzuszna jest ściśle powiązana z rozwojem oporności na insulinę) [43]. Ponieważ w ZC zachodzi jednoczesna utrata masy mięśniowej, wartości przyrostu wagi nie zawsze muszą być znaczące.

Oslabienie siły mięśniowej

Na skutek katabolicznego działania GKS następuje stopniowy zanik masy mięśniowej i zmniejszenie siły mięśni proksymalnych [44]. Kończyny stają się szczupłe, co kontrastuje z resztą ciała, która ma tendencję do gromadzenia tkanki tłuszczowej. Zaburzona statyka ciała sprzyja częstszemu występowaniu upadków i złamań. Pacjenci tracą siły i są bardzo podatni na zmęczenie nieadekwatnie do podjętego wysiłku. Rozwijająca się miopatia powstaje jako

następstwo degradacji białek włókien mięśniowych. W tkankach obwodowych, w tym również mięśniowej, dochodzi do zmniejszenia zużycia glukozy [43].

Zmiany skórne

Wskutek zahamowania funkcji fibroblastów, utraty kolagenu i tkanki łącznej, nasilonego katabolizmu białek i zmniejszenia warstwy rogowej naskórka pojawia się ścieńczenie skóry. Skóra nabiera atroficznego wyglądu, staje się wiotka i cienka. Na skutek pęknięcia włókien sprężystych pojawiają się na niej charakterystyczne czerwono-fioletowe rozstępy (*striae rubra*), zwłaszcza w okolicach brzucha, ud, pośladków, piersi i ramion. Rozstępy występują częściej u młodszych pacjentów [44]. Na twarzy widoczne są poszerzone drobne naczynia krwionośne, teleangiektazje oraz zaczerwienienie policzków. Zanik tkanki podporowej w ścianie naczyń krwionośnych prowadzi do powstania wybroczyn i plam soczewicowatych. Nawet po niewielkich urazach pojawiają się siniaki, a po iniekcjach występują rozległe wylewy podskórne [43].

Podwyższony poziom androgenów nadnerczowych - wskutek zwiększonej produkcji ACTH lub autonomicznej nadczynności hormonalnej kory nadnerczy - prowadzi do rozwoju zmian trądzikowych oraz łojotoku. U kobiet pojawić się może łysienie androgenowe i hirsutyzm, najczęściej obejmujący twarz (w okolicy podbródka, wargi górnej i bocznych powierzchni policzków), rzadziej brzuch, klatkę piersiową i górną część ud. Chorzy narażeni są także na powierzchowne grzybice skórne i mają tendencje do gorszego gojenia się ran [43].

Pacjenci z ZC często mają objawy skórnej skazy krwotocznej, która wydaje się mieć charakter naczyniowy i jest związana z niekorzystnym wpływem GKS na ścianę naczyń krwionośnych [43].

Nadciśnienie tętnicze (NT)

Dotyczy ponad 70% chorych z ZC [42]. Ma charakter wtórny w stosunku do zaburzeń hormonalnych i jest następstwem nadmiaru kortykoidów nadnerczowych. Patologiczne stężenie kortyzolu prowadzi do zaburzenia równowagi wielu czynników wpływających na regulację ciśnienia tętniczego, m.in. współczulnego układu nerwowego, układu RAA. Kortyzol wywołuje nadciśnienie poprzez aktywację receptora mineralokortykoidowego (MR)

występującego w kanalikach dalszych nerek, przez co dochodzi do efektu hipertensyjnego [43].

Upośledzony metabolizm glukozy, cukrzyca

Zaburzenia metabolizmu glukozy występują u 21-60% chorych z ZC, a cukrzyca u 20-47% [28, 42]. Nadmiar GKS stymuluje ekspresję ważnych enzymów zaangażowanych w proces glukoneogenezy, indukuje także hamowanie wrażliwości na insulinę, zarówno w wątrobie i mięśniach szkieletowych, które stanowią najważniejsze miejsca odpowiedzialne za metabolizm glukozy. Ponadto specyficzny rozkład tkanki tłuszczowej w ciele, z przewagą trzewnej tkanki tłuszczowej, przyczynia się do insulinooporności i rozwoju zespołu metabolicznego, który uczestniczy w występowaniu i utrzymywaniu upośledzenia tolerancji glukozy [45].

Podwyższony poziom trójglicerydów

Dotyczy 20% pacjentów [42]. Ze względu na charakterystyczną konfigurację objawów możemy mówić o występowaniu zespołu metabolicznego (MetS) u chorych z ZC, czyli współwystępujących czynników ryzyka w postaci otyłości brzusznej, podwyższonego stężenia glukozy na czczo, nadciśnienia, hipertrójglicydemii i niskiego poziomu cholesterolu HDL [45]. Chanson nazywa nawet ZC archetypem MetS, występuje bowiem u dwóch trzecich chorujących na ZC [42].

Zmiany sercowo-naczyniowe

Miażdżyc naczyń, zaburzenia rytmu serca, zmiany strukturalne w obrębie mięśnia sercowego zwiększają istotnie ryzyko zawału serca, niewydolności krążenia, a w rezultacie także ryzyko śmierci. Prawdopodobieństwo choroby zakrzepowo-zatorowej rośnie dziesięciokrotnie [45].

Zaburzenia czynności gonad

Hiperkortyzolemia hamuje wydzielanie gonadotropin. U kobiet zahamowanie produkcji estrogenów i progestagenów przez jajniki skutkuje brakiem owulacji i miesiączki. Dodatkowo androgeny, których wydzielanie towarzyszy hiperkortyzolemii, potęgują problemy z zajściem w ciążę, indukują zmiany trądzikowe i hirsutyzm. U mężczyzn

dochodzi do zmniejszenia wydzielania testosteronu, co objawia się zaburzeniami funkcji seksualnych, osłabienia potencji i libido [4].

Utrata gęstości kości

Mechanizm działania GKS na kości oraz gospodarkę wapniowo-fosforanową jest złożony [43]. Osteopenia lub osteoporoza są konsekwencją bezpośredniego wpływu kortyzolu na komórki kostne, a także skutkiem zjawisk pośrednich takich, jak zaburzenia pracy gonad, wtórna nadczynność przysadki, niedobór GH, czy zmniejszone obciążenie kości z powodu miopatii [46]. W przebiegu zaawansowanej osteoporozy, głównie kości łonowych, kulszowych, trzonów kręgów i żeber pojawiają się bóle kostne, jako objawy patologicznych złamań. Kości tracą mechaniczną odporność na skutek postępujących uszkodzeń mikroarchitektoniki i remineralizacji. Zaburzenia metabolizmu komórek tkanki kostnej prowadzą do osteoporozy sterydowej [43].

Podatność na infekcje

GKS zmieniają odpowiedź komórkową na infekcje. Mechanizmy leżące u podstaw zmian immunologicznych są związane z wpływem wywieranym przez kortyzol m.in. na limfocyty, monocyty, makrofagi i limfocyty T. Bezpośrednim skutkiem immunosupresji wywołanej hiperkortyzolemią jest predyspozycja do infekcji wirusowych, bakteryjnych, pasożytniczych i grzybiczych. Upośledzenie funkcji odpornościowej prowadzi do zwiększonej podatności na choroby zakaźne [45, 47].

Bóle i zawroty głowy

Dolegliwości bólowe związane mogą być z nadciśnieniem tętniczym [4], a także z obecnością guza przysadki w przypadku choroby Cushinga.

Zaburzenia snu

W wyniku upośledzenia regulacji snu i czuwania dochodzi do nasilonych zaburzeń ilościowych i jakościowych snu. Pacjenci z ZC cierpią na bezsenność lub przebudzenia we wczesnych godzinach porannych, bezdech senny oraz skrócenie fazy REM i latencji REM [8, 43]. Szacuje się, że problem ten dotyczy 50% pacjentów z ZC [1]. Wpływ na pogorszenie snu ma także wzrost masy ciała i otyłość [28].

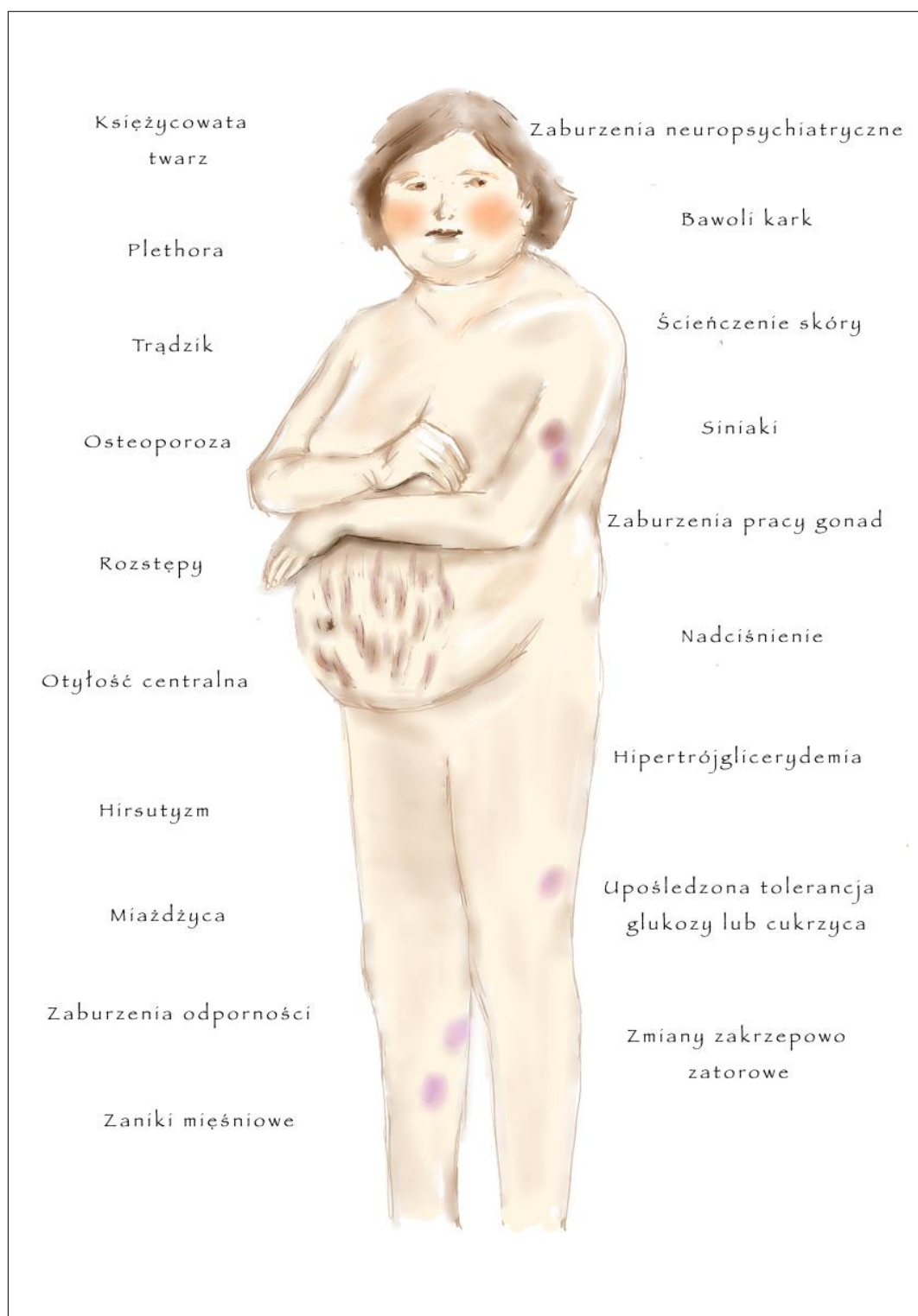
Zaburzenia neuropsychologiczne

Zaburzenia psychiczne, w tym najczęściej występujące zaburzenia nastroju, są w przebiegu zespołu Cushinga efektem zarówno neurotoksycznego działania glikokortykosteroidów na mózg, jak i psychologicznej odpowiedzi organizmu na utratę zdrowia i obniżenie jakości życia [5, 48]. Mimo różnych patomechanizmów uruchamiających nadmierną produkcję kortyzolu, neuropsychologiczne skutki jego działania są dla organizmu podobne [8, 18]. Z uwagi na szczególną rolę tych zaburzeń poświęcono im osobny podrozdział w tej pracy.

Charakterystyczne objawy zespołu Cushina przedstawiają ryciny 2 i 3.



Rycina 2. Pacjenci z gruczolakami przysadki i chorobą Cushinga. Fot. prof. W. Liebert.



Rycina 3. Charakterystyczne objawy zespołu Cushinga. *Opracowanie własne.*

2.2.4 Leczenie

Leczenie zespołu Cushinga ukierunkowane jest na obniżenie poziomu kortyzolu, który w nadmiarze jest przyczyną wszystkich dolegliwości oraz istotnie zwiększa ryzyko śmiertelności, głównie z powodów sercowo-naczyniowych. Obejmuje również normalizację chorób współistniejących, np. nadciśnienia czy cukrzycy. W celu uzyskania optymalnego poziomu kortyzolu podejmuje się przede wszystkim resekcje chirurgiczne zmiany przyczynowej (jeśli przyczyną jest guz), farmakologiczne, radioterapeutyczne i radiochirurgiczne, stosując podejście bardzo indywidualne [46].

W przypadku gruczolaków przysadki wywołujących ACTH-zależny ZC, mikroskopowa lub endoskopowa przezklinowa resekcja wykonana przez doświadczonego neurochirurga jest kluczową metodą postępowania [45, 49, 50]. Zabieg ten daje 69-90% szans na wyleczenie. Istnieje jednak 9-30% ryzyka nawrotu choroby. W leczeniu resztkowych i nawracających gruczolaków naprzeciw wychodzi radiochirurgia [37]. Zespół Cushinga niezależny od ACTH jest zwykle leczony poprzez zabieg jednostronnej adenalektomii, czyli usunięcia nadnercza, w którym zlokalizowany jest guz [45].

Leczenie farmakologiczne (inhibitory steroidogenezy, leki obniżające poziom hormonów adrenokortykotropowych lub antagoniści receptora glikokortykoidowego) jest obiecujące, ale nie osiąga skuteczności porównywalnej do resekcji i obciążone jest wieloma skutkami ubocznymi [29, 51, 52]. Ponadto w Polsce występuje obecnie trudność z dostępnością do leków (metyrapon, mifepriston, ketokonazol) z powodu braku refundacji.

Rozwiązaniem ostatecznym, gdy inne terapie nie przyniosły skutku jest jednostronna adenalektomia w przypadku gruczolaków nadnercza lub dwustronna, mająca na celu natychmiastowe zahamowanie produkcji kortyzolu [38, 47, 51].

Jako uzupełnienie leczenia operacyjnego i farmakologicznego należy podjąć interwencje behawioralne i społeczne, takie jak aktywność fizyczną i wsparcie społeczne. Pozwoli to złagodzić skutki obciążenia hormonami stresu [53]. Wsparcie społeczne ma istotną rolę zarówno w czasie choroby, jak i w czasie powrotu do zdrowia, który w przypadku ZC bywa, że zajmuje dużo czasu [24].

2.2.5 Śmiertelność

Zespół Cushinga jest związany ze zwiększonym ryzykiem śmiertelności, zwłaszcza u pacjentów, u których choroba nawraca lub hiperkortyzolemia utrzymuje się [33, 54]. Do wzrostu ryzyka śmiertelności przyczyniają się choroby sercowo-naczyniowe (miażdżycza naczyń, nadciśnienie tętnicze, zakrzepica, niewydolność serca), zespół metaboliczny (otyłość centralna, upośledzenie metabolizmu glukozy, dyslipidemia, insulinooporność), podatność na infekcje, zaburzenia neuropsychiatryczne [11, 28, 45, 47, 54, 55].

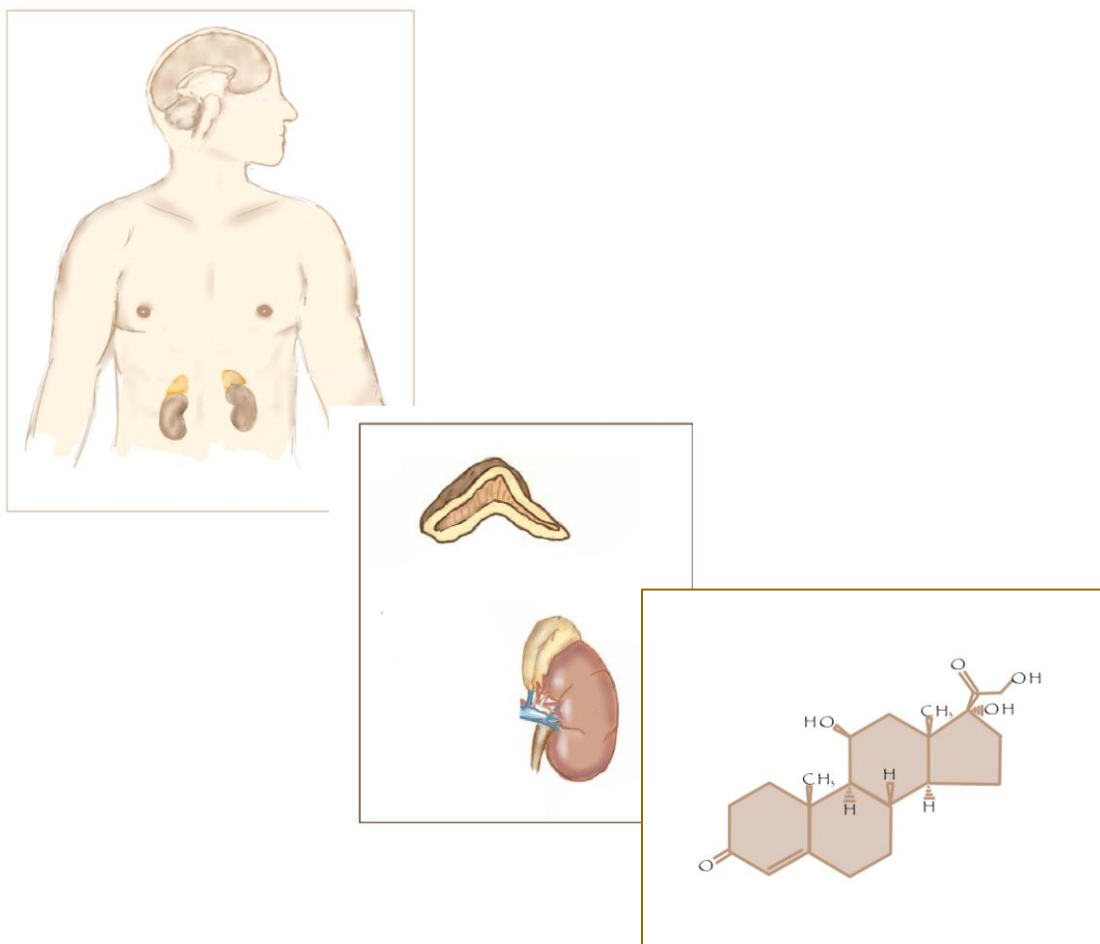
Szacuje się, że ryzyko śmierci osób z chorobą Cushinga jest 4-krotnie wyższe niż w populacji ogólnej, a połowa nieleczonych chorych umiera w ciągu 5 lat z powodu powikłań hiperkortyzolemią [4]. W fazie remisji ryzyko zgonu u pacjentów pozostaje nadal podwyższone, gdyż jest dwukrotnie większe. Oznacza to, że niekorzystny wpływ hiperkortyzolemi u pacjentów z ZC wydaje się przewlekły i nie w pełni odwracalny [11, 29]. Sprawna, trafna i szybka diagnoza oraz monitorowanie chorób współistniejących mają kluczowe znaczenie dla zmniejszenia ryzyka śmiertelności [33, 55].

2.3 Objawy neuropsychologiczne hiperkortyzolemi

2.3.1 Glikokortykoidy jako czynnik jatrogeny

Glikokortykosteroidy (GKS) to substancje wydzielane przez korę nadnerczy – głównie jej warstwę pasmową (zona fasciculata), w sytuacjach szeroko pojętego „stresu” (ryc. 4). Głównymi przedstawicielami GKS są kortyzol i kortykosteron, pochodne cholesterolu [4]. Dominującym glikokortykoidem u człowieka jest kortyzol, wydzielany w rytmie okołodobowym i pulsacyjnym, zgodnie z biologicznym zegarem, za co odpowiedzialne są jądra podwzgórza (suprachiasmatic nuclei) oraz kora nadnerczy [56].

GKS wpływają na metabolizm węglowodanów, białek i tłuszczów, na gospodarkę wodno-mineralną, układ sercowo-naczyniowy, metabolizm kości oraz funkcje układu immunologicznego. Mają także wpływ na przekąźnictwo neuronalne w centralnym układzie nerwowym (CUN) - modyfikując percepcję bólową, pobieranie pokarmu, temperaturę ciała, motywację zachowań i nastrój [43].



Rycina 4. Częsteczka kortyzolu wydzielana przez warstwę pasmową kory nadnerczy. *Opracowanie własne.*

Glikokortykoidy są niezbędne do skutecznej odpowiedzi na stres, ale tylko homeostatyczne ich stężenie warunkuje optymalne funkcjonowanie psychiczne [57]. Strategiczne dla funkcjonowania emocjonalnego są powiązane ze sobą i odbierające bodźce z innych rejonów mózgu struktury układu limbicznego z korą czołową okolic oczodołowych i ciałem migdałowatym na czele. Dla procesów pamięci kluczowe zaś są okolice limbiczne skupione wokół hipokampa, tylnej kory obręczy, sklepienia i ciał suteczkowatych [58]. Receptory GKS występują w całym mózgu, zarówno w rejonach korowych jak i podkorowych, co czyni mózg podatnym na nadmierną ekspozycję GKS, tak jak ma to miejsce w zespole Cushinga [59]. Wzmoczona sekrecja glikokortykosteroidów za pośrednictwem receptorów w hipokampie, korze przedrukowej i ciele migdałowatym

naraża te okolice na toksyczne stężenia kortyzolu i może prowadzić do upośledzenia uczenia się i zapamiętywania, a także dysregulacji emocjonalnej [1, 53, 60, 61, 62, 63, 64, 65]. Tłumaczy to występowanie zaburzeń emocjonalnych i poznawczych występujących w przebiegu zespołu Cushinga.

Receptory mineralokortykoidowe i glikokortykoidowe (MR i GR) nieco odmiennie modulują działanie kortyzolu na ludzką pamięć. MR występujące głównie w układzie limbicznym, zwłaszcza w hipokampie, zaangażowane są w reaktywność behawioralną na bodźce płynące ze środowiska. GR natomiast obecne we wszystkich wyżej wymienionych okolicach, a ponadto także w korze przedczołowej mają swój udział w konsolidacji śladów pamięciowych uzyskiwanych informacji [64].

Jatrogeny wpływ GKS na organizm ma złożony charakter. Po pierwsze odpowiedzialne za atrofię mózgu są zmiany metabolizmu glukozy. Zmniejszenie wchłaniania glukozy obserwowane jest w mózgu wszystkich pacjentów z ZC. Po drugie wzrost ilości pobudzających aminokwasów, odpowiadający za toksyczne działanie na neurony (uszkodzenie komórek - atrofia dendrytów, zwłaszcza w hipokampie). Po trzecie zahamowanie mechanizmów uczenia się i zapamiętywania z powodu zmniejszenia syntezy czynników neurotroficznych. Po czwarte wreszcie zahamowanie neurogenezy w zakręcie zębatym, co powoduje utratę objętości hipokampa [66].

Spectrum nieprawidłowości obserwowane jest zarówno u pacjentów z endogenną hiperkortyzolemią jak i u tych, którym podawano GKS, co zdecydowanie sugeruje przyczynową rolę nadmiaru kortykosteroidów w inicjacji i utrzymywaniu się psychopatologii [2, 67].

Następstwa nadmiaru kortyzolu obserwowano także u zdrowych osób, którym krótkotrwale podawano steroidy. W zakresie nastroju pojawiła się u tych osób dysforia, a w sferze poznawczej badania ujawniły pogorszenie parametrów pamięci, rozumowania przestrzennego oraz wzrost liczby błędów podczas wykonywania operacji umysłowych [57]. Warto jednak podkreślić, że zarówno niedobór jak i nadmiar glikokortykosteroidów, jest niekorzystny dla funkcji mnesticznych. Działanie kortykoidów na proces poznawczy może być więc zarówno negatywne jak i pozytywne [64]. Podawanie GKS

w zależności od czasu, dawki, płci i wieku może mieć wzmacniające bądź osłabiające działanie na procesy konsolidacji śladów pamięciowych [53, 68]. Wnioski z badań nad funkcjami poznawczymi i emocjonalnymi po egzogennym podaniu glikokortykosteroidów pozwalają czynić pewne analogie do sytuacji pacjentów z zespołem Cushinga, ale należy wziąć pod uwagę, że są to jednak sytuacje pod wieloma względami różne.

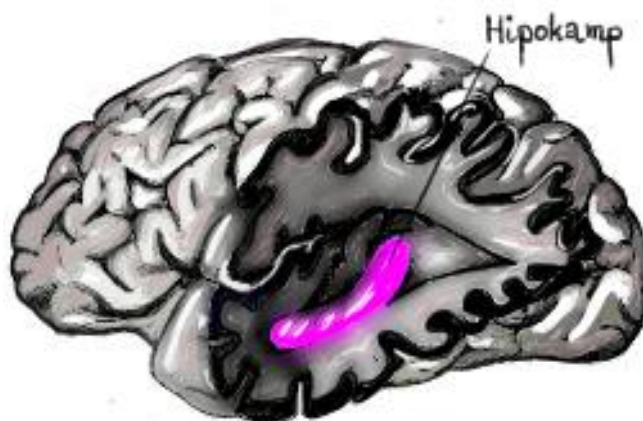
Podsumowując - przewlekła nadprodukcja kortyzolu ma wpływ na struktury mózgu, a w konsekwencji także na sferę poznawczą i emocjonalną [12, 61, 69, 70]. Sugeruje się, że doprowadzić może do deficytów poznawczych porównywalnych z modelem kognitywnym starzejącego się mózgu [71].

2.3.2 Zmiany neuroanatomiczne

Nadmiar GKS oddziałuje niekorzystnie na mózg na poziomach strukturalnym i funkcjonalnym [59]. Największe zagęszczenie receptorów steroidowych znajduje się w hipokampie. W warunkach zrównoważonego stresu neurony hipokampu wychwytyują kortyzol z krwi poprzez dwa rodzaje receptorów – MR i GR [68, 72, 73]. Istotną rolę pełni także - będące częścią układu limbicznego - ciało migdałowe oraz kora przedczołowa. Kora przedczołowa, hipokamp i ciało migdałowe są ze sobą połączone i wpływają na siebie nawzajem w sposób bezpośredni i pośredni [53]. Przedni hipokamp jest połączony z ciałem migdałowatym i korą oczodołowo-czołową i uważa się, że jest odpowiedzialny m.in. za regulację emocji i stresu. Tylny hipokamp jest połączony z tylną korą ciemieniową i uważa się, że odpowiedzialny za przetwarzanie poznawcze i przestrzenne [74].

Układ limbiczny jest więc powiązany z procesami poznania, emocji i regulacji stresu. Zaangażowanie tych obszarów w reakcje emocjonalne i procesy poznawcze oznacza, że przewlekła hiperekspozycja tych struktur na działanie kortyzolu może się wiązać z niekorzystnymi zmianami w zakresie funkcji psychicznych.

Hipokamp (*łac. hippocampus*), dawniej nazywany Rogiem Amona (*Cornu Ammonis*), jest parzystym elementem układu limbicznego umieszczonym w głębokich strukturach płata skroniowego w kresomózgowiu (ryc. 5).



Rycina 5. Położenie hipokampa w głębokich obszarach płata skroniowego. *Opracowanie własne.*

Po każdej stronie mózgu objętość hipokampa wynosi około 3 - 3,5 cm³. W obrębie jego struktury wyróżniamy umownie cztery części określane mianem sektorów lub podregionów CA1 - CA4 [74, 75]. Hipokamp będąc substratem anatomicznym pamięci deklaratywnej, bierze wiodący udział w procesach kodowania informacji. Dokładniej mówiąc jest odpowiedzialny za proces konsolidacji śladów pamięciowych, czyli za przekształcanie niestabilnych śladów w pamięci krótkotrwałej na bardziej stabilne ślady w pamięci długotrwałej. W ten sposób tworzą się wspomnienia i możliwe jest uczenie się nowych rzeczy. Odgrywa także rolę w przestrzennej orientacji, nawigacji i pamięci przestrzennej. Ponadto poprzez udział w negatywnym sprzężeniu zwrotnym hipokamp ma wpływ na dostrajanie osi HPA [73, 76]. Hipokamp jest strukturą niezwykle plastyczną. Na plastyczność dendrytów negatywny wpływ mają chroniczny stres, nawracająca depresja i hiperkortyzolemia, ale możliwy jest także mechanizm odwrotny. Pod wpływem treningu i silnej stymulacji (np. zadania topograficzne) dojść może do przyrostu połączeń w strukturze hipokampa. U większości dorosłych ssaków w zakręcie zębatym możliwa jest neurogeneza [77, 78]. Reorganizacja cytoszkieletu obejmuje synaptogenezę, neurogenezę i przebudowę dendrytyczną. Mediatorami tej strukturalnej przebudowy są sterydy nadnerczowe wchodzące w interakcję z czynnikami biochemicznymi z glutaminianem na czele [53]. Glutaminian jest ważnym neurotransmiterem, ale w nadmiarze wykazuje neurotoksyczność [79].

Ciało migdałowe swą nazwę zawdzięcza specyficznemu kształtowi przypominającemu migdał. Jest strukturą parzystą, częścią sieci neuronowej, która pośredniczy w wielu aspektach emocji i moduluje procesy poznawcze dzięki licznym anatomicznym projekcjom [74]. Jego jądro podstawno-boczne ma wpływ na konsolidację pamięciową, jest swoistym neuromodulatorem, choć nie miejscem przechowywania informacji [80]. Ciało migdałowe jest również kluczowym składnikiem centralnego mechanizmu stresu wpływającego na funkcjonowanie hipokampa, ponadto zawiaduje pamięcią emocji i zachowaniami związanymi z lękiem [1, 81].

Opisywane wyżej struktury mózgu mogą ulegać zmianom neurodegeneracyjnym, gdyż jak pokazują badania, kortyzol wraz z innymi hormonami steroidowymi może wywierać na nie negatywny wpływ. Wielu autorów podkreśla silną zależność zwłaszcza pomiędzy podwyższonym poziomem kortyzolu a uszkodzeniem hipokampa [1, 14, 53, 60, 65, 68, 73, 83, 84, 85, 86, 87]. Glikokortykosteroidy powodować mogą retrakcję dendrytyczną komórek hipokampa oraz hamować pobieranie i gospodarkę glukozy w jego strukturach, co zaburza metabolizm jego neuronów i jest wyraźnym dowodem neurotoksyczności kortyzolu [68, 69, 77, 79]. Nadmierne stężenia kortyzolu prowadzą do zwiększenia uwalniania kwasu glutaminowego w strukturach hipokampa oraz hamują jego wychwyt zwrotny przez neurony i komórki gleju. Prowadzi to do osiągnięcia toksycznego stężenia kwasu w szczelinie synaptycznej, co w złożonym procesie komórkowym prowadzi w konsekwencji do degradacji cytoszkieletu komórek hipokampa [43].

Także w badaniach na zwierzętach (szczury, tupaje) zaobserwowano zależność wzrostu kortyzolu pod wpływem stresu, a zanikiem dendrytów w obszarze CA3 hipokampa [53, 85, 88]. W neuronach hipokampa dochodzić też może do zmian długości i kształtu dendrytów oraz zmniejszenia ich neurogenezy w zakręcie zębatym [53, 89].

Zależności między kortykosteroidami, a ciałem migdałowatym z kolei dowiedziono w badaniach z udziałem dzieci z naturalnym niedoborem kortykosteroidów (wrodzony przerost nadnerczy). Wykazano zmniejszenie objętości ciała migdałowatego (szczególnie lewego) w porównaniu do grupy kontrolnej dzieci zdrowych [73]. W badaniach prowadzonych pośmiertnie przez Wanga nad ciałem migdałowatym uwidoczniło się występowanie dużej ilości GR zarówno w neuronach jak i astrocytach [90]. Inni autorzy

również zwracają uwagę na zmiany w ciele migdałowatym pod wpływem ekspozycji na GKS [84, 87, 91]. Przewlekły stres, traumy psychiczne i hiperkortyzolemia mogą prowadzić do behawioralnych przejawów wzmożonej emocjonalności, co jest skutkiem zmian neuroplastycznych w obrębie ciała migdałowatego [92].

Przewlekłe narażenie limbicznych struktur mózgu na działanie glikokortykosteroidów wywoływać może również zmiany neurofizjologiczne wykazywane w zapisie EEG. Ponadto w badaniach PET i fMRI hipokampa, kory przedczołowej i ciała migdałowatego zaobserwowano zmienione wzorce aktywności [53]. Wiadomo również, że uszkodzony hipokamp staje się jeszcze bardziej podatny na stres metaboliczny, a ryzyko to wzrasta z wiekiem [86].

Długotrwała ekspozycja na glikokortykosteroidy wiąże się również ze skutkami w innych rejonach mózgu. Wykazano zmienione przepływy krwi u pacjentów z chorobą Cushinga, zmniejszone w obszarach korowych, zwiększone w strukturach podkorowych [93]. Neurostrukturalne skutki dotyczyć mogą płata czołowego, ciemieniowego, skroniowego i potylicznego, zmian w istocie białej, ogólnej utraty objętości tkanki mózgowej z powiększeniem komór mózgu i przestrzeni podpajęczynówkowej. Toksyczne skutki hiperkortyzolemii zaobserwowano także w przyśrodkowej korze czołowej, obejmującej przednią część kory obręczy i środkowy zakręt czołowy, w których dochodzi do atrofii dendrytów przez redukcję synaps [21, 60, 63, 65, 68, 69, 83, 84, 94, 95, 96, 97, 98].

Zaobserwowano również mniejsze objętości substancji szarej w mózdzku [83, 91, 99]. Istnieją jednak także badania, które donoszą o odwrotnych zmianach [100]. Z tego powodu należy traktować zagadnienie neuroanatomicznych zmian mózgowych w hiperkortyzolemii jako temat otwarty, wymagający dalszych obserwacji i badań.

Warto podkreślić, że utrata objętości mózgu występuje zarówno u pacjentów z hiperkortyzolemią w przebiegu gruczolaka przysadki jak i nadnercza [23]. Takie obserwacje pozwalają na analizowanie tych grup w moim badaniu wspólnie i założenie, że czynnikiem wywołującym objawy poznawcze i emocjonalne jest hiperkortyzolemia, niezależnie od mechanizmu, który ją wywołuje.

Najnowsze badania z użyciem 3-T MRI i ich ocena wspomagana przez sztuczną inteligencję pokazują, że po normalizacji poziomu kortyzolu możliwe jest odwrócenie zmian zanikowych mózgu [95, 101]. Podobnie odwracalność zaobserwowano w zakresie zmian metabolizmu mózgu [93]. Z tego względu szybkie zmniejszenie ekspozycji wrażliwych neuronów na nadmiary kortyzolu jest niezwykle ważne.

2.3.3 Zmiany neuropsychiczne

Uważa się, że zmiany psychiczne mogą być wczesną manifestacją wielu schorzeń neurologicznych i metabolicznych [102]. Jednym z takich schorzeń jest zespół Cushinga. Jest to doskonały przykład choroby somatycznej, w przebiegu której obserwujemy szereg zaburzeń psychicznych [9]. Wysokie poziomy glikokortykosteroidów w organizmie mają wpływ na zmianę aktywacji struktur mózgu związanych z percepcją i regulacją emocji [103]. Mamy wiedzę, że kortykosteroidy wchodzi w interakcje z ciałem migdałowatym, które jest odpowiedzialne za przetwarzanie emocji, generowanie strachu i pamięć emocjonalnych zdarzeń. Sprawiają, że konsolidacja awersyjnych, stresujących wydarzeń jest ułatwiona [73, 104]. Dysfunkcja ciała migdałowatego może powodować trudności w ocenie emocjonalnej i prawidłowej współpracy procesów emocji i myślenia [73].

Wśród obserwowanych u pacjentów z ZC nieprawidłowości najczęściej mamy do czynienia z zaburzeniami nastroju, z czego większość to depresja. Odsetek osób cierpiących z powodu zaburzeń depresyjnych w ZC waha się między 50 - 80% [47]. Ciężka depresja dotyczyć może 50% przypadków. Niekiedy wyprzedzać może pojawienie się pełnoobjawowego zespołu Cushinga. Charakterystyczną cechą depresji w przebiegu hiperkortyzolemii jest jej oporność na leki przeciwdepresyjne [28, 105, 106]. Jedynie efektywne działania lecznicze zmierzające do redukcji poziomu kortyzolu mają szansę skutecznie zredukować lub wyeliminować objawy psychiatryczne wywołane hiperkortyzolemią. Z drugiej strony część leków przeciwdepresyjnych i stabilizujących nastrój (zawierających fluoksetynę) wzmacnia neurogenezę w zakręcie zębatym hipokampa [107]. Jest to istotne w kontekście doniesień, że w długotrwałej chorobie depresyjnej, gdy dochodzi do naruszenia równowagi w osi HPA, zachodzi ryzyko atrofii komórek hipokampa i kory

przedczołowej [108]. Leczenie farmakologiczne jest więc wskazane w celu odwrócenia niekorzystnych zmian strukturalnych w mózgu [62].

GKS oddziałują na różne elementy układu serotonergicznego w układzie nerwowym. Zaburzenia nastroju - z depresją na czele - wynikają u pacjentów z ZC m.in. z obniżonego stężenia serotoniny w transmisji synaptycznej, na skutek dysregulacji receptorów serotoninowych oraz modulację wydzielania CRH i ACTH, co z kolei zwrótnie wpływa na uwalnianie GKS przez nadnercza [43]. Depresję częściej odnotowano u kobiet, osób starszych i u pacjentów z wyższym poziomem kortyzolu w moczu. Różniła też ich siła i natężenie zaburzenia, od lekkich po ciężkie stany depresyjne, z myślami suicydalnymi. Starkman szacuje, że myśli samobójcze dotyczą 17% pacjentów z depresją w przebiegu zespołu Cushinga, a 5% podejmuje próby samobójcze [3]. Podobne wyniki podaje Ragnarsson, co wskazuje, że choroby psychiczne są istotnym schorzeniem współistniejącym u pacjentów z ZC, nawet po uzyskaniu normalizacji biochemicznej [8, 11]. Z uwagi na to, że pacjenci zwykle niechętnie wspominają spontanicznie o swoich objawach psychiatrycznych, zwłaszcza o myślach i zamiarach suicydalnych, należy ich o to pytać z uwzględnieniem szczególnej wrażliwości tego tematu [3].

Poza najczęściej występującą w ZC depresją u ok. 30% pacjentów diagnozuje się zaburzenia afektywne dwubiegunowe. Ponadto chorzy zmagają się ze stanami drażliwości, utratą energii i libido. Nierzadko występują u nich także stany lękowe i zaburzenia snu [7]. Te ostatnie są wynikiem częściej występującego w tej grupie chorych zespołu bezdechu sennego oraz skrócenia i latencji fazy REM [109]. Chorzy z hiperkortyzolemią wykazują także wyraźny wzorec cech osobowości związany z podwyższonym lękiem [96, 110]. Stosunkowo rzadkie w hiperkortyzolemii są zaburzenia psychotyczne. Mogą wystąpić u 8% chorych [19]. Dotyczą pacjentów z zespołem Cushinga, ale także chorych leczonych sterydami z powodu schorzeń autoimmunologicznych [36, 64, 111, 112]. Przypadki wystąpienia psychozy steroidowej w trakcie terapii sterydami są znane i odnotowane już w połowie ubiegłego wieku. Lupien [64] przytacza pracę opublikowaną przez Bormana i Schmallerberga z 1951 r., w której donoszą oni o przypadku samobójstwa w trakcie leczenia kortyzonem. W przebiegu ZC także opisywane są przypadki wystąpienia zespołów paranoidalnych z omamami słuchowymi i urojeniami nihilistycznymi [7, 113, 114,

115, 116, 117]. W wielu tych przypadkach diagnozę ZC postawiono dopiero wówczas, gdy nasilenie zaburzeń psychicznych było bardzo duże, a na plan pierwszy wysuwały się już pozostałe objawy hiperkortyzolemii, co nakazuje szerokie, interdyscyplinarne podejście do zaburzeń psychiatrycznych, zwłaszcza jeśli leczenie farmakologiczne jest nieskuteczne [115]. Rozwój psychozy w hiperkortyzolemii wyjaśnić można zwiększeniem aktywności dopaminergicznej przez glikokortykoidy [114]. Warto zauważyć, że zaburzenia psychiczne mogą poprzedzać o miesiące lub lata wystąpienie choroby Cushinga i być jej pierwszymi symptomami [36, 106].

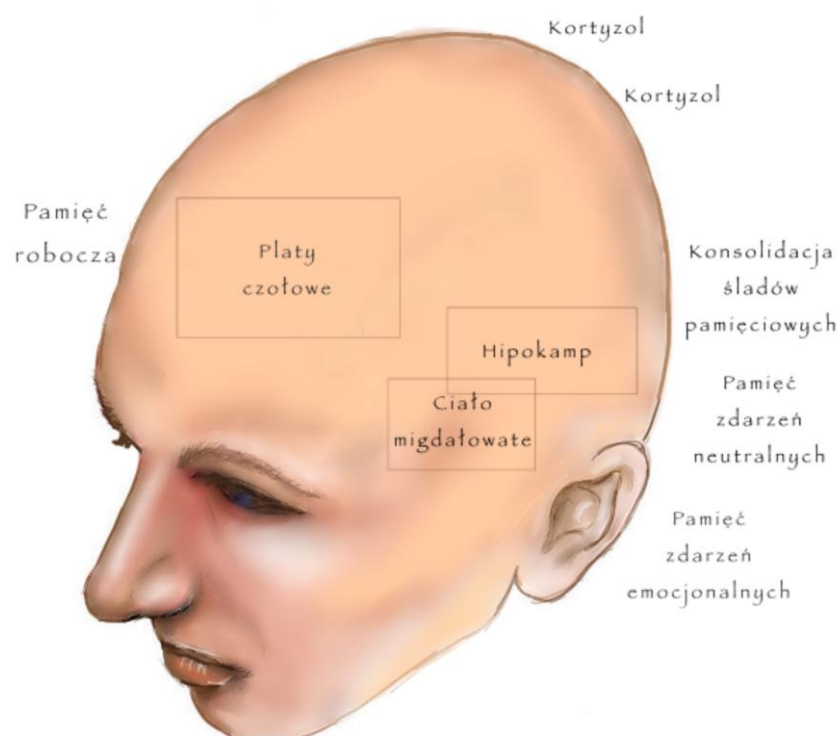
Podsumowując: spectrum zaburzeń sfery afektywnej przy wysokich stężeniach kortyzolu obejmuje depresyjne zaburzenia nastroju, objawy euforii, pobudzenie psychoruchowe, *logorrhea*, zaburzenia apetytu, snu, drażliwość, dysfориę, apatię, lęki, objawy psychotyczne, a także jakościowych i ilościowych zmiany świadomości [36, 64, 118]. Długotrwałe narażenie na zaburzenie endokrynologiczne w postaci hiperkortyzolemii może prowadzić do trwałych, częściowo tylko odwracalnych zmian w zakresie funkcjonowania psychicznego. Jest to zależne od bardzo indywidualnych cech pacjenta, jego psychicznych predyspozycji i źródeł wsparcia w otoczeniu. U niektórych pacjentów objawy psychiatryczne szybko ustępują w stanach remisji hiperkortyzolemii, u innych utrzymują się [7]. Badania pokazują, że zmiany we wzorcach aktywacji mózgu u pacjentów z chorobą Cushinga - podobnie jak i zmiany strukturalne w mózgu - mogą być długotrwałe [13].

2.3.4 Zmiany kognitywne

Wszystkie zmiany neuroanatomiczne w sposób oczywisty pociągać mogą za sobą potencjalne konsekwencje funkcjonalne. Nadmiar krążącego w organizmie kortyzolu zakłócając fizjologiczną dobową zmienność poziomu tego hormonu generuje także problemy poznawcze [1]. Trudności z uczeniem się, zapamiętywaniem werbalnym i niewerbalnym, koncentracją uwagi i myśleniem są częstymi objawami kognitywnymi w zespole Cushinga [14, 62]. Kortyzol może zaburzać pamięć epizodyczną i upośledzać umiejętność tworzenia nowych wspomnień oraz utrudniać dostęp do istniejących [119].

Szacuje się, że zaburzenia pamięci dotyczą ponad 80% pacjentów z ZC, a zaburzenia koncentracji uwagi u prawie 70%. Ponadto mogą wystąpić też inne deficyty np. zaburzenia

przestrzenne lub zaburzenia funkcji wykonawczych i uwagowych [3, 62]. Hipokamp jako ważny strukturalny substrat pamięci jest obszarem krytycznym. Jego wrażliwość na ponadfizjologiczne poziomy kortyzolu wynika - jak już wcześniej wspomniano - z dużej ilości receptorów steroidowych [76]. W sytuacji nadmiaru glikokortykosteroidów ich oddziaływanie na receptory hipokampa może prowadzić do upośledzenia pamięci deklaratywnej, zaś dostęp do płatów czołowych i ciała migdałowatego skutkować może zaburzeniami w zakresie pamięci roboczej i pamięci emocjonalnej [89] (ryc. 6). Zdrowe osoby zapamiętują lepiej informacje o silnym zabarwieniu emocjonalnym w porównaniu z informacjami neutralnymi. Emocje wzmacniają bowiem pamięć. U osób z uszkodzeniami ciała migdałowatego tego efektu nie ma. Ciało migdałowate bierze bowiem udział w kodowaniu i konsolidacji emocjonalnych bodźców [120].



Rycina 6. Oddziaływanie kortyzolu na najbardziej wrażliwe na GKS rejony mózgu - płaty czołowe (pamięć robocza, hipokamp (konsolidacji śladów pamięciowych), ciało migdałowate (pamięci zdarzeń zabarwionych emocjonalnie). *Opracowanie własne.*

Tradycyjnie dobrym modelem obserwacyjnym byli pacjenci, którym kortykosteroidy podawano z zewnątrz [1, 62, 64, 121]. Lupien [64] opisuje badania, w których mierzono różne parametry pamięci u osób, którym podawano eksperymentalnie hydrokortyzon. Zaobserwowano zależność między podaniem leku, a sprawnością pamięci deklaratywnej, w zależności od pory podania specyfiku, co wiązało się zapewne z wyjściowym poziomem kortyzolu, odmiennym o różnych porach dnia, zależnym od okołodobowego rytmu wydzielania. Znaczenie miał też moment podania leku w kontekście zadania pamięciowego. Największe upośledzenie pamięci dotyczyło badanych, którym podano lek tuż przed przypominaniem sobie materiału. Sugeruje to szczególny wpływ glikokortykosteroidów na odzyskiwanie wcześniej poznanych informacji [121]. Znajduje to potwierdzenie w badaniach z użyciem pozytronowej tomografii emisyjnej PET. Wykazano, że egzogenne podawanie kortyzonu skutkuje regionalnym spadkiem przepływu krwi w przyśrodkowym tylnym regionie płata skroniowego, podczas zadań na odzyskiwanie informacji zgromadzonych w magazynie pamięci deklaratywnej [121].

Belanoff powołując się na szereg badań prowadzonych na chorych z zespołem Cushinga ukazuje różnorodność obserwowanych deficytów poznawczych, podkreślając jednak możliwą, częściową odwracalność tych zmian po leczeniu polegającym na obniżeniu poziomu kortyzolu [82]. Uzyskanie remisji choroby, czyli spadku stężenia kortyzolu, jest niezwykle ważne w łagodzeniu zaburzeń poznawczych. Poprawie funkcji towarzyszyć może wzrost objętości formacji hipokampa [98]. Są jednak badania, których wyniki nie wykazują poprawy w zakresie funkcji poznawczych po korekcji hiperkortyzolemii [70, 122]. Oznacza to, że długotrwałe narażenie na wysokie poziomy kortyzolu, powodować może długotrwałe szkodliwe skutki dla funkcji poznawczych i niezbędne jest ich monitorowanie nawet po uzyskaniu remisji choroby [62].

2.3.5 Jakość życia - Quality of Life (QoL)

Zmiany neuroanatomiczne, neuropsychiatryczne oraz poznawcze u pacjentów z hiperkortyzolemią nieuchronnie prowadzą do obniżenia jakości życia. Zwraca na to uwagę wielu autorów [5, 15, 47, 67, 123, 124, 125, 126, 127]. Wśród pacjentów z gruczolakami przysadki grupa chorych z akromegalią oraz chorobą Cushinga osiąga najniższe wyniki

w kwestionariuszach QoL (Quality of Life) [127]. Pokazuje to, że jakość życia pacjentów w tych grupach jest najniższa. Warto zaznaczyć jednak, że nie zaobserwowano różnic w ocenie jakości życia pacjentów z hiperkortyzolemią o różnej etiologii. Zarówno chorzy z ACTH-zależnym jak i ACTH-niezależnym, nadnerczowym pochodzeniem choroby wykazywali podobny stopień utraty satysfakcji i poczucia dobrostanu na skutek choroby [123].

W ocenie jakości życia stosuje się przede wszystkim kwestionariusze QoL. Ciekawym narzędziem do pomiaru niektórych aspektów QoL był w badaniu Tiemensma [126] rysunek. Jest to metoda projekcyjna. Zakładamy w niej, że badany rzutuje pewne cechy i uczucia na rysunek. W sposób niewerbalny komunikuje świadome bądź nieświadome treści psychiczne. We wspomnianych badaniach pacjenci z ZC zostali poproszeni o narysowanie obrazu ich ciała lub choroby. Zakładano, że ich rysunki bardziej konkretnie niż słowa ilustrują psychologiczne przekonania i odczucia związane z chorobą.

Poczucie obniżonej jakości życia u pacjentów z ZC dotyczy wielu obszarów, zwłaszcza takich jak witalność, obraz ciała, relacje z rodziną, przyjaciółmi, wydajność w pracy [123]. Zaburzenia psychiczne, a przede wszystkim najczęściej występująca depresja, mogą mieć kluczowe znaczenie dla QoL [67, 125]. Jakość życia pacjentów z ZC obniżona jest także przez bardzo konkretne czynniki takie jak przyrost wagi, osłabienie siły mięśniowej i męczliwość, zmiany w zakresie aktywności zawodowej, a w konsekwencji: pogorszenie sytuacji ekonomicznej i dobrego samopoczucia. Ze względu na zmiany wyglądu, spora grupa odczuwa do siebie niechęć fizyczną, co przekłada się na relacje społeczne, rodzinne i intymne [125]. Niestety badania pokazują, że mimo remisji choroby niektóre aspekty funkcjonowania, w tym ogólna ocena jakości życia, pozostają na niższym poziomie niż przedchorobowy [15]. Warto więc podkreślić, że wczesne postawienie diagnozy i rozpoczęcie leczenia jest głównym predykatorem lepszej jakości życia po osiągnięciu remisji choroby [41].

2.4 Charakterystyka funkcji pamięci i sposobów jej pomiaru

Istnieją różne rodzaje wspomnień. Część z nich jest ulotna, inne pozostają przez całe życie. Ślady pamięciowe mogą mieć postać obrazów, dźwięków, wzorców motorycznych. Mechanizm zapamiętywania opiera się na zjawisku plastyczności synaptycznej, na skutek

odpowiedniej aktywacji grupy neuronów. W elektrycznej i chemicznej aktywności neuronów pośredniczą neurotransmitery, których równowaga ma także wpływ na procesy pamięci [128].

Wyróżniamy różne rodzaje pamięci w zależności od typu magazynowanego materiału oraz sposobu kodowania, co pociąga za sobą aktywację odmiennych podsystemów w mózgu [102]. Najbardziej ogólne rozróżnienie, odwołujące się do czasu przechowywania informacji dzieli pamięć na krótkotrwałą (STM) i długotrwałą (LTM). W ramach pamięci krótkotrwałej wyróżniono ponadto pamięć ultrakrótką czyli sensoryczną, która ma ograniczoną pojemność i równie ograniczony czas przechowywania. Rodzajem STM jest też pamięć operacyjna (robocza), która krótkoterminowo przechowuje i opracowuje pozyskane dane. Mechanizm pamięci operacyjnej pozwala zachować jedynie ograniczoną ilość informacji przez krótki czas oraz operować tymi informacjami i wykorzystywać je podczas wykonywania działań. Pamięć długotrwała ma tymczasem nieograniczony czas przechowywania i bardzo dużą pojemność. Jest też stosunkowo odporna na procesy zapomnienia [129].

Inny podział, zaproponowany przez Tulvinga [129], rozróżnia pamięć deklaratywną (świadomą, jawną) i niedeklaratywną (nieświadomą, utajoną). Ponadto opisuje się także pamięć w kategoriach trwałości, tempa zapamiętywania, dokładności oraz zakresu zapamiętywanego materiału. Rozróżnia się również fazy tego procesu w postaci kodowania (zapamiętywania), przechowywania oraz odtwarzania. Podkreśla się zależność zapamiętywania od czynników emocjonalnych (lęk, depresja), poznawczych (sprawność procesów uwagi i myślenia) oraz od indywidualnych i rozwojowych cech każdego człowieka [128, 129]. Pamięć jest więc złożoną funkcją poznawczą, obejmującą liczne, wzajemnie powiązane i współpracujące ze sobą obszary mózgu, które warunkują sprawny przebieg procesu mnesticznego zarówno na poziomie biochemicznej komunikacji między neuronami, jak i poprzez współpracę różnych ośrodków w sieci neuronalnej. Najważniejszymi z nich są hipokamp, ciało migdałowate i kora nowa [65].

Pamięć deklaratywna przechowuje informacje o typie „wiem, że...”. Jest to pamięć faktów i wydarzeń, a ślady pamięciowe mają postać konkretnych bądź abstrakcyjnych reprezentacji języka. Wydobycie tych informacji jest uniezależnione od kontekstu, choć wymagać może czasu i wysiłku. Pamięć tę zmierzyć możemy w zadaniach, w których podmiot musi świadomie przywołać informacje zapamiętywane wcześniej [102, 111, 129].

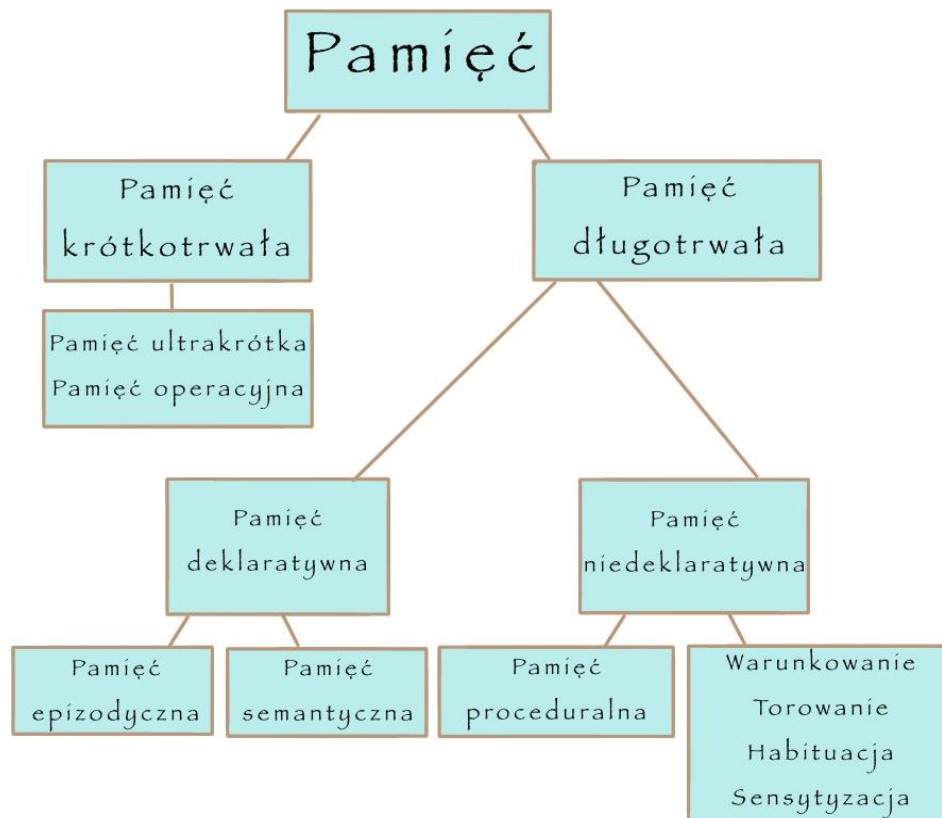
Na pamięć deklaratywną składają się pamięć epizodyczna i pamięć semantyczna. Pamięć semantyczna to pamięć o faktach, znaczeniu słów, ogólnych prawach, wzorach i regułach. Reprezentuje ją sieciowy model, w którym elementy są ze sobą ściśle powiązane, a pojęcia przechowywane są jako uporządkowane listy cech. Pamięć ta powiązana jest z rozwojem języka i ewolucji procesów myślenia, związanych z kolei z filogenetycznym rozwojem płatów czołowych. Przypominanie informacji z pamięci semantycznej odbywa się niezależnie od tego, gdzie i kiedy zostały nabyte [102].

Pamięć epizodyczna (pamięć zdarzeń) pozwala zachować ślady pamięciowe będące epizodami z życia bądź zdarzeniami mającymi swój czas i miejsce. Tu przechowujemy także chronologicznie informacje o relacjach między tymi zdarzeniami („pamiętam, jak wyglądał dzień ukończenia szkoły średniej, pierwszą randkę, wczorajsze spotkanie z przyjaciółmi”). Zdaniem Endela Tulvinga, teoretyka i praktyka badań nad pamięcią człowieka, pamięć epizodyczna odpowiada za nasze poczucie tożsamości, chronologię i ciągłość naszych wspomnień. Przechowuje informacje wraz z kontekstem miejsca, czasu i okoliczności. Dostęp do danych zgromadzonych w magazynie pamięci epizodycznej ma charakter świadomy, wymaga zaangażowania, czasu i wysiłku [129]. Kluczową rolę dla tej pamięci odgrywa kora płatów czołowych i hipokamp. Tym samym uszkodzenie hipokampa skutkuje osłabieniem lub brakiem możliwości gromadzenia nowych informacji na skutek zaburzenia transferu z STM do LTM. Trudności mogą pojawić się także przy dysfunkcji płatów czołowych, które koordynują przepływ informacji, przetwarzają je w ramach pamięci krótkotrwałej i filtrują zachowując najistotniejsze [82, 121].

Pamięć niedeklaratywna jest nieświadomym rodzajem pamięci, a kodowanie w jej magazynie odbywać się może bez świadomości podmiotu [111]. Zalicza się do niej np. pamięć proceduralną (nawyki), która pozwala przechowywać wiedzę o sposobie wykonywania różnych czynności (jazda na rowerze, taniec, mówienie, prowadzenie samochodu). Wymaga doświadczenia i wielu powtórzeń, ale jest stosunkowo odporna na dystrakcję. Ma charakter wyuczonych nawyków. Wydobywanie zgromadzonych w tym magazynie pamięci elementów odbywa się automatycznie, bez niezbędnej kontroli świadomości. Obszary aktywizowane podczas pracy pamięci niedeklaratywnej to głównie

mózdzek oraz jądra podkorowe. Do tej pamięci zaliczamy warunkowanie, pamięć proceduralną, torowanie, pamięć nieasocjacyjną (habitualizacja i sensytyzacja) [102].

Różne rodzaje pamięci przedstawia rycina 7.



Rycina 7. Rodzaje pamięci. *Opracowanie własne.*

Ze względu na typ modalności rozróżnić możemy pamięć werbalną i niewerbalną. Przyśrodkowy płat skroniowy w lewej półkuli pośredniczy w zapamiętywaniu i przechowywaniu bodźców werbalnych, a analogiczne obszary w prawej półkuli mają swój udział w rozpoznawaniu i przypominaniu wzrokowych i słuchowych bodźców, które nie zostały utrwalone pod postacią językową (miejsca, twarze, melodie, wzory przestrzenne) [69, 102, 120]. Ponadto badania funkcyjnym MR pokazały, że inne części hipokampa

aktywowane są podczas zadań na kodowanie materiału, a inne podczas wydobywania uczonych wcześniej informacji z pamięci [130].

Biorąc pod uwagę pojemność i ilość przechowywanego materiału wyróżniono także pamięć operacyjną. Upośledzenie tej pamięci wiąże się z uszkodzeniami grzbietowo-bocznej kory przedczołowej mózgu [131]. Pamięć robocza jest bardziej wrażliwa na działanie glikokortykosteroidów niż pamięć deklaratywna. Lewa kora przedczołowa jest bardziej zaangażowana w słowną pamięć roboczą, podczas gdy kora przedczołowa prawej półkuli aktywizowana jest w zadaniach wymagających przestrzennej pamięci operacyjnej [132].

Specyficznym rodzajem pamięci jest także pamięć emocji. Modulacyjną rolę u człowieka w zakresie działania tej pamięci odgrywa ciało migdałowe. W przypadku materiału werbalnego zabarwionego emocjonalnie pamięć ta jest osłabiona przy uszkodzeniu lewego ciała migdałowego, a dla materiału niewerbalnego przy uszkodzeniu prawego ciała migdałowego [120]. Ciało migdałowe modyfikuje więc siłę i emocjonalną treść wspomnień, odgrywa też rolę w tworzeniu śladów pamięciowych związanych ze strachem.

Różne rodzaje pamięci funkcjonują więc w oparciu o działanie współdziałających ze sobą struktur mózgu. Także sam proces kodowania opiera się na kaskadzie procesów uzależnionych od wielu obszarów mózgu. Jak pokazują badania PET i fMRI odzyskiwanie informacji z pamięci jest funkcją przyśrodkowych obszarów płata skroniowego, ich rozpoznawanie natomiast zależne jest od lewej kory wzrokowej i mózdzku [121].

Do sprawdzenia działania pamięci służą testy neuropsychologiczne. Zaprojektowane są one tak, by ocenić wszystkie etapy procesu mnesticznego oraz różne modalności prezentowanego materiału pamięciowego. Do pomiaru pamięci wzrokowej służą testy, w których materiał ma charakter niewerbalny, wzrokowy i wzrokowo-przestrzenny, natomiast w ocenie pamięci werbalnej stosuje się materiał słowny. W testach neuropsychologicznych ocenie podlegają różne etapy procesu kodowania; zapamiętywanie bezpośrednie, szybkość i efektywność uczenia, zdolność magazynowania śladów pamięciowych oraz ich odtwarzanie - przypominanie po odroczeniu czasowym. Pozwala to na analizę procesów mnesticznych i uchwycenie tego ogniwa, które jest uszkodzone.

2.5 Zaburzenia afektywne a zaburzenia pamięci

Oceniając funkcjonowanie poznawcze pacjentów z ZC należy uwzględnić, że 50 - 80% z nich zmagają się z zaburzeniami emocjonalnymi. Te natomiast niezależnie przyczyniają się do obniżenia sprawności umysłowej. W związku z tym utrudnione może być określenie stopnia wpływu nastroju depresyjnego na procesy mnesticzne [133]. Deficyty występujące u osób z zaburzeniami nastroju mogą mieć różne natężenie i charakter [134, 135]. Zarówno ICD-10 jak i DSM-5 zwracają uwagę na ubytki poznawcze w depresji [136, 137].

Badacze zajmujący się zaburzeniami funkcji poznawczych w przebiegu depresji dzielą umownie te funkcje na „zimne” i „gorące”, co ma odróżnić te pierwsze jako takie, które przebiegają bez udziału przetwarzania emocjonalnego [135, 138]. Do najwrażliwszych, a więc „gorących” obszarów należą pamięć i koncentracja uwagi, choć obniżenie wyników dotyczyć może także innych sfer funkcjonowania kognitywnego (spostrzeganie, tempo przetwarzania materiału, myślenie, funkcje wykonawcze, fluencja słowna). Dzieje się tak dlatego, iż koncentracja uwagi i pamięć operacyjna warunkują sprawny przebieg innych procesów poznawczych [133].

Zadania pamięciowe wymagają wysiłku poznawczego. Są trudne dla osób depresyjnych, gdyż ci tracą swoje zasoby na zmaganie z negatywnymi myślami. Uwaga pacjenta z depresją zamiast skoncentrowana być na zadaniach mnesticznych nakierowana jest na negatywne informacje płynące dwukierunkowo z - i do otoczenia [89]. Negatywne postrzeganie rzeczywistości charakterystyczne dla depresji generuje stres, który wywołuje uwalnianie hormonów stresu w nadnerczach, w tym katecholamin i glikokortykosteroidów [68]. Depresja ma związek z dysfunkcją przekąźnictwa serotonergicznego oraz dysregulacją osi limbiczno-podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej. Upośledzeniu ulega funkcja receptorów GKS w obrębie układu limbicznego, objawiająca się hiperkortyzolemią oraz równowaga receptorów MKS/GKS, uniemożliwiająca właściwe zadziaływanie mechanizmu ujemnego sprzężenia zwrotnego w zakresie pętli osi HPA [139]. Nadaktywność osi podwzgórze-przysadka-nadnercza oraz zaburzone sprzężenie zwrotne są wspólne i dla zespołu Cushinga i depresji [76, 140]. Ponieważ zarówno zespół Cushinga jak i depresja wiążą się z nadmierną sekrecją kortyzolu i utrzymywaniem wysokich poziomów tego hormonu, nic więc dziwnego, że badania nad osobami cierpiącymi na zaburzenia nastroju

o charakterze depresyjnym dostarczają wyników podobnych, w zakresie szkodliwych skutków działania nadmiaru tego hormonu na organizm. U pacjentów depresyjnych zachodzi dodatnia korelacja między wysokimi poziomami kortyzolu, a zaburzeniami funkcji neuropsychologicznych. Podobną korelację wykazują chorzy z zespołem Cushinga [119].

U osób z depresją (ale także z PTSD, osobowością borderline oraz u tych, którzy doświadczyli traumy życiowej we wczesnym okresie życia) zaobserwowano zmniejszenie ilości komórek glejowych w obszarach hipokampa, kory przedczołowej i ciała migdałowatego [53, 130, 141, 142, 143, 144, 145, 146]. Poczucie bezpieczeństwa i troska otrzymana w najwcześniejszych latach kładzie podwaliny dla późniejszej emocjonalności. Zaobserwowano to także w modelach zwierzęcych. Deprywacja potrzeb u młodych gryzoni prowadziła do większej reaktywności hormonów stresu w wieku późniejszym, a w konsekwencji do spadku funkcji poznawczych i krótszego życia. McEwen [53] przytacza także badania nad szczeniętami, które izolowane od matek wytwarzały wzorec większej reaktywności emocjonalnej. Podobnie u człowieka, traumatyczne doświadczenia wczesnodziecięce są kluczową determinantą trudności w regulacji emocji w dorosłości [53, 140, 147].

Testy, które są bardzo czułe na poznawcze symptomy depresji to te, które badają wysiłek poznawczy oraz pamięć w wersji z odroczoną ekspozycją materiału wzorcowego [89, 121]. Deficyty poznawcze w przebiegu depresji mogą być przyczyną niepełnej poprawy stanu klinicznego pacjentów, pomimo leczenia farmakologicznego i psychoterapii [138].

2.6 Stres, rola mózgu

Stres jest wszechobecnym doświadczeniem życiowym każdego człowieka. Jego definicja została utworzona w latach 30. XX wieku przez Hansa Selyego – kanadyjskiego fizjopatologa. Opisał on zjawisko stresu jako niespecyficzne zmiany organizmu wywołane szkodliwymi czynnikami. Rozbieżność między wymaganiami otoczenia, a możliwościami jednostki wywołując chroniczny stres zagraża homeostazie i prowadzić może do negatywnych skutków zdrowotnych, takich jak zaburzenia emocji, koncentracji uwagi, pamięci, spadek efektywności działania, a także skłonność do zachowań ryzykownych i uzależniających [148]. Stres jest zaprzeczeniem homeostazy i „stwarza dysharmonię

procesów biologicznych oraz psychicznych” [149]. Reakcja stresowa rozpoczyna się od działania bodźca - stresora, a odebrany bodziec uruchamia procesy fizjologiczne. Mówiąc o stresie, czyni się pewne rozróżnienie na stres ostry i przewlekły. To analogia zespołu Cushinga do tego drugiego czyni zagadnienie stresu i jego skutków interesującym dla tej pracy.

Najistotniejszym organem w mechanizmach działania stresu jest mózg. Określa on poziom zagrożenia, wyzwała reakcje adaptacyjną w postaci fizycznej i behawioralnej odpowiedzi, która chroni organizm. Odpowiedź naszego organizmu na stres szlakiem nerwowym i hormonalnym wyzwała dwukierunkowe reakcje w układzie sercowo-naczyniowym i odpornościowym. Niekiedy działanie stresu jest jednak szkodliwe. Te same reakcje organizmu w sytuacji krótkotrwałego stresu, np. wzrost ciśnienia i częstości akcji serca, w sytuacji przewlekłego działania stresora wywołać może trwałe zmiany patofizjologiczne, np. w układzie sercowo-naczyniowym [53].

Wzorce reagowania emocjonalnego, sposoby radzenia sobie z napięciem i reakcje na stres zaczynają się kształtować bardzo wcześnie i mają wpływ na dalsze życie. Wczesna deprywacja potrzeb fizycznych i emocjonalnych może wywoływać trwałe efekty w reakcjach poznawczo-behawioralnych. Istnieją jednak ogromne indywidualne różnice w reagowaniu na bodźce stresowe w oparciu o doświadczenia wczesnodziecięce. Ten sam bodziec może wywoływać u jednych pozytywną, a u innych negatywną reakcję, w zależności od nabytych doświadczeń, wyuczonych wzorców radzenia sobie, czynników konstytucyjnych i indywidualnej wrażliwości na stres [148, 149].

Zasadniczo wyróżniamy stres dobry (tzw. eustres) i stres zły (dystres). Eustres pojawia się podczas ważnych, często pozytywnych wydarzeń życiowych. Identyfikujemy go bardziej jako ekscytację. Jest on konstruktywny, pobudza do działania, mobilizuje naszą energię. Dystres dotyczy najczęściej sytuacji o zabarwieniu negatywnym, którym towarzyszą ujemne emocje. Zły stres wyczerpuje emocjonalnie, bywa przewlekły, nawracający, dotyczy doświadczeń fizycznie wyczerpujących, a nawet niebezpiecznych i może szkodzić naszemu zdrowiu [53, 148].

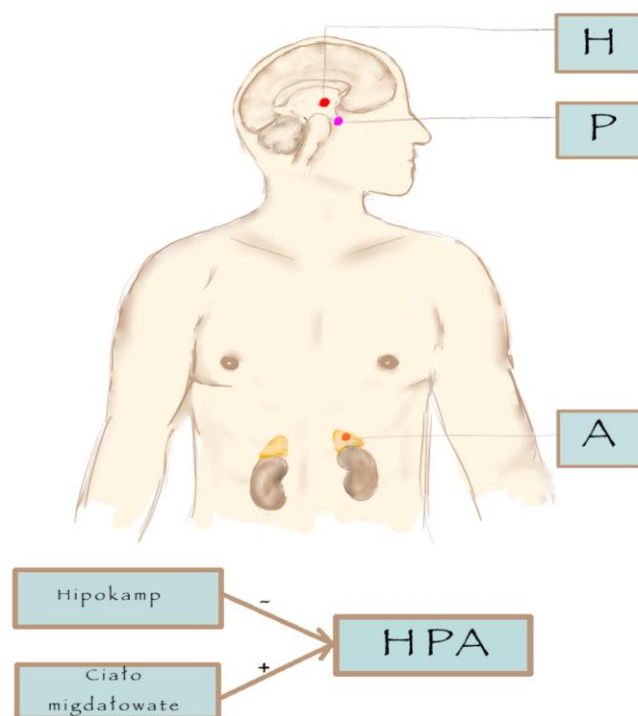
Znaczna część badań dotyczących skutków stresu dla ludzkiego mózgu pochodzi z badań na zwierzętach [61, 63]. Dostarczają one interesujących wniosków np., że u gryzoni

istnieją różnice płciowe w zakresie wpływu stresu na struktury hipokampa i ciała migdałowatego. Mózgi samic są pod tym względem bardziej podatne na stres i kortyzol [150]. Badania zapoczątkowane na gryzoniach stwarzają pokusę, by wnioski ekstrapolować na ludzi, ale - z uwagi na różnice w ilościach poszczególnych receptorów w hipokampach szczurów i w mózgach naczelnych - takie bezpośrednie wnioskowanie może prowadzić do błędów. Ponadto u człowieka, poza hipokampem, bardzo istotną rolę odgrywa kora płatów czołowych, która u człowieka rozwinięta jest zdecydowanie bardziej niż u innych gatunków [64]. Istnieją też badania pokazujące istotne różnice w efektach działania ostrego stresu na przykład na pamięć. U ludzi hormony stresowe mogą poprawić pamięć epizodyczną, jeśli ich działanie przypadnie na odpowiedni etap procesu mnesticznego (tuż po kodowaniu). U gryzoni efekt jest odmienny. Może to wynikać chociażby z trudności w doborze identycznych zadań pamięciowych dla ludzi i gryzoni lub odmiennym bodźcem stresowym zastosowanym w badaniach [151]. Potwierdza to tylko konieczność zachowania ostrożności w interpretacji wyników badań na zwierzętach i ich pochopnej ekstrapolacji na ludzi.

Reakcja na stres obejmuje aktywację obwodowego - współczulnego układu nerwowego oraz centralnego układu - osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPA) (ryc. 8). Zrównoważone i niezaburzone działanie tych sprzężonych ze sobą struktur warunkuje nasz dobrostan psychofizyczny. Współczulny układ nerwowy jest odpowiedzialny za reakcję na stres poprzez uwalnianie katecholamin przez rdzeń nadnerczy w ciągu kilku sekund od wystąpienia stresora. Oś HPA jest odpowiedzialna za wolniejszą reakcję na stres i obejmuje uwalnianie glikokortykoidów w ciągu kilku minut od wystąpienia bodźca stresowego. GKS łatwo przekroczyć mogą barierę krew-mózg, gdzie wiążą się z MR i GR w obszarach limbicznych mózgu. Wyciszenie w odpowiednim momencie reakcji na stres jest bardzo istotne, ponieważ ciągłe pobudzenie układu współczulnego oraz osi HPA zużywa i wyczerpuje zasoby radzenia sobie i jest niekorzystne dla naszego zdrowia. Te same mechanizmy, które pozwalają nam przetrwać w krótkotrwałych sytuacjach stresu mogą powodować poważne reperkusje w okresach zbytniego przeciążenia stresem. Przyspieszona praca serca i wysokie ciśnienie krwi wywołane przez adrenalinę w celu zmaksymalizowania przepływu krwi ma kluczowe znaczenie dla pomocy w ucieczce od stresora, ale te same czynniki występujące przewlekłe zwiększają ryzyko niewydolności serca i miażdżycy [72, 86, 152]. Uporczywy nadmiar kortyzolu ma - jak już wspomniano wcześniej - toksyczny wpływ

na wszystkie bogate w receptory GKS struktury mózgu, zwłaszcza formację hipokampa, hamując neurogenezę przez obniżenie tempa proliferacji komórek [76, 78, 153].

W reakcji na stres i w regulacji osi HPA - hipokamp i ciało migdałowe - pełnią ważną, choć odmienną rolę. GKS wiążąc się z receptorami w hipokampie, hamuje dalszą drogę aktywacji HPA do produkcji kortyzolu, a ciało migdałowe - wskutek wzbudzenia reakcji stresowej - pobudza ten układ [92, 130]



Rycina 8. Oś podwzgórze – przysadka - nadnercza (HPA). *Opracowanie własne.*

Przewlekły stres doprowadzić może do strukturalnej przebudowy wrażliwego na GKS hipokampa. Dojść może do supresji neurogenezy oraz retrakcji dendrytycznej w obszarze CA3. Powoduje też zmiany neuronalne w obrębie ciała migdałowego, które odpowiada za uczucia strachu, niepokoju i agresji. Stres destrukcyjnie oddziałuje także na istotę szarą mózgu, zwłaszcza na korę przedczołową istotną dla procesów wykonawczych - planowania, podejmowania decyzji, adaptacji do zmieniających się warunków otoczenia. Wszystko to

oznacza, że chroniczny stres, podobnie jak przewlekła hiperkortyzolemia w ZC - poprzez swój wpływ na morfologię neuronalną - jest zagrożeniem dla sprawnego działania funkcji poznawczych i emocjonalnych [53, 60, 92, 154]. Utrudnia naukę i pamięć, zwłaszcza w zakresie bodźców przestrzennych zależnych od hipokampa, ale ułatwia zależne od ciała migdałowatego uczenie awersyjne [92]. Stres wpływa na procesy pamięci na różnych etapach mnesticznych, choć zależność ta jest dość złożona. Istotny jest czas ekspozycji na bodziec stresowy (ostry, krótkotrwały stres vs przewlekła sytuacja stresowa), rodzaj zadania pamięciowego (emocjonalne vs neutralne) i moment działania hormonów stresowych. W zależności od tych czynników ślady pamięciowe ulegają wzmocnieniu bądź osłabieniu na poszczególnych etapach procesu zapamiętywania. Stres działający w trakcie zapamiętywania ułatwia konsolidację, ale stres poprzedzający zadania pamięciowe ją osłabia. Konsolidacja i odzyskiwanie pamięci wymagają równoczesnej, indukowanej przez glikokortykoidy i noradrenalinę aktywacji jądra migdałowatego, w szczególności jego części podstawno-bocznej. Jądro migdałowe może modulować procesy pamięci w obszarach mózgu, takich jak hipokamp, kora przedczołowa, jądro ogoniaste i inne obszary mózgu. Stres wpływa także na uczenie niezależne od hipokampa, bowiem pewien wpływ na zapamiętywanie ma także prądkowie [152].

Ta upośledzona plastyczność nerwowa w komórkach hipokampu pozwala zrozumieć komórkową podstawę deficytów neuropsychologicznych w przewlekłym stresie [155]. Badania na ludziach i zwierzętach wykazały, że stres zmienia morfologię neuronów (zmniejsza liczbę kolców dendrytycznych), hamuje proliferację neuronów i zmniejsza objętość hipokampa [81, 86]. Te zmiany strukturalne hipokampu, będące skutkiem stresu, wydają się odpowiadać deficytom w nawigacji przestrzennej i pamięci epizodycznej wytwarzanej przez stres [81].

Przykładem zależności silnego stresu i zaburzeń w funkcjach osi stresu jest zespół stresu pourazowego. PTSD wystąpić może po traumatycznym zdarzeniu związanym z intensywnym strachem, poczuciem bezradności, zagrożeniem. Trauma dotyczyć może doświadczeń okresu dzieciństwa, które - jak wiadomo - pozostawiają trwały ślad we wzorcach emocjonalności. Wzorce emocjonalności mają swoje podłoże w zmianach neurobiologicznych, które rzutują także na funkcje poznawcze [130].

Podsumowując: zarówno hipokamp, kora przedczołowa jak i ciało migdałowe biorące udział w wielu wyższych funkcjach poznawczych są obszarami sensytywnymi i docelowymi dla negatywnych skutków GKS wydzielanych w przewlekłym stresie. Podobna sytuacja ma miejsce w ZC, gdzie przyczyną wydzielania nadmiaru GKS jest patologia nadnerczy, przysadki lub innego obszaru, który docelowo powoduje zwiększoną sekrecję glikokortykosteroidów przez korę nadnerczy [62]. Zespół Cushinga poprzez wpływ na cały organizm jest istotnym czynnikiem stresowym. Wywołuje szereg dolegliwości, obniża jakość życia, wpływając na witalność i stan psychiczny. Jak każda choroba jest dla organizmu wyzwaniem, ale jego powiązania w przywoływanym tutaj mechanizmem stresu są zasadne, także z racji specyfiki zmian neuroendokrynologicznych, które wywołuje.

3. Założenia i cele pracy

3.1 Założenia

Przewlekła hiperkortyzolemia ma niekorzystny wpływ na cały organizm, w tym także na mózg. Przyjmuje się, że neurotoksyczność jest niezależna od przyczyny podwyższonego poziomu kortyzolu [8, 18, 23, 79]. W niniejszej pracy badam wpływ kortyzolu w zespole Cushinga na funkcje emocjonalne i poznawcze. Zakładając, że pewne obszary mózgu są szczególnie wrażliwe na nadmierne stężenia kortyzolu, spodziewać się można, że funkcje zależne od tych obszarów mogą w grupie pacjentów z ZC być obniżone [1, 3, 62]. Z uwagi na dużą ilość receptorów GR i MR w strukturach układu limbicznego, zwłaszcza w hipokampie, ale także ciele migdałowatym i korze przedczołowej, oczekiwać można, że w grupie pacjentów z hiperkortyzolemią pogorszeniu ulegną wyniki testów mierzących efektywność pamięci, zwłaszcza w aspekcie konsolidacji śladów pamięciowych, czyli przenoszenia ich z magazynu pamięci krótkotrwałej do długotrwałej, pamięci przestrzennej oraz funkcji powiązanych z korą przedczołową, takich jak funkcje wykonawcze i pamięć robocza.

Wpływ, jaki wywiera stan hiperkortyzolemii na organizm jest przedmiotem wielu badań od czasów, kiedy zaobserwowano skutki uboczne leczenia kortykosteroidami. Funkcje poznawcze i emocjonalne są zależne od działania wielu współpracujących ze sobą ośrodków mózgowych. Testy psychologiczne są w stanie uchwycić fragmenty tych złożonych funkcji skupiając się na wybranych elementach procesów poznawczych i modalnościach. W literaturze polskojęzycznej brakuje prac na ten temat, zaś w piśmiennictwie światowym liczba badań, które dotyczyłyby tej grupy chorych i ujmowałyby wieloaspektowo problematykę zaburzeń neuropsychiatrycznych i neurokognitywnych jest również niewystarczająca.

Przedmiotem niniejszej pracy jest poszerzenie i uzupełnienie obszaru badawczego dotyczące pacjentów narażonych na ponadfizjologiczne poziomy kortyzolu w przebiegu zespołu Cushinga wywołanego obecnością gruczolaka przysadki lub gruczolaka nadnercza z użyciem narzędzi pomiaru ukierunkowanych na różne modalności i różne ogniwa procesów mnesticznych.

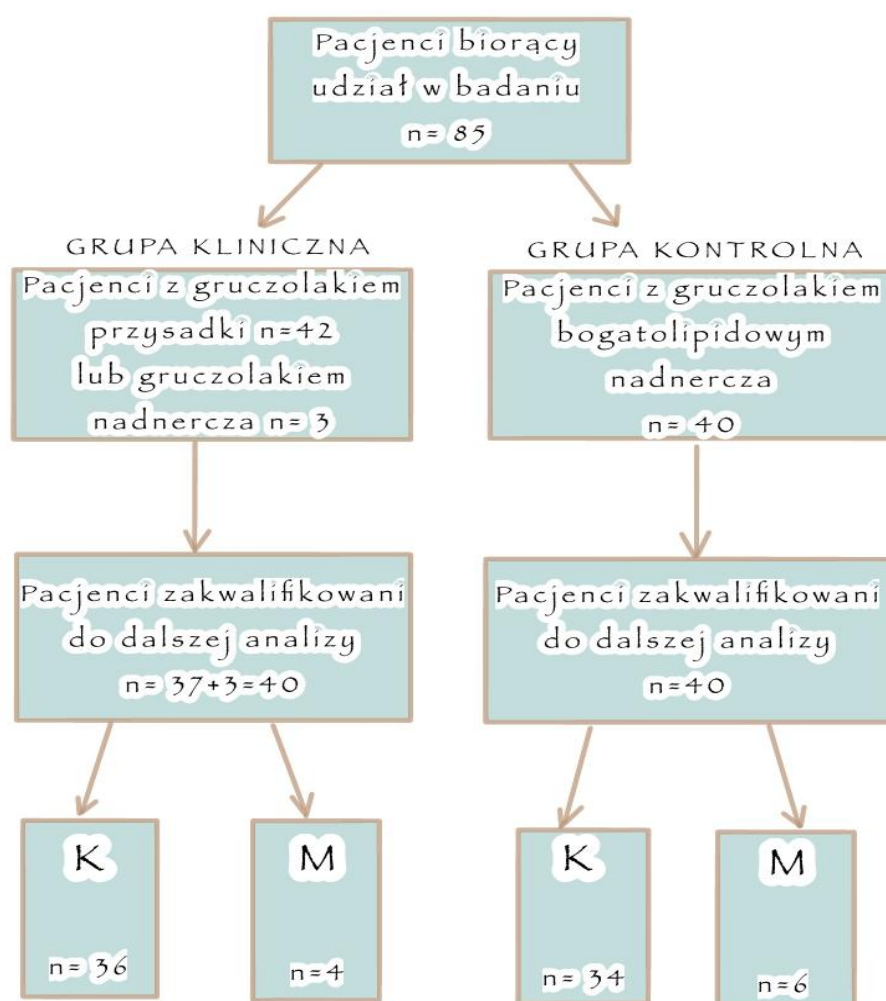
3.2 Cele pracy

1. Ocena funkcji poznawczych u chorych z zespołem Cushinga.
2. Ocena funkcji emocjonalnych u chorych z zespołem Cushinga.
3. Określenie zależności deficytów poznawczych i stanu emocjonalnego u chorych z zespołem Cushinga od stężenia kortyzolu wydalanego w dobowej zbiórce moczu.
4. Określenie zależności deficytów poznawczych i stanu emocjonalnego u chorych z zespołem Cushinga od długości trwania objawów hiperkortyzolemii.
5. Określenie zależności nasilenia deficytów poznawczych u chorych z zespołem Cushinga od występowania bądź braku zaburzeń depresyjnych.

4. Materiał i metodyka badań

4.1 Materiał kliniczny

Grupę pacjentów objętych badaniem stanowiło 85 osób (45 osób w grupie klinicznej - chorzy z ZC i 40 osób w grupie kontrolnej) (ryc. 9). W ostatecznej analizie uwzględniono wyniki 40 osób z grupy klinicznej oraz 40 osób z grupy kontrolnej.



Rycina 9. Analizowana grupa chorych.

W grupie klinicznej znaleźli się pacjenci ze zdiagnozowanym zespołem Cushinga, hospitalizowani w Oddziale Klinicznym Neurochirurgii i Neurotraumatologii lub w Oddziale Klinicznym Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych Szpitala Klinicznego im. Święckiego w Poznaniu. W grupie kontrolnej znalazło się 40 pacjentów z gruczolakiem bogatolipidowym nadnercza (bez czynności hormonalnej), hospitalizowanych w Oddziale Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych. Badania prowadzono w latach 2012-2019. Osoby z grupy kontrolnej zostały dostosowane do osób z grupy klinicznej pod względem liczby, wieku, płci i wykształcenia.

Na podstawie przeprowadzonej wcześniej diagnozy klinicznej, u wszystkich pacjentów z grupy klinicznej potwierdzono obecność hiperkortyzolemii w przebiegu zespołu Cushinga. U 37 pacjentów (92,5%) stwierdzono gruczolaka przysadki, a u 3 (7,5%) gruczolaka nadnercza. Diagnoza wszystkich pacjentów postawiona była przez lekarza endokrynologa na podstawie kryteriów klinicznych; objawów fizykalnych, wyników laboratoryjnych i MR przysadki lub badania obrazowego nadnerczy. Testy biochemiczne obejmowały ocenę rytmu okołodobowego kortyzolu, stężenie i wydalanie kortyzolu w DZM, testy hamowania z użyciem deksametazonu i ocenę poziomu ACTH.

W 40-osobowej grupie kontrolnej znaleźli się również pacjenci hospitalizowani. Rozpoznano u wszystkich gruczolaka bogatolipidowego nadnercza, niewykazującego aktywności hormonalnej. Poziom kortyzolu pacjentów w tej grupie mieścił się w normie zarówno w profilu dobowym jak i w pomiarach dobowej zbiórki moczu (DZM).

W badaniu zastosowano następujące kryteria wykluczenia: żaden z kwalifikowanych do badania pacjentów nie miał wywiadu medycznego obciążonego urazem głowy, chorobą naczyniowo-mózgową, nie był obecnie ani w przeszłości uzależniony od substancji psychoaktywnych, nie przechodził aktualnie infekcji, nie miał ograniczeń uniemożliwiających prawidłowe wykonanie zadań testowych, takich jak niedosłuch, zaburzenia wzroku, nie był w trakcie leczenia sterydami i nie był obciążony chorobami poza tymi, które są powikłaniem ZC (np. nadciśnienie, cukrzyca, osteoporoza). Nie kwalifikowano do badania także osób, u których w wywiadzie pojawiła się informacja o przebytych w dzieciństwie sytuacjach traumatycznych, co zgodnie z doniesieniami może mieć wpływ na zmiany zanikowe w obrębie hipokampa [142, 143].

Z ostatecznej analizy wykluczono pacjentów, u których występowały czynniki, mogące istotnie wpływać na obraz funkcjonowania emocjonalnego i poznawczego, takie jak: inteligencja ogólna poniżej normy (1 osoba z zaburzeniami neurorozwojowymi), stan po przebytych udarach mózgu (1 osoba), silna trauma psychiczna w ostatnich 12 miesiącach (1 osoba po stracie kilkuletniego dziecka), świeżo rozpoznane zaburzenia neuroendokrynne mające negatywny wpływ na funkcjonowanie psychiczne (2 osoby z rozpoznaną niedoczynnością tarczycy).

Wiek wszystkich chorych mieścił się w przedziale 20 - 70 lat ze średnią wieku w grupie klinicznej 48 lat, a w grupie kontrolnej 47,9 lat. W grupie klinicznej i w grupie kontrolnej stosunek K/M wynosił 34/6 (85%/15%).

Badanie otrzymało pozytywną opinię Komisji Bioetycznej (załącznik 1).

4.2 Metody badawcze

Pacjenci z ACTH-zależnym lub ACTH-niezależnym zespołem Cushinga, po przyjęciu do Oddziału Neurochirurgii lub Endokrynologii byli informowani o możliwości uczestnictwa w badaniu psychologicznym. Otrzymali informację pisemną i wyczerpującą informację ustną o celu prowadzonego badania. Zostali poinformowani o dobrowolności udziału i anonimowości danych uzyskanych podczas badania. Uczestnicy mieli możliwość uzyskania odpowiedzi na wszelkie pytania dodatkowe. Zostali też zapewnieni, iż otrzymają informację zwrotną o wynikach, a także zalecenia w przypadku potwierdzenia występowania zaburzeń (załącznik 2).

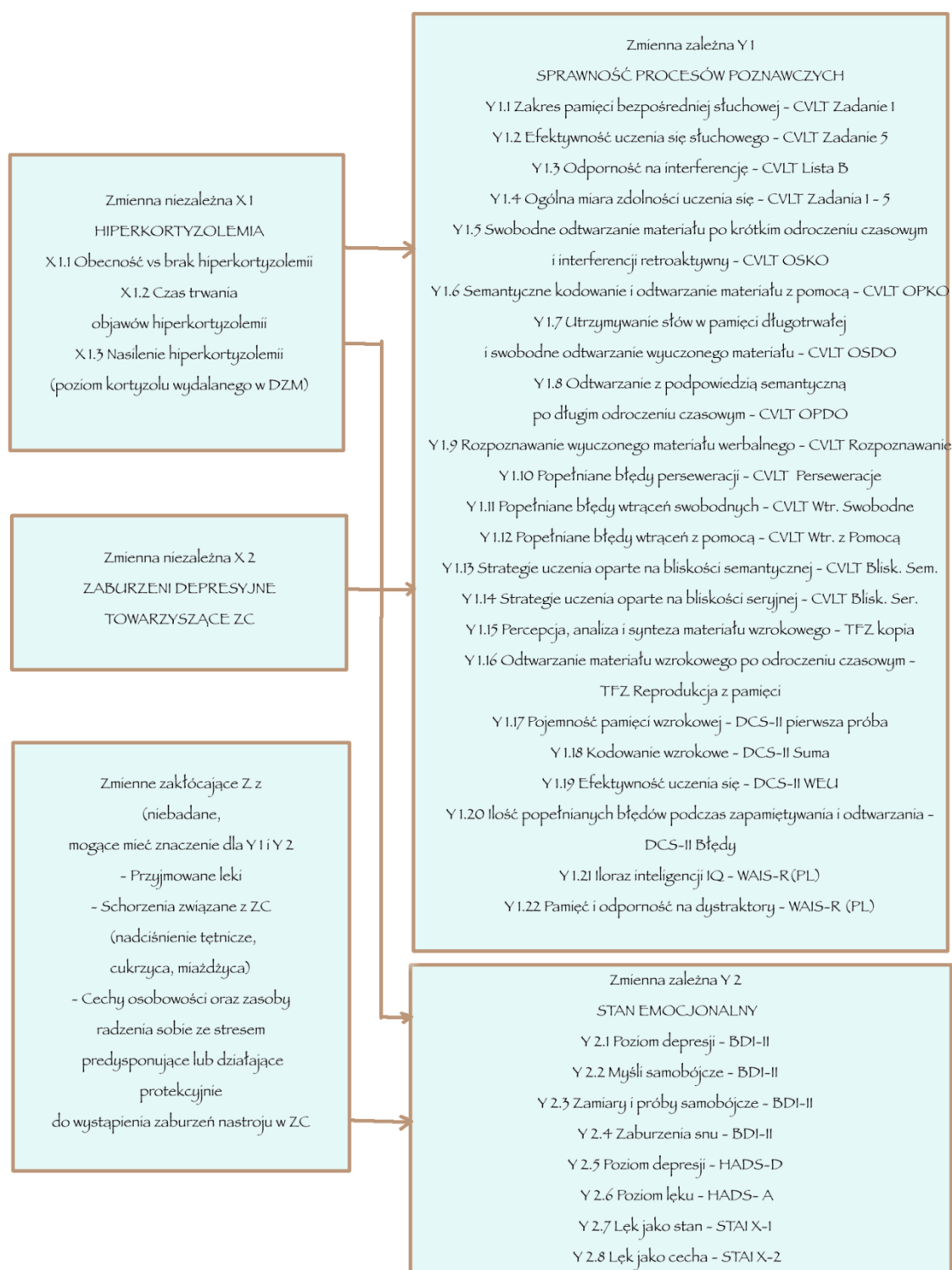
Pacjenci z grupy kontrolnej również otrzymali ustną i pisemną informację na temat celu proponowanego im badania na warunkach analogicznych jak grupa kliniczna (dobrowolność, anonimowość, informacje zwrotne, zalecenia w przypadku zdiagnozowania zaburzeń) (załącznik 3).

Każdy pacjent biorący udział w badaniu, po zapoznaniu się z informacjami ustnymi i pisemnymi, po ich zaakceptowaniu, podpisywał zgodę na udział w badaniu (załącznik 4).

Aby zmniejszyć wpływ dobowej zmienności poziomów kortyzolu, wszystkie badania przeprowadzono w podobnym przedziale czasowym, w godz. 11.00-14.00. Badanie obejmowało 3 spotkania, trwające w sumie ok. 4 h. Spotkania przeprowadzono w cichym, komfortowym, dobrze oświetlonym pomieszczeniu, co umożliwiało dobre skupienie uwagi na zadaniach.

Wybór zmiennych testowych do analizy oparto na ich związku z funkcjonowaniem hipokampa oraz innych struktur bogatych w receptory GKS.

Schemat badawczy przewidywanych zależności między zmiennymi przedstawia ryciana 10. W schemacie uwzględniono zmienne zakłócające, niekontrolowane w badaniu, a mogące mieć potencjalny wpływ na zmienne zależne. Nie kontrolowano wpływu przyjmowanych leków na stan funkcji emocjonalnych i poznawczych, ani skutków obecności schorzeń towarzyszących hiperkortyzolemii, takich jak miażdżyca, NT, cukrzyca. Nieznana jest też siła wpływu na badany stan emocjonalny takich zmiennych jak konstrukcja osobowości, bądź strategie radzenia sobie w sytuacjach trudnych. Przypuszczać jednak można, że czynniki te mogą predysponować, bądź działać protekcyjnie na ryzyko wystąpienia zaburzeń psychicznych w przebiegu hiperkortyzolemii.



Rycina 10. Badane związki między zmiennymi. *Opracowanie własne.*

Metody oceny wykorzystane w badaniu: obserwacja i wywiad psychologiczny, analiza danych zawartych w dokumentacji medycznej, BDI-II (Inwentarz Depresji Becka - Wydanie drugie), HADS (Szpitalna Skala Lęku i Depresji), STAI (Inwentarz Stanu i Cechy Lęku), WAIS-R(PL) (Skala Inteligencji D. Wechslera Dla Dorosłych - Wersja Zrewidowana), CVLT (Kalifornijski Test Uczenia się Językowego), DCS-II (Niewerbalny Test Uczenia się i Pamięci), TFZ (Test Figury Złożonej Rey'a-Osterrietha).

4.2.1 Obserwacja i wywiad psychologiczny, analiza danych zawartych w dokumentacji medycznej

Wywiad i analiza danych zawartych w dokumentacji posłużyły do określenia zmiennych niezależnych. Wywiad psychologiczny obejmował ogólną charakterystykę funkcjonowania pacjenta, jego sytuację życiową, zgłaszane i obserwowane objawy, obciążenia psychospołeczne. Z dokumentacji medycznej zaczerpnięto dane dotyczące rozpoznania choroby (zmienna niezależna X 1.1) i długości trwania objawów hiperkortyzolemii (zmienna X 1.2). Długość trwania hiperkortyzolemii szacowano na podstawie czasu wystąpienia pierwszych objawów charakterystycznych dla zespołu Cushinga, rewizji historii choroby sporządzonej przez lekarza endokrynologa, a także wywiadu osobistego z pacjentem podczas badania psychologicznego. Posłużono się także analizą zdjęć pacjentów, co wspomogło określenie czasu pojawienia się pierwszych klinicznych objawów (zmiana dystrybucji tkanki tłuszczowej była najczęściej widoczna zanim pacjent zgłosił się do lekarza).

Jako wskaźnik nasilenia kortyzolemii (zmienna niezależna X 1.3) posłużył pomiar poziomu kortyzolu wydalanego w DZM, który odzwierciedla stężenie wolnego kortyzolu we krwi w danym przedziale czasu. W badaniu wzięli udział jedynie pacjenci z prawidłową pracą nerek, co pozwalało uznać ten wskaźnik jako miarodajny.

4.2.2 Inwentarz Depresji Becka BDI-II

BDI-II czyli Inwentarz Depresji Becka-II - wydanie drugie (Beck Depression Inventory - Second Edition). Jest to samoopisowe narzędzie, składające się z 21 pozycji. Pierwotna wersja stworzona przez Aarona Becka powstała w 1961 roku i była kilkakrotnie

zmieniana. Skala służy do oceny objawów depresji, odpowiadających kryteriom diagnostycznym zaburzeń depresyjnych wymienionych w DSM IV. Pozwala ocenić stopień nasilenia tych zaburzeń (zmienna Y 2.1), stwierdzić obecność myśli i zamiarów samobójczych (Y 2.2, Y 2.3), czy też zaburzeń snu (Y 2.4). Pozycje testowe przedstawione są wg gradientu nasilenia cechy w 4-stopniowej skali, zawierającej się w przedziale od 0 do 3. Pacjent wypełniał kwestionariusz samodzielnie. Wyniki surowe (0-63) rosną wraz ze stopniem nasilenia depresji. Pozwalają także na przyporządkowanie występujących objawów - depresja minimalna lub jej brak (0-13 punktów), depresja łagodna (14-19 punktów), umiarkowana (20-28 punktów) i ciężka (29-63 punktów). Pacjent proszony był o wybór stwierdzenia najlepiej odzwierciedlającego jego samopoczucie w ciągu ostatnich dwóch tygodni [156].

Arkusz BDI-II umieszczono w załączniku nr 5.

4.2.3 Szpitalna Skala Lęku i Depresji HADS

Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), aut. Zigmond i Snaith, czyli Szpitalna Skala Lęku i Depresji została wykorzystana do oceny objawów lękowych i depresyjnych. Jest skalą samoopisową i składa się z dwóch podskal oceniających objawy lęku i niepokoju (HADS-A) – zmienna Y 2.6 oraz objawy depresji (HADS-D) – zmienna Y 2.5. Każda z nich zawiera 7 stwierdzeń, do których pacjent ustosunkowuje się na 3-punktowej skali (0-2). Wyniki oscylować mogą między 0-21 dla każdej z podskal. Pozwalają wyodrębnić pacjentów bez objawów zaburzeń (0-7), z dyskretnymi symptomami (8-10) oraz takie osoby, u których z dużym prawdopodobieństwem możemy mówić o występowaniu zaburzeń lękowych bądź depresyjnych (11-21) [157].

Arkusz HADS umieszczono w załączniku nr 6.

4.2.4 Inwentarz Stanu i Cechy Lęku STAI

Inwentarz Stanu i Cechy Lęku (STAI) autorstwa Spielberbera jest kwestionariuszem zbudowanym z dwóch podskal (X-1 i X-2). Oceniają one uwarunkowany sytuacyjnie stan lękowy, związany z chwilą obecną (zmienna Y 2.7) oraz lęk jako bardziej ogólną cechę

osobowości (Y 2.8). Obie podskale składają się z 20 pozycji, do których badany ustosunkowuje się w 4-stopniowej skali (od 1 do 4). Łączne wyniki zarówno w podskalach stanu, jak i cechy mogą mieścić się w zakresie od 0 do 80. W celu interpretacji, wyniki surowe są przekształcane w wyniki stenowe. Wyższe wyniki odpowiadają wyższym poziomom lęku. Kwestionariusza tego użyto ze względu na rozróżnienie w nim lęku jako związanego z aktualnie przeżywaną sytuacją stanu oraz lęku jako względnie trwałej cechy. Takie podejście daje szansę lepiej zróżnicować zaburzenia lękowe od przejściowych stanów wzmożonego niepokoju i lęku wynikającego z hospitalizacji, postawionej diagnozy czy oczekiwania na zabieg operacyjny.

Arkusze STAI przedstawiono w załączniku nr 7.

4.2.5 Kalifornijski Test Uczenia się Językowego CVLT

California Verbal Learning Test (CVLT), czyli Kalifornijski Test Uczenia się Językowego autorstwa Deana Delisa i wsp., w polskiej adaptacji autorstwa Emilii Łojek jest testem mierzącym różne parametry zapamiętywania słuchowego. Składa się z dwóch, 16-elementowych list słów, przedstawianych pacjentowi w formie listy zakupów, którą badany wysłuchuje, zapamiętuje i odtwarza 5-krotnie. Konstrukcja testu pozwala na ocenę wielu parametrów uczenia się i pamięci uwzględniających poprawność odtwarzania, strategie uczenia się, błędy odtwarzania, miary rozpoznawania oraz miary kontrastu (zmienne X 1.1 – X 1.14). Wyniki surowe przeliczane są na skalę stenową (1-10). Im wyższy sten, tym lepsza pamięć [128]. Test mierzy pojemność pamięci, efektywność kodowania, podatność na dystraktory (wprowadzana jest druga lista słów, będąca listą interferującą), efektywność przechowywania materiału słuchowego w pamięci w krótszym i dłuższym czasie. Ponieważ test mierzy głównie zapamiętywanie, jest dobrym miernikiem pracy hipokampa. Materiał językowy wykorzystany w teście można kodować w oparciu o różne strategie zapamiętywania. Możliwe jest więc oszacowanie efektywności tych strategii. Szczególną uwagę zwrócono na wskaźnik zbieżności semantycznej, który jest miarą funkcji wykonawczych. Te zaś są ściśle związane z płatami czołowymi.

4.2.6 Niewerbalny Test Uczenia się i Pamięci DCS-II

Podczas gdy CVLT angażuje głównie lewy hipokamp, DCS-II będący testem pamięci wzrokowej jest związany z prawym hipokampem. DCS-II (Diagnosticum für Cerebralschädigung-II, aut. S. Weidlich i in.), czyli Niewerbalny Test Uczenia się i Pamięci (polska adaptacja I. Bac, J. Stańczak) jest współczesną repliką starszego testu DUM (Diagnozowanie Uszkodzeń Mózgu) z 1996 roku i służy do badania zdolności uczenia się i zapamiętywania materiału figuralnego (zmienne Y 1.17 – Y 1.20). Zastosowany materiał ma charakter bezsensowny i niewerbalny, jest trudny do werbalizacji, co minimalizuje wpływ języka na wykonanie. Zadaniem osoby badanej jest zapamiętanie 9 figur zbudowanych z 5 elementów. Figury prezentowane są 6-krotnie. Po ukończonej prezentacji, badany każdorazowo odtwarza zapamiętane wzory z użyciem 5 patyczków. Podobnie jak w CVLT wyniki testu pozwalają utworzyć krzywą uczenia. W DCS-II dotyczy jednak materiału niewerbalnego, jakim są figury. Poprawne wykonanie wymaga wyuczenia się i zapamiętania materiału, koordynacji wzrokowo- ruchowej, dobrej percepcji wzrokowej, zdolności motorycznych oraz wyobraźni przestrzennej. Każdy z tych elementów może mieć wpływ na ogólny wynik wykonania, w największym stopniu o wykonaniu decyduje jednak sprawność pamięci i kodowania nowych informacji niewerbalnych. DCS-II angażuje zarówno pamięć deklaratywną (semantyczną), jak i niedeklaratywną (torowanie, automatyzmy ruchowe). W teście obliczyć można Wskaźnik Prawidłowych Odtworzeń, Wskaźnik Efektywności Uczenia się (WEU) oraz Wskaźnik Błędów (WB). Wyniki surowe przekształcane są na wyniki przeliczone, centylowe i stenowe [129].

4.2.7 Test Figury Złożonej Rey’a-Osterreith’a TFZ

Test Figury Złożonej Rey’a-Osterreith’a (TFZ) opracowany został przez szwajcarskiego psychologa Andre Rey’a oraz Belga Paula Osterreith’a. Test bada percepcję wzrokową, uwagę i koordynację wzrokowo- ruchową oraz pojemność bezpośredniej pamięci wzrokowej (zmienne Y 1.15, Y 1.16). Pozwala także na oszacowanie podatności na dystraktory i możliwości przetrzymywania materiału w krótkim czasie. Test składa się z dwóch etapów. W pierwszym badany przerysowuje ze wzoru figurę o złożonej strukturze. Figura składa się 18 prostych i bardziej złożonych elementów. Wymaga to od badanego

dobrej organizacji materiału wzrokowego, analizy i syntezy wzrokowej oraz przestrzennej wizualizacji i sprawności motorycznej. W wersji zastosowanej w tej pracy, trzy minuty po ukończeniu kopiowania, badany musiał wykonać reprodukcję wzoru z pamięci. Ta część badania wymagała od pacjenta zapamiętywania stosunków przestrzennych i przechowania materiału wzrokowego w pamięci. Dystraktorem był 3-minutowy czas oddzielający kopiowanie od zadania wymagającego odtworzenia wzoru z pamięci [158].

Ocena może mieć charakter ilościowy i jakościowy. W ocenie jakościowej bierze się pod uwagę sposób reprodukcji złożonego materiału oraz czas wykonania, co świadczyć może o efektywności. W niniejszej pracy dokonano oceny ilościowej, która również jest pochodną efektywności wykonania i zdolności wzrokowo-motorycznych. Liczba uzyskanych punktów surowych, zarówno w kopii jak i w reprodukcji z pamięci, odzwierciedla poziom wykonania. Wyższy wynik oznacza lepszą zdolności wzrokowo-przestrzenne i lepszą pamięć wzrokową.

TFZ podobnie jak DCS-II uaktywnia prawy hipokamp odpowiedzialny za kodowanie niewerbalne.

4.2.8 Skala Inteligencji Wechslera dla Dorosłych WAIS-R(PL)

Wechsler Adults Intelligence Scale czyli Skala Inteligencji Wechslera dla Dorosłych, będąca kontynuacją powstałej w 1939 roku Wechsler-Bellevue jest narzędziem psychometrycznym do oceny zdolności umysłowych. Inteligencja determinowana jest przez wiele czynników, dlatego pełen test zawiera 11 podtestów mierzących różne kompetencje. Test umożliwia obliczenie ilorazu inteligencji – IQ (zmienna Y 1.21) badanych osób oraz określenie poziomu sprawności w skali słownej bądź bezsłownej. Skala słowna i bezsłowna odzwierciedlają werbalny bądź niewerbalny charakter badanych funkcji. Do testów Skali Słownej zalicza się 6 podtestów: Wiadomości, Powtarzanie Cyfr, Słownik, Arytmetyka, Rozumienie i Podobieństwa. Z kolei 5 podtestów: Porządkowanie Obrazków, Braki w Obrazkach, Klocki, Układanki, Symbole Cyfr, tworzą Skalę Słowną. Skala werbalna i niewerbalna tworzą Skalę Pełną. Wyniki surowe w poszczególnych testach przekształca się na wyniki przeliczone, sumuje, a te następnie przekształca się na iloraz inteligencji [158].

Zgodnie z przeznaczeniem testu WAIS-R(PL) zastosowano go w tej pracy, by ocenić ogólny poziom zdolności intelektualnych badanych, a niekoniecznie do szczegółowej analizy procesów poznawczych. Użyto go, by mieć pewność, że w zróżnicowanej grupie badanych osób (od wykształcenia podstawowego po wyższe), wszyscy biorący udział w badaniu mają potencjalnie równe (mieszczące się w normie populacyjnej) wartości IQ.

Poza wskaźnikiem IQ, wykorzystano wynik czynnikowy dla podtestów Arytmetyka, Powtarzanie Cyfr oraz Symbole Cyfr, tworzących skalę „Pamięć i Odporność na Dystraktory” (zmienna Y 1.22). Diagnostyczna wartość tej skali wynika ze skumulowania w niej testów wrażliwych na zaburzenia pamięci roboczej, uwagi, pamięci krótkotrwałej i sprawności uczenia się wzrokowego.

4.3 Metody analizy statystycznej

Po analizie wyników zawartych w kwestionariuszach i testach neuropsychologicznych, materiał badawczy został zgromadzony w arkuszu kalkulacyjnym Microsoft Office Excel 2019.

W pracy zastosowano różne metody statystyczne, w zależności od założonych częściowych celów badawczych. Do charakterystyki badanych grup i zmiennych posłużono się miarami statystyki opisowej, takimi jak liczebności, średnie, odchylenia standardowe i frakcje procentowe. Istotność różnic w rozkładach liczebności badanych zmiennych kategoryalnych określono za pomocą statystyki χ^2 . Analizując zależności między zmiennymi posłużono się współczynnikami korelacji dla zmiennych nieparametrycznych rho-Spearmana. Do sprawdzania założeń testów parametrycznych: rozkładów zmiennych oraz jednorodności wariancji zmiennych zależnych odwołano się do statystyk Lavena i Shapiro-Wilka. Badając różnice między grupami w zakresie badanych parametrów oraz analizując czynniki determinujące zdrowie w obrębie grup, wnioski wyciągano w oparciu o wyniki testów t-Studenta z poprawką Welcha na różnice w wariancji wyników w porównywanych grupach. W przypadku złamania założeń o normalności rozkładu do porównań międzygrupowych wyniki potwierdzono za pomocą nieparametrycznego testu U Manna-Whitney’a. W pracy przyjęto poziom $p = 0.05$ za graniczny poziom istotności statystycznej dla różnic między grupami oraz korelacji między zmiennymi. Wyniki testów

statystycznych przy poziomach mniejszych od tej wartości uznano za statystycznie istotne ($p < 0,05$). Obliczeń statystycznych dokonano za pomocą pakietu statystycznego JASP Team (2020), JASP (Version 0.11.8).

5. Wyniki badań

5.1 Analiza danych socjodemograficznych

Charakterystyka pacjentów uwzględniająca dane socjodemograficzne została przedstawiona poniżej (tab. 1). W ostatecznej analizie uczestniczyło 80 osób. Zarówno w grupie klinicznej jak i kontrolnej proporcje płci wyglądały tak samo: 34 kobiety oraz 6 mężczyzn (85% osób biorących udział w badaniu to kobiety, 15% to mężczyźni).

Tabela 1. Dane socjodemograficzne - płeć

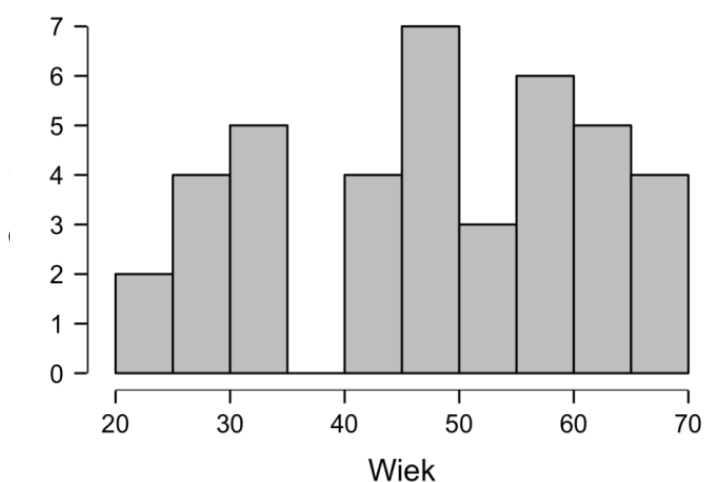
Płeć	Grupy		ogółem n (%)
	kliniczna n (%)	kontrolna n (%)	
kobiety	34 (85)	34 (85)	68 (85)
mężczyźni	6 (15)	6 (15)	12 (15)
ogółem	40 (100)	40 (100)	80 (100)

Grupy zostały dobrane parami także ze względu na posiadane wykształcenie (tab. 2). W grupie klinicznej osoby z wykształceniem podstawowym stanowiły 7,5% wszystkich badanych (3 przypadki), osoby z wykształceniem zawodowym 20% (8 przypadków), z wykształceniem średnim 45% (18 przypadków), a z wykształceniem wyższym 27,5% (11 przypadków). Odpowiednio w grupie kontrolnej 7,5% stanowiły osoby z wykształceniem podstawowym (3 przypadki), 22,5% pacjenci z wykształceniem zawodowym (9 przypadków), 37,5% z wykształceniem średnim (15 przypadków) oraz 32,5% z wykształceniem wyższym (13 przypadków). Grupy kliniczna i kontrolna nie różniły się od siebie wykształceniem ($\chi^2(3) = 0.498$; $p < 0.919$).

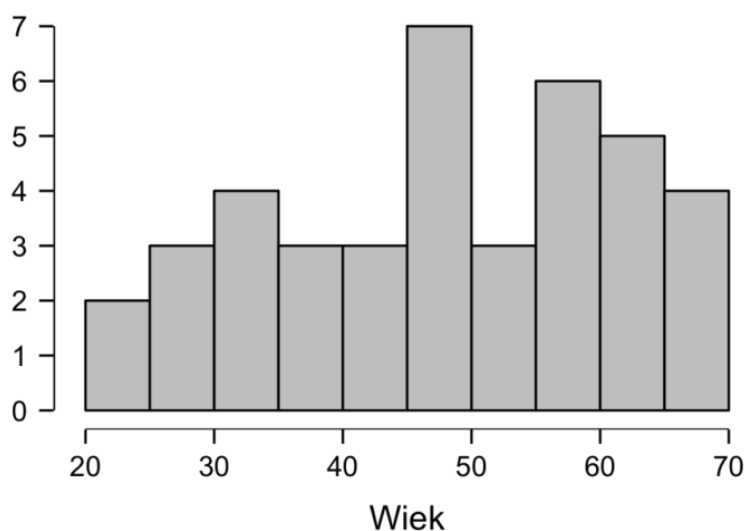
Tabela 2. Dane socjodemograficzne - wykształcenie

Wykształcenie	Grupy		ogółem n (%)
	kliniczna n (%)	kontrolna n (%)	
podstawowe	3 (7,5)	3 (7,5)	6 (7,5)
zawodowe	8 (20)	9 (22,5)	17 (21,25)
średnie	18 (45)	15 (37,5)	33 (41,25)
wyższe	11 (27,5)	13 (32,5)	24 (30)
ogółem	40 (100)	40 (100)	80 (100)

Wiek badanych osób wahał się między 21 a 70 lat (ryc. 11 a i 11 b). Średnia wieku w obydwu grupach wynosiła 48 lat (w grupie klinicznej 48.1 ± 14.2 , w grupie kontrolnej 47.9 ± 13.9). Dobrano odpowiednią liczbę osób w każdej kategorii wiekowej symetrycznie w obydwu grupach. Grupy kliniczna i kontrolna nie różniły się wiekiem ($t(78) = 0.056$, $p = 0.955$).



Rycina 11 a. Rozkład wieku pacjentów w grupie klinicznej.



Rycina 11 b. Rozkład wieku pacjentów w grupie kontrolnej.

Podsumowując dane socjodemograficzne, nie stwierdzono różnic między pacjentami z ZC a grupą kontrolną w zakresie wieku, płci i wykształcenia.

5.2 Analiza danych z obserwacji i wywiadu chorobowego

Lokalizacja gruczolaka

Dane dotyczące lokalizacji zmiany rozrostowej przedstawione zostały w tabeli 3. W grupie klinicznej (chorzy z hiperkortyzolemią) większość pacjentów hospitalizowana była z powodu gruczolaka przysadki, wywołującego ACTH-zależny zespół Cushinga. Grupę tę stanowiło 37 osób (92,5%). Pozostali pacjenci w grupie klinicznej zdiagnozowani mieli ACTH-niezależny zespół Cushinga wywołany gruczolakiem nadnerczy. W grupie kontrolnej wszyscy pacjenci (40 osób) biorący udział w badaniu zdiagnozowani mieli gruczolaka nadnercza, niewykazującego czynności hormonalnej.

Tabela 3. Lokalizacja gruczolaka w grupie chorych z ZC

Lokalizacja gruczolaka	Grupy		ogółem n (%)
	kliniczna n (%)	kontrolna n (%)	
przysadka	37 (92,5)	0 (0)	37 (46,25)
nadnercza	3 (7,5)	40 (100)	43 (53,75)
ogółem	40 (100)	40 (100)	80 (100)

Wywiad psychiatryczny

Dane dotyczące objawów psychicznych zgłaszanych podczas wywiadu przedstawiono w tabeli 4. Spośród 40 pacjentów w grupie chorych z ZC, 19 chorych nie zgłaszało wcześniej zaburzeń sfery emocjonalnej. Pozostali chorzy (21 osób) w okresie prowadzonego badania psychologicznego mieli już w wywiadzie rozpoznanie zaburzeń psychicznych, postawione w okresie ostatnich 3 lat. Takie granice czasowe przyjęto z uwagi na fakt, iż rozpoznanie ZC jest zwykle opóźnione o 2–3 lata w stosunku do czasu wystąpienia pierwszych objawów [30]. Diagnozy psychiatryczne postawione w tym czasie uznano w tej pracy jako potencjalne objawy w przebiegu hiperkortyzolemii.

Depresja rozpoznana była u 9 pacjentów (22,5%), choroba afektywna dwubiegunowa (ChAD) u 2 chorych (5%), zaburzenia lękowo-depresyjne w 9 przypadkach (22,5%), a schizofrenia w przypadku 1 pacjenta (2,5%). W czasie prowadzonego badania pacjenci z ChAD i ze schizofrenią w wywiadzie (w sumie 3 osoby) nie przejawiali cech aktywnej choroby, mogących widocznie wpływać na poziom wykonywanych zadań poznawczych. U żadnego badanego pacjenta nie zaobserwowano cech podwyższonego nastroju, wzmożonego napędu psychoruchowego, zaburzeń kontroli impulsów, objawów wytwórczych, zaburzeń toku lub treści myślenia.

W grupie kontrolnej na 40 osób, jeden pacjent (2,5%) miał postawione rozpoznanie zaburzeń depresyjnych.

Tabela 4. Dane z historii choroby - wywiad psychiatryczny

Wywiad psychiatryczny	Grupy		ogółem n (%)
	kliniczna n (%)	kontrolna n (%)	
brak	19 (47,5)	39 (97,5)	58 (72,5)
depresja	9 (22,5)	1 (2,5)	10 (12,5)
ChAD	2 (5)	0 (0)	2 (2,5)
zaburzenia lękowo- depresyjne	9 (22,5)	0 (0)	9 (11,25)
schizofrenia	1 (2,5)	0 (0)	1 (1,25)
ogółem	40 (100)	40 (100)	80 (100)

Czas trwania hiperkortyzolemii

Czas trwania hiperkortyzolemii szacowano w grupie chorych z rozpoznanym zespołem Cushinga na podstawie wywiadu lekarskiego. Dane te przedstawia tabela 5. U 12 pacjentów (30%) czas występowania dolegliwości mogących być pochodną zespołu Cushinga nie przekraczał 6 miesięcy (1). U 7 osób (17,5%) okres ten wynosił od 6 m-cy do 1 roku (2), u 4 osób (10%) objawy utrzymywały się już od 1-2 lat (3), u kolejnych 4 osób (10%) okres ten wynosił od 2 do 3 lat (4), u 8 pacjentów (20%) przekraczał 3 lata (5). U 5 chorych czas ten był trudny do oszacowania ze względu na przebieg choroby (remisje, częściowe remisje) (6).

Tabela 5. Czas trwania objawów hiperkortyzolemii w grupie chorych z ZC

Czas trwania objawów hiperkortyzolemii	n (%)	ogółem (%)
1. do 6 m-cy	12 (30)	30
2. 6-12 m-cy	7 (17,5)	47,5
3. 1-2 lat	4 (10)	57,5
4. 2-3 lata	4 (10)	67,5
5. powyżej 3 lat	8 (20)	87,5
6. pozostali	5 (12,5)	100
ogółem	40 (100)	100

Nasilenie choroby (poziom kortyzolu wydalanego w DZM)

Wszyscy pacjenci biorący udział w badaniu wykonali badania poziomu kortyzolu. W grupie kontrolnej wykluczono aktywność hormonalną gruczołaka, a wartości kortyzolu pozostawały w granicach normy. U chorych przydzielonych do grupy klinicznej na podstawie badań laboratoryjnych, obrazowych oraz obrazu klinicznego postawiono rozpoznanie zespołu Cushinga. Na potrzeby tego badania, w celu określenia zależności deficytów neuropsychologicznych od nasilenia choroby jako wskaźnik nasilenia choroby wyznaczono poziom kortyzolu wydalanego w dobowej zbiorce moczu.

Średni poziom kortyzolu w DZM wynosił w grupie klinicznej 1192 mmol/l (SD = 1343 mmol/l), średnia wartość kortyzolu w DZM w grupie kontrolnej wynosiła 128 mmol/l (SD = 102 mmol/l). Różnica była istotna statystycznie ($t(39.5) = 4.998$, $p < 0.001$). Wartości kortyzolu w DZM w grupie klinicznej i kontrolnej przedstawia tabela 6.

Tabela 6. Wartości kortyzolu wydalanego w DZM w grupach badanych

	Poziom kortyzolu wydalanego w DZM (mmol/l)	
	grupa kliniczna	grupa kontrolna
średnia wartość	1192.8	128.1
odchylenie standardowe	1343.4	102.4
wartość minimalna	300.0	34.0
wartość maksymalna	7817.0	386.0

5.3 Analiza danych uzyskanych z badań psychologicznych

5.3.1 Skala Depresji Becka (BDI-II)

Najczęściej występującym zaburzeniem sfery emocjonalnej u chorych z zespołem Cushinga była depresja. Ze względu na zaburzenia rozkładu zmiennej mierzącej poziom

depresji do zbadania różnic między grupami użyto testu t Welcha (tab. 7 a). Różnica była istotna statystycznie ($t(72.16) = 5.3, p < 0.001$).

Tabela 7 a. Wyniki statystyczne w skali depresji BDI-II

	t	df	p	Cohen's d	95% CI for Cohen's d	
					niższe	wyższe
BDI-II	5.3	72.16	< 0.001	1.19	0.71	1.67

Osoby z grupy klinicznej miały wyższe ($M = 17.6, SD = 7.8$) surowe wyniki w skali BDI-II, niż osoby z grupy kontrolnej ($M = 9.4, SD = 5.8$) (tab. 7 b). Różnica jest duża ($d = 1.19, CI.95 [0.71-1.667]$).

Tabela 7 b. Średnie wyniki surowe w skali depresji BDI-II

Grupy	n	średnia	SD	SE
kliniczna	40	17.6	7.8	1.2
kontrolna	40	9.4	5.8	0.9

Wśród pacjentów z grupy klinicznej, 37,5% badanych nie wykazywało zaburzeń w skali BDI-II. Z czterdziestoosobowej grupy chorych z ZC 15% prezentowało objawy łagodnych zaburzeń depresyjnych, 35% umiarkowanych zaburzeń depresyjnych, a 12,5% objawy ciężkiej depresji. W grupie kontrolnej większość osób (82,5%) nie spełniała kryteriów rozpoznania zaburzeń nastroju, 10% badanych miało łagodne zaburzenia depresyjne, a 7,5% umiarkowaną depresję. W grupie kontrolnej nie było pacjentów, których stan psychiczny mierzony testem BDI-II wskazywałby na ciężką depresję. Grupy różniły się istotnie statystycznie w zakresie nasilenia objawów depresyjnych ($\chi^2(3) = 19.27, p < 0.001$). Dane ilustrują tabele 7 c i 7 d.

Tabela 7 c. Kategorie nasilenia depresji w skali BDI-II

BDI-II	Grupy		
	kliniczna	kontrolna	ogółem
brak zaburzeń lub depresja minimalna	n 15	33	48
	% 37.5%	82.5%	60.0%
depresja łagodna	n 6	4	10
	% 15.0%	10.0%	12.5%
depresja umiarkowana	n 14	3	17
	% 35.0%	7.5%	21.2%
depresja ciężka	n 5	0	5
	% 12.5%	0.0%	6.2%
ogółem	n 40	40	80
	% 100.0%	100.0%	100.0%

Tabela 7 d. Wyniki statystyczne BDI-II - stopnie zaburzeń depresyjnych**Chi-Squared Tests**

	value	df	p
χ^2	19.268	3	< 0.001
n	80		

Myśli, tendencje i próby samobójcze, zaburzenia snu

Myśli o charakterze suicydalnym pojawiały się w grupie klinicznej częściej niż w grupie kontrolnej ($\chi^2(1) = 5.82$, $p = 0.016$). Dotyczyły ponad 22% chorych z hiperkortyzolemią i 2,5% pacjentów bez hiperkortyzolemii. Różnica była istotna statystycznie (tab. 7 e). Zamiary i próby samobójcze pojawiły się tylko u pacjentów z ZC, kłopoty ze snem dotyczyły zaś pacjentów z obydwu grup badanych w podobnym stopniu (tab. 7 f i 7 g). Przy analizowanej liczebności grup nie osiągnięto istotności statystycznej [$\chi^2(1) = 0.54$, $p = 0.463$], $\chi^2(1) = 2.99$, $p = 0.084$].

Tabela 7 e. Obecność myśli samobójczych (BDI-II)

Obecność myśli samobójczych (BDI-II)		Grupy		ogółem
		kliniczna	kontrolna	
NIE	n	31	39	70
	%	77.5%	97.5%	87.5%
TAK	n	9	1	10
	%	22.5%	2.5%	12.5%
ogółem	n	40	40	80
	%	100.0%	100.0%	100.0%

Tabela 7 f. Obecność zamiarów samobójczych lub podejmowanych prób samobójczych (BDI-II)

Próby lub zamiary samobójcze (BDI-II)		Grupy		ogółem
		kliniczna	kontrolna	
NIE	n	37	40	77
	%	94.9%	100%	97.5%
TAK	n	2	0	2
	%	5.1%	0.0%	2.5%
ogółem	n	39	40	79
	%	100.0%	100.0%	100.0%

Tabela 7 g. Zaburzenia snu (BDI-II)

Zaburzenia snu		Grupy		ogółem
		kliniczna	kontrolna	
NIE	n	12	21	33
	%	30.8%	52.5%	41.8%
TAK	n	27	19	46
	%	69.2%	47.5%	58.2%
ogółem	n	39	40	79
	%	100.0%	100.0%	100.0%

5.3.2 Szpitalna Skala Lęku i Depresji HADS

Ze względu na zaburzenia rozkładu zmiennej mierzącej poziom lęku i depresji, do zbadania różnic między grupami użyto testu t-Welcha. Różnica w poziomie odczuwanego lęku jest istotna statystycznie ($t(72.9) = 3.3, p = 0.001$). Osoby z grupy klinicznej mają

wyższe ($M = 9.7$, $SD = 3.6$) wyniki surowe w skali HADS - Lęk, niż osoby z grupy kontrolnej ($M = 7.3$, $SD = 2.8$). Różnica w poziomie odczuwanego nastroju depresyjnego jest również istotna statystycznie ($t(52.1) = 6.3$, $p < 0.001$). Osoby z grupy klinicznej mają wyższe ($M = 10.6$, $SD = 5.4$) wyniki w skali HADS - Depresja, niż osoby z grupy kontrolnej ($M = 4.7$, $SD = 2.2$) (tab. 8a).

Tabela 8 a. Średnie wyniki w skali HADS

	Grupy	n	średnia	SD	SE
HADS - lęk	kliniczna	40	9.7	3.6	0.6
	kontrolna	40	7.3	2.8	0.4
HADS - depresja	kliniczna	40	10.6	5.4	0.8
	kontrolna	40	4.7	2.2	0.3

U 13 pacjentów z grupy klinicznej (32,5%) nie zaobserwowano lęku. U 14 (35%) miał podwyższone (graniczne) wartości bez ewidentnych cech zaburzeń lękowych, zaś u kolejnych 13 (32,5%) cechy lęku były istotne. W grupie kontrolnej cechy lęku zaobserwowano z użyciem HADS u 6 badanych (15%) (tab. 8 b). Różnica między grupami była istotna statystycznie ($\chi^2(2) = 6.51$, $p = 0.038$). U 19 pacjentów z grupy klinicznej (47,5%) nie zaobserwowano cech depresyjnych w HADS. U 4 osób (10%) wartości były podwyższone (graniczne), bez ewidentnych cech zaburzeń depresyjnych, zaś u 17 badanych pacjentów z hiperkortyzolemią (42,5%) cechy depresji były istotne. W grupie kontrolnej nie zaobserwowano w teście HADS nasilonych cech zaburzenia u żadnego z pacjentów, 5% miało wartości graniczne (tab. 8 c). Różnica między grupami była istotna statystycznie ($\chi^2(2) = 24.00$, $p < 0.001$).

HADS podobnie jak BDI-II ujawnił większą grupę chorych z lękiem i depresją niż wskazywałyby na to dane uzyskane z wywiadu chorobowego (zaburzenia depresyjne w wywiadzie miało 22,5% badanych, lękowo-depresyjne 22,5%, czyli w sumie 45%). W HADS 32,5% badanych miało wyraźne objawy lękowe, dodatkowo 35% miało wyniki graniczne, 42,5% badanych miało depresję plus 10% wyniki graniczne, sugerujące prawdopodobne zaburzenia nastroju.

Tabela 8 b. Poziomy lęku w skali HADS

HADS - lęk	Grupy			ogółem
		kliniczna	kontrolna	
norma	n	13	24	37
	%	32.5%	60.0%	46.25%
wynik graniczny	n	14	10	24
	%	35.0%	25.0%	30.0%
lęk	n	13	6	19
	%	32.5%	15.0%	23.75%
ogółem	n	40	40	80
	%	100.0%	100.0%	100.0%

Tabela 8 c. Poziomy depresji w HADS

HADS - depresja (kategorie)	Grupy			ogółem
		kliniczna	kontrolna	
norma	n	19	38	57
	%	47.5%	95.0%	71.25%
wynik graniczny	n	4	2	6
	%	10.0%	5.0%	7.5%
depresja	n	17	0	17
	%	42.5%	0.0%	21.25%
ogółem	n	40	40	80
	%	100.0%	100.0%	100.0%

5.3.3 STAI

Analizowano w grupach klinicznej i kontrolnej lęk jako stan (X-1) i lęk jako cechę (X-2) w kwestionariuszu STAI. Ze względu na zaburzenia rozkładu zmiennej, do zbadania różnic między grupami użyto testu t-Welcha (tab. 9 a). W zakresie stanu lęku (X-1), grupa kliniczna i grupa kontrolna różniły się od siebie statystycznie ($t(74,20) = 3.01$, $p = 0.004$). Osoby z grupy klinicznej miały wyższe wyniki stenowe ($M = 7.0$, $SD = 1.5$), niż osoby z grupy kontrolnej ($M = 5.8$, $SD = 1.9$), choć średnie wyniki stenowe w obydwu grupach mieściły się w granicach wyników umiarkowanych. W zakresie cechy lęku (X-2), grupa kliniczna różniła się statystycznie od grupy kontrolnej ($t(77,49) = 5.99$, $p < 0,001$). Osoby

z grupy klinicznej miały wyższe wyniki stenowe ($M = 6.7$, $SD = 1.5$), niż osoby z grupy kontrolnej ($M = 4.6$, $SD = 1.6$). Podobnie jak w przypadku lęku jako stan, średnie wyniki stenowe w obydwu grupach mieściły się w granicach wyników umiarkowanych (tab. 9 b).

Tabela 9 a. Wyniki statystyczne STAI

	t	df	p	Cohen's d
STAI X-1	3.010	74.205	0.004	0.673
STAI X-2	5.992	77.493	< 0.001	1.340

Test t-Welcha

Tabela 9 b. Średnie wyniki stenowe STAI

	Grupy	n	średnia	odchylenie standardowe	błąd standardowy
STAI X-1	kliniczna	40	7.0	1.5	0.2
	kontrolna	40	5.8	1.9	0.3
STAI X-2	kliniczna	40	6.7	1.5	0.2
	kontrolna	40	4.6	1.6	0.2

Poza różnicami istniejącymi pomiędzy grupami kliniczną i kontrolną, oceniano również różnice w lęku jako stan i lęku jako cecha wewnątrz grup. Okazało się, że w grupie klinicznej nie ma statystycznie istotnej różnicy między średnim lękiem będącym chwilowym stanem, a średnim lękiem będącym bardziej trwałą predyspozycją ($t(38) = 1.22$, $p = 0.228$). Takie różnice istniały jednak w grupie kontrolnej. Średni poziom lęku jako stanu wynosił w stenach $M = 5.8$, $SD = 1.9$, średni poziom lęku jako cechy wynosił $M = 4.6$, $SD = 1.6$. Różnica ta jest istotna statystycznie ($t(38) = 5.193$, $p < 0.001$).

5.3.3 Kalifornijski Test Uczenia się Językowego CVLT

W Kalifornijskim Teście Uczenia się Językowego istotne statystycznie różnice między grupami uzyskano we wszystkich mierzonych parametrach. Do zbadania różnic użyto testu t-Welcha. Grupa chorych z hiperkortyzolemią wykonała test na niższym poziomie, choć średnie wyniki stenowe pozostawały w obydwu grupach w granicach wyników umiarkowanych (od 3.5 do 7.5 stena) (tab. 10 a).

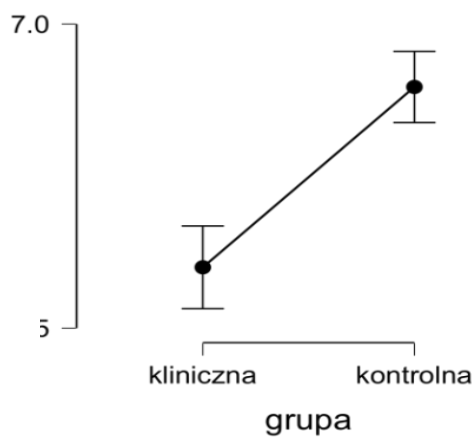
Tabela 10 a. Średnie wyniki stenowe CVLT

	Grupy	n	średnia	SD	SE
CVLT Zad. 1	kliniczna	40	4.2	1.5	0.2
	kontrolna	40	6.3	1.3	0.2
CVLT Zad. 5	kliniczna	40	5.5	1.9	0.3
	kontrolna	40	7.9	1.7	0.3
CVLT Lista B	kliniczna	40	5.5	1.9	0.3
	kontrolna	40	6.6	1.3	0.2
CVLT Zadania 1-5	kliniczna	40	4.9	1.7	0.3
	kontrolna	40	7.1	1.5	0.2
CVLT OSKO	kliniczna	40	5.1	2.2	0.3
	kontrolna	40	7.6	1.7	0.3
CVLT OPKO	kliniczna	40	4.8	2.0	0.3
	kontrolna	40	7.6	1.9	0.3
CVLT OSDO	kliniczna	40	5.2	2.2	0.3
	kontrolna	40	7.9	1.9	0.3
CVLT OPDO	kliniczna	40	5.0	2.2	0.3
	kontrolna	40	7.6	1.7	0.3
CVLT Rozpoznawanie	kliniczna	40	4.3	1.9	0.3
	kontrolna	40	8.5	2.0	0.3
CVLT Perseweracje	kliniczna	40	4.5	1.5	0.2
	kontrolna	40	6.5	1.2	0.2
CVLT Wtr. Swob.	kliniczna	40	5.0	1.3	0.2
	kontrolna	40	6.6	1.4	0.2
CVLT Wtr. z Pom	kliniczna	40	5.3	1.6	0.3
	kontrolna	40	6.6	1.4	0.2
CVLT Blisk. Sem.	kliniczna	40	3.5	1.8	0.3
	kontrolna	40	7.3	1.7	0.2
CVLT Blisk Ser.	kliniczna	40	5.7	1.1	0.2
	kontrolna	40	7.1	1.5	0.2

Zakres pamięci w bezpośrednim odtwarzaniu słuchowym (CVLT Zadanie 1) był w grupie klinicznej istotnie niższy niż w grupie kontrolnej ($t(76.30) = 6.683, p < 0,001$) (ryc. 12). Efektywność uczenia (CVLT Zadanie 5) była w grupie klinicznej istotnie niższa niż w grupie kontrolnej ($t(76.79) = 6.010, p < 0.001$) (ryc. 13). W zakresie miary odporności na interferencję wcześniej wyuczonego materiału (CVLT Lista B) istniała różnica w grupie

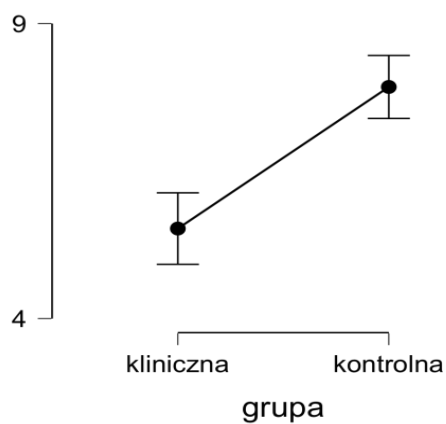
klinicznej i kontrolnej (gorsze wyniki stenowe w grupie klinicznej), ($t(69.52) = 2.99$, $p = 0.004$) (ryc. 14).

CVLT Zadanie 1



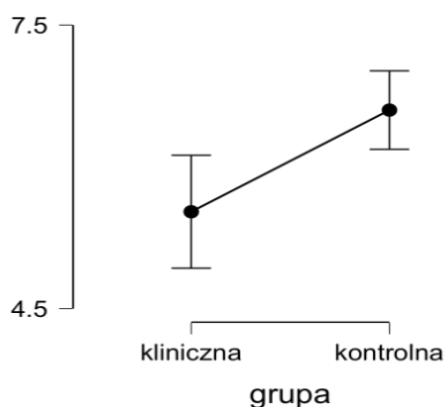
Rycina 12. Różnica między grupą kliniczną a kontrolną w teście CVLT Zadanie 1.

CVLT Zadanie 5



Rycina 13. Różnica między grupą kliniczną a kontrolną w teście CVLT Zadanie 5.

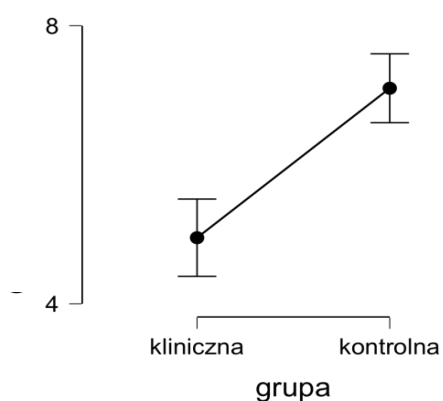
CVLT Lista B



Rycina 14. Różnica między grupą kliniczną a kontrolną w teście CVLT Lista B.

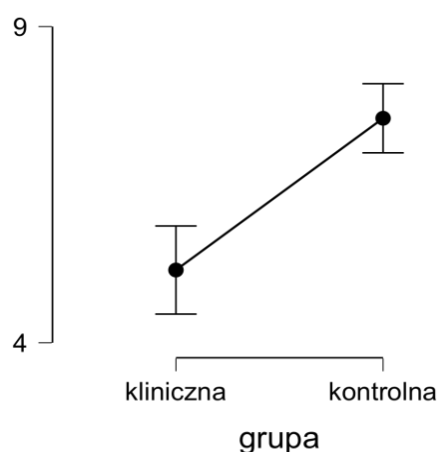
W zakresie ogólnej miary zdolności uczenia się (CVLT Zadania 1-5) grupy kliniczna i kontrolna różniły się istotnie. Chorzy z ZC wypadali gorzej ($t(76.98) = 5.84, p < 0.001$) (ryc. 15). Grupa kliniczna osiąga też niższe wyniki od grupy kontrolnej w zakresie swobodnego odtwarzania wyuczonego materiału po krótkim odroczeniu czasowym i interferencji retroaktywnej (CVLT OSKO) – $t(73.81) = 5.48, p < 0.001$) (ryc. 16) oraz w zakresie semantycznego kodowania materiału i odtwarzania go z pomocą (CVLT OPKO) $t(77.83) = 6.58, p < 0.001$) (ryc. 17).

CVLT Zadania 1-5



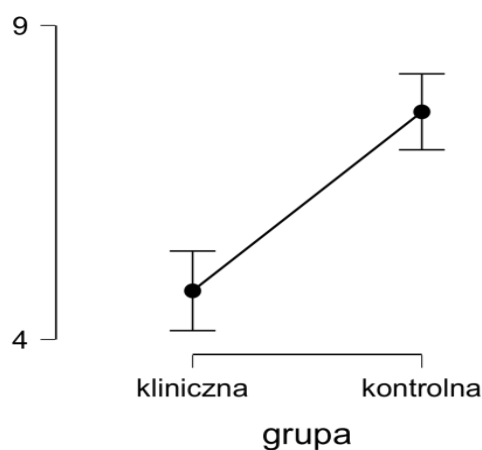
Rycina 15. Różnica między grupą kliniczną a kontrolną w teście CVLT Zadania 1-5.

CVLT OSKO



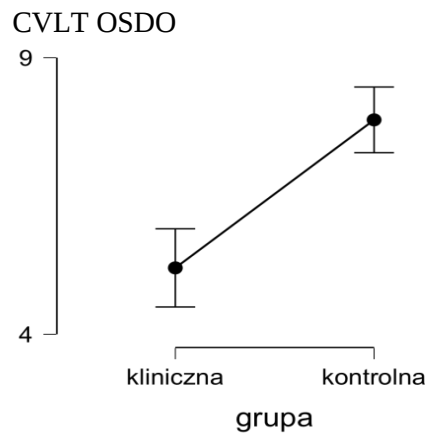
Rycina 16. Różnica między grupą kliniczną a kontrolną w teście CVLT OSKO.

CVLT OPKO

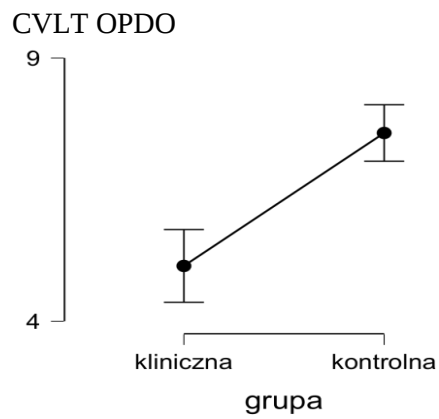


Rycina 17. Różnica między grupą kliniczną a kontrolną w teście CVLT OPKO.

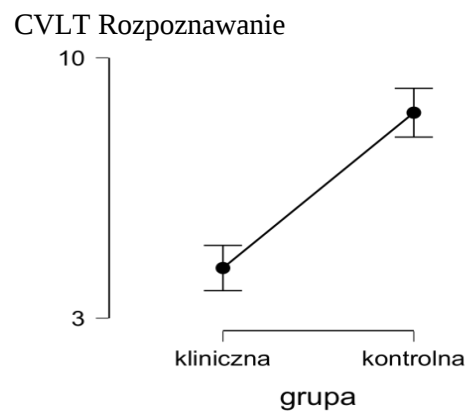
Chorzy z hiperkortyzolemią osiągnęli niższe wyniki w zakresie zdolności do utrzymywania słów w pamięci długotrwałej i swobodnego odtwarzania wcześniej wyuczonego materiału werbalnego (CVLT OSKO) - $t(75.74) = 5.863$, $p < 0.001$ (ryc. 18), w zakresie odtwarzania z podpowiedzią po długim odroczeniu czasowym (CVLT OPKO) $t(73.50) = 5.83$, $p < 0.001$ (ryc. 19) oraz w zakresie rozpoznawania wyuczonych słów, co jest miarą stopnia zakodowania materiału - $t(73.50) = 5.83$, $p < 0.001$ (ryc. 20).



Rycina 18. Różnica między grupą kliniczną a kontrolną w teście CVLT OSDO.



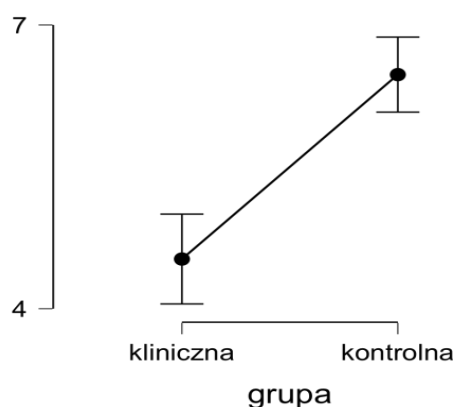
Rycina 19. Różnica między grupą kliniczną a kontrolną w teście CVLT OPDO.



Rycina 20. Różnica między grupą kliniczną a kontrolną w teście CVLT Rozpoznawanie.

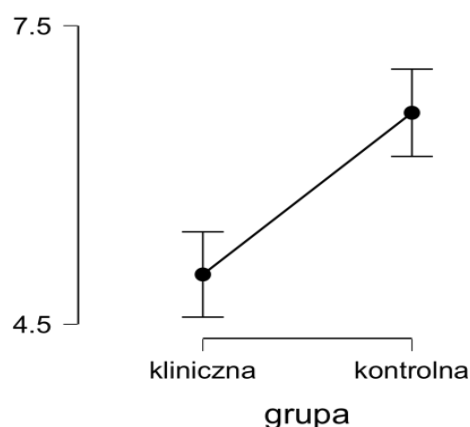
Różnica istotna statystycznie występowała pomiędzy grupami także pod względem występujących błędów persewencji i wtrąceń w odtwarzaniu, co stanowiło miarę efektywności pamięci i koncentracji uwagi, która była w grupie klinicznej gorsza - CVLT Persewencje - $t(75.60) = 6.37, p < 0.001$ (ryc. 21) oraz CVLT Wtrącenia w Odtwarzaniu Swobodnym - $t(77.95) = 5.36, p < 0.001$ (ryc. 22) i CVLT Wtrącenia w Odtwarzaniu z Pomocą - $t(75.93) = 4.10, p < 0.001$ (ryc. 23).

CVLT Persewencje



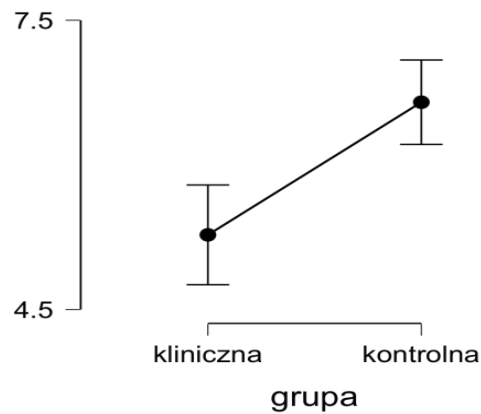
Rycina 21. Różnica między grupą kliniczną a kontrolną w teście CVLT Persewencje.

CVLT Wtrącenia Swobodne



Rycina 22. Różnica między grupą kliniczną a kontrolną w teście CVLT Wtrącenia Swobodne.

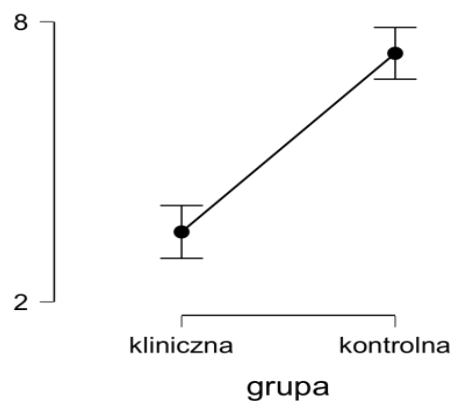
CVLT Wtrącenia z Podpowiedzią



Rycina 23. Różnica między grupą kliniczną a kontrolną w teście CVLT Wtrącenia z Podpowiedzią.

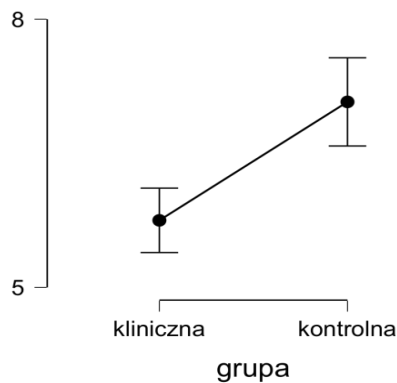
Stosowanie strategii uczenia się odzwierciedlały w CVLT - Współczynnik Bliskości Semantycznej i Współczynnik Bliskości Seryjnej. Pokazały one w jakim stopniu badany stosuje w zapamiętywaniu odpowiednio strategie kategoryzowania w grupy semantyczne lub strategie porządkowe. Stosowanie strategii uczenia się było wyrazem efektywności funkcji wykonawczych związanych z płacami czołowymi. CVLT Wsp. Blisk. Sem. - $t(77.96) = 9.77, p < 0.001$ (ryc. 24). CVLT Wsp. Blisk. Ser. - $t(71.39) = 4.387, p < 0.001$ (ryc. 25).

CVLT Współczynnik Bliskości Semantycznej



Rycina 24. Różnica między grupą kliniczną a kontrolną w teście CVLT Współczynnik Bliskości Semantycznej.

CVLT Współczynnik Bliskości Seryjnej



Rycina 25. Różnica między grupą kliniczną a kontrolną w teście CVLT Współczynnik Bliskości Seryjnej.

Najniższe wyniki osiągalni pacjenci z grupy klinicznej w próbach CVLT Zad. 1 ($M = 4.2$, $SD = 1.5$), CVLT OPKO ($M = 4.8$, $SD = 2$), CVLT Rozpoznawanie ($M = 4.3$, $SD = 1.9$), CVLT Persewercje ($M = 4.5$, $SD = 1.5$). Najniższy wynik stenowy ($M = 3.5$, $SD = 1.8$) był związany ze stosowaniem strategii uczenia (CVLT Blisk. Sem). Różnice między najniżej wykonanymi próbami, a pozostałymi zmiennymi CVLT są istotne statystycznie ($p < 0.005$).

5.3.4 Test Figury Złożonej Rey'a - Osterreith'a TFZ

W TFZ ze względu na zaburzenia rozkładu zmiennej, do zbadania różnic między grupami użyto testu t-Welcha (tab. 11 a).

Tabela 11 a. Wyniki statystyczne TFZ

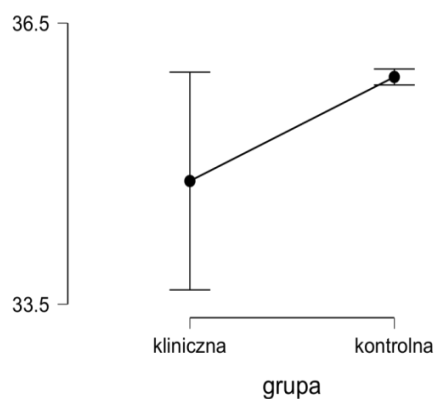
	Test	Statistic	df	p	Effect Size
TFZ kopia	Welch	-2.111	39.919	0.041	-0.472
	Mann-Whitney	591		0.004	-0.261
TFZ reprodukcja z pamięci	Welch	-5.541	74.589	< .001	-1.239
	Mann-Whitney	294		< .001	-0.633

Pacjenci z grupy klinicznej wykonali zarówno kopię jak i reprodukcję z pamięci po odroczeniu czasowym na niższym poziomie. Oznacza to, że w kopiowaniu figury popełnili więcej błędów i wykazali się gorszą percepcją, analizą i syntezą wzrokową, różnica jest istotna statystycznie ($t(39.91) = 2.11, p = 0.041$). Średnia wykonania w grupie klinicznej to $M = 35.1, SD = 2.5$, a w grupie kontrolnej $M = 35.9, SD = 0.3$. W reprodukcji figury z pamięci po trzyminutowym odroczeniu czasowym różnice między grupami były bardziej wyraźne ($t(74.58) = 5.54, p < 0.001$). Średnia wykonania w grupie pacjentów z ZC wynosiła $M = 18.3, SD = 4.6$ a w grupie kontrolnej $M = 23.4, SD = 3.7$ (tab. 11 b, ryc. 26).

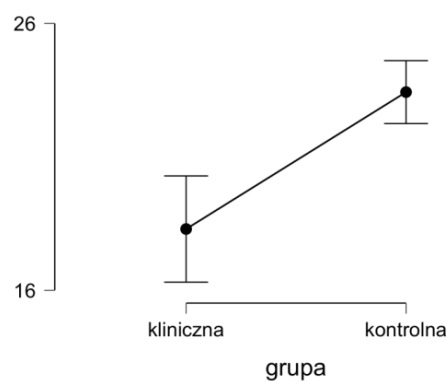
Tabela 11 b. Średnie wyniki w teście TFZ

	Grupy	n	średnia	SD	SE
TFZ kopia	kliniczna	40	35.1	2.5	0.4
	kontrolna	40	35.9	0.3	0.0
TFZ reprodukcja z pamięci	kliniczna	40	18.3	4.6	0.7
	kontrolna	40	23.4	3.7	0.6

TFZ kopia



TFZ reprodukcja z pamięci



Rycina 26. Różnica między grupą kliniczną a kontrolną w kopiowaniu oraz w reprodukcji z pamięci (TFZ).

5.3.5 Niewerbalny Test Uczenia się i Pamięci DCS-II

Do zbadania różnic między grupami w teście DCS-II użyto testu t-Welcha (tab. 12).

Tabela 12. Wyniki statystyczne DCS-II

	t	df	p	Cohen's d
DCS 1 PRÓBA	-5.730	64.931	<0.001	-1.281
DCS SUMA	-6.885	77.010	<0.001	-1.540
WEU	-5.770	76.013	< 0.001	-1.290
WB	-5.340	66.262	< 0.001	-1.194

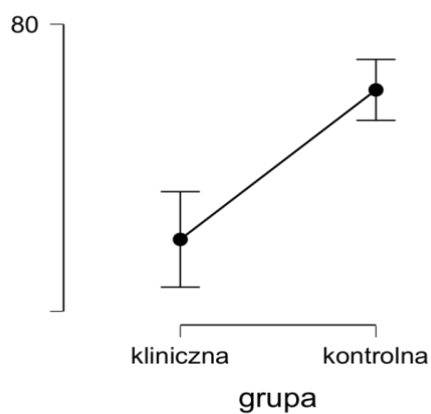
Test Welcha

Średnie wyniki centylowe pokazuje tabela 13. Wyższy wynik wyrażony w centylach świadczy o lepszym wykonaniu. Grupa kliniczna popełniała więcej błędów (Wskaźnik Błędów- WB) podczas wykonywania zadania ($M = 42.5$, $SD = 26$), niż grupa kontrolna ($M = 68.6$, $SD = 16.6$) (ryc. 27). Różnica była istotna statystycznie ($t(66.26) = 5.34$, $p < 0.001$). Pacjenci z ZC mieli mniejszą pojemność pamięci wzrokowej w pierwszej próbie ($M = 40.2$ centyla, $SD = 25.2$), niż pacjenci z grupy kontrolnej ($M = 67.0$, $SD = 15.5$). Różnica była istotna statystycznie ($t(64.93) = 5.73$, $p < 0.001$), choć wyniki w obydwu grupach pozostawały w granicach wyników przeciętnych (ryc. 28). Grupy różniły się także w zakresie efektywności zapamiętywania wzrokowego (DCS suma) (ryc. 29). Średnie wyniki w grupie klinicznej wynosiły $M = 26.0$, $SD = 19.8$, co jest wynikiem niskim, a w grupie kontrolnej $M = 58.3$ centyla, $SD = 22.1$. Różnica była istotna statystycznie ($t(77.01) = 6.88$, $p < 0.001$). Wskaźnik Efektywności Uczenia (WEU), będący miarą skuteczności zapamiętywania wzrokowego, odzwierciedlający efektywność kodowania materiału niewerbalnego również różnił obie grupy (ryc. 30). Grupa kliniczna uzyskała gorsze wyniki ($M = 31.2$, $SD = 18.9$), niż grupa kontrolna ($M = 57.9$, $SD = 22.2$). Różnica była istotna statystycznie ($t(66.26) = 5.34$, $p < 0.001$), a uzyskiwane w grupie klinicznej wyniki zaliczane są do niskich.

Tabela 13. Średnie wyniki w grupach klinicznej i kontrolnej w teście DCS-II

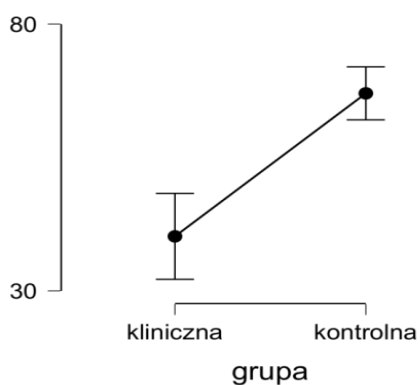
	Grupy	n	średnia	SD	SE
DCS 1 PRÓBA	kliniczna	40	40.2	25.2	4
	kontrolna	40	67.0	15.5	2.5
DCS SUMA	kliniczna	40	26.0	19.8	3.1
	kontrolna	40	58.3	22.1	3.5
WEU CENTYLE	kliniczna	40	31.2	18.9	3.0
	kontrolna	40	57.9	22.2	3.5
WB CENTYLE	kliniczna	40	42.5	26.0	4.1
	kontrolna	40	68.6	16.6	2.6

Wskaźnik Błędów (WB)

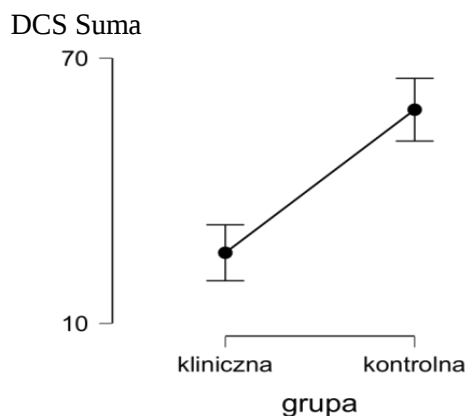


Rycina 27. Różnica między grupą kliniczną a kontrolną w teście DCS-II WB.

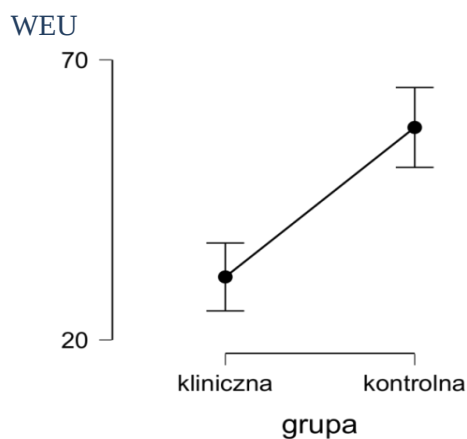
DCS 1 Próba



Rycina 28. Różnica między grupą kliniczną a kontrolną w teście DCS-II 1 Próba.



Rycina 29. Różnica między grupą kliniczną a kontrolną w efektywności uczenia się wzrokowego (DCS-II Suma)



Rycina 30. Różnica między grupą kliniczną a kontrolną w teście DCS-II Wskaźnika Efektywności Uczenia WEU

5.3.7 Skala Inteligencji D. Wechslera dla Dorosłych WAIS-R(PL)

W Skali Inteligencji Wechslera dla Dorosłych ze względu na zaburzenia rozkładu zmiennej, do zbadania różnic między grupami użyto testu t- Welcha (tab. 14). Nie zaobserwowano różnic pomiędzy grupami w zakresie wskaźnika IQ ($t(76.94) = 0.201$, $p = 0.84$). Wyniki grupy klinicznej i kontrolnej mieściły się w granicach inteligencji przeciętnej (tab. 15). W zakresie wskaźnika Pamięć i Odporność na Dystraktory, grupa

kontrolna uzyskała wyniki wyższe ($M = 103.4$, $SD = 6.3$), niż grupa kliniczna ($M = 100.6$, $SD = 10.5$). Różnica nie była jednak istotna statystycznie ($t(63.76) = 0.20$, $p = 0.14$).

Tabela 14. Wyniki statystyczne WAIS-R(PL)

	t	df	p
WAIS-R(PL) IQ	-0.201	76.949	0.842
Pamięć i Odporność na Dystraktory	-1.471	63.760	0.146

Test Welcha

Tabela 15. Średnie wyniki w grupach klinicznej i kontrolnej w teście WAIS-R (PL)

	Grupy	n	średnia	SD	SE
WAIS-R wynik ogólny	kliniczna	40	103.2	7.7	1.2
	kontrolna	40	103.5	6.8	1.1
Pamięć i Odporność na Dystraktory	kliniczna	40	100.5	10.5	1.7
	kontrolna	40	103.4	6.3	1.0

5.3.8 Korelacje między testami

Pomiędzy poziomem wykonania użytych w badaniu testów istnieją wzajemne korelacje. Analizując zależności między zmiennymi posłużono się współczynnikami korelacji dla zmiennych nieparametrycznych rho–Spearmana (tab. 16). Korelacje widoczne są w zmiennych określających efektywność uczenia się werbalnego i niewerbalnego (CVLT Zadania 1-5 vs DSC Suma) - $r = 0.53$, $p < 0.001$, w odtwarzaniu z pamięci po krótkim dystraktorze czasowym (CVLT OSKO vs TFZ reprodukcja z pamięci) - $r = 0.38$, $p = 0.017$, w odtwarzaniu z pamięci po dłuższym odroczeniu czasowym (CVLT OSDO vs TFZ reprodukcja z pamięci, CVLT OPDO vs TFZ reprodukcja z pamięci) - $r = 0.427$, $p = 0.012$. Istnieje też korelacja między zmiennymi dotyczącymi ilości popełnianych błędów w zadaniach werbalnych i niewerbalnych (CVLT Wtr. Swob vs DCS WB, $r = 0.58$, $p < 0.001$, CVLT Wtr. z Podp. vs DCS WB, $r = 0.77$, $p < 0.001$).

Tabela 16. Korelacje między testami- wyniki statystyczne

			rho-Spearmana	p
CVLT Zadania1-5	-	DCS SUMA	0.531	< 0.001
CVLT OSKO	-	DCS WEU	0.172	0.288
CVLT OSKO	-	TFZ reprodu. z pamięci	0.377	0.017
CVLT OSD0	-	DCS WEU	0.089	0.584
CVLT OSD0	-	TFZ reprodu. z pamięci	0.427	0.006
CVLT OPDO	-	CVLT Blisk.Sem.	0.823	< 0.001
CVLT OPDO	-	CVLT Blisk.Ser.	-0.071	0.662
CVLT OPDO	-	DCS WEU	0.146	0.367
CVLT OPDO	-	TFZ reprodu. z pamięci	0.316	0.047
CVLT Rozp.	-	TFZ reprodu. z pamięci	0.248	0.123
CVLT Pers.	-	DCS WB	0.273	0.089
CVLT Wtr.Swob	-	DCS WB	0.576	< 0.001
CVLT Wtr. z pod.	-	DCS WB	0.773	< 0.001
DCS SUMA	-	TFZ reprodu. z pamięci	0.225	0.163
DCS WEU	-	TFZ reprodu. z pamięci	0.156	0.335

6. Czynniki wpływające na zaburzenia poznawcze i emocjonalne

6.1 Długość trwania hiperkortyzolemii

Nie znaleziono korelacji między zmienną czas trwania objawów hiperkortyzolemii, a stanem emocjonalnym i poznawczym mierzonym testami SDB, HADS, STAI, CVLT, TFZ, DCS-II ($p > 0.05$). Do obliczenia korelacji posłużono się współczynnikami korelacji dla zmiennych nieparametrycznych rho–Spearmana (tab. 17).

Tabela 17. Zależność między czasem trwania hiperkortyzolemii a wynikami testów SDB, HADS, STAI, CVLT, DCS-II, TFZ- wyniki statystyczne

Czas trwania objawów hiperkortyzolemii	testy psychometryczne	rho- Spearmana	P
czas trwania objawów	CVLT Zad. 5	-0.283	0.191
czas trwania objawów	CVLT Lista B	-0.003	0.989
czas trwania objawów	CVLT Zad. 1-5	0.232	0.286
czas trwania objawów	CVLT OSKO	-0.192	0.379
czas trwania objawów	CVLT OPKO	-0.246	0.258
czas trwania objawów	CVLT OSDO	-0.074	0.739
czas trwania objawów	CVLT OPDO	-0.177	0.419
czas trwania objawów	CVLT Rozpozn.	-0.247	0.255
czas trwania objawów	CVLT Persew.	-0.071	0.746
czas trwania objawów	CVLT Wtr. Sw.	-0.298	0.167
czas trwania objawów	DCS 1 Próba	-0.085	0.701
czas trwania objawów	DCS Suma	-0.029	0.895
czas trwania objawów	WEU	0.020	0.929
czas trwania objawów	WB	0.004	0.987
czas trwania objawów	TFZ Rep. z pam.	-0.169	0.442
czas trwania objawów	BDI-II	0.114	0.514
czas trwania objawów	HADS- Lęk	-0.182	0.297
czas trwania objawów	HADS- Depresja	0.238	0.169
czas trwania objawów	STAI- stan	0.128	0.464
czas trwania objawów	STAI- cecha	0.142	0.417

6.2 Poziom kortyzolu wydalanego w dobowej zbiorce moczu

Analiza statystyczna nie potwierdziła korelacji między zmienną poziom kortyzolu wydalanego w dobowej zbiorce moczu, a poziomem wykonania testów pamięciowych CVLT, TFZ, DCS-II ($p > 0.05$). Analizując zależności między zmiennymi posłużono się współczynnikami korelacji dla zmiennych nieparametrycznych rho-Spearmana (tab. 18).

Tabela 18. Zależność między zmienną poziom kortyzolu w DZM a wynikami testów CVLT, DCS-II, TFZ-
wyniki statystyczne

Poziom kortyzolu wydalanego w DZM (nmol/l)			rho-Spearmana	P
poziom kortyzolu w DZM	-	CVLT Zadanie 1	0.022	0.891
poziom kortyzolu w DZM	-	CVLT Zadanie 5	-0.054	0.741
poziom kortyzolu w DZM	-	CVLT Lista B	0.015	0.927
poziom kortyzolu w DZM	-	CVLT Zadania 1-5	0.117	0.472
poziom kortyzolu w DZM	-	CVLT OSKO	-0.227	0.159
poziom kortyzolu w DZM	-	CVLT OPKO	-0.185	0.254
poziom kortyzolu w DZM	-	CVLT OSDO	-0.020	0.900
poziom kortyzolu w DZM	-	CVLT OPDO	-0.085	0.602
poziom kortyzolu w DZM	-	CVLT Rozpoznawanie	-0.079	0.629
poziom kortyzolu w DZM	-	CVLT Perseweraacje	-0.115	0.481
poziom kortyzolu w DZM	-	CVLT Wtr. Swob.	-0.205	0.205
poziom kortyzolu w DZM	-	CVLT Wtr. z Pod.	-0.135	0.407
poziom kortyzolu w DZM	-	CVLT Blisk. Sem.	-0.229	0.155
poziom kortyzolu w DZM	-	CVLT Blisk. Ser.	0.144	0.376
poziom kortyzolu w DZM	-	DCS 1 PRÓBA	-0.010	0.953
poziom kortyzolu w DZM	-	DCS Suma	-0.053	0.746
poziom kortyzolu w DZM	-	WEU	-0.138	0.397
poziom kortyzolu w DZM	-	WB	-0.144	0.376
poziom kortyzolu w DZM	-	TFZ Kopia	0.164	0.312
poziom kortyzolu w DZM	-	TFZ Reprod. z pamięci	0.013	0.938

Nie potwierdzono także korelacji między zmienną poziom kortyzolu wydalanego w dobowej zbiorce moczu, a stanem emocjonalnym mierzonym testami BDI-II, HADS, STAI. Nie istniała też korelacja między długością trwania hiperkortyzolemii, a poziomem kortyzolu wydalanego w DZM ($r = -0.098$, $p = 0.577$) (tab. 19).

Tabela 19. Zależność między zmienną poziom kortyzolu w DZM a wynikami testów SDB, HADS, STAI - wyniki statystyczne

Poziom kortyzolu wydalanego w DZM (mmol/l)	testy psychometryczne	rho Spearmana	P
poziom kortyzolu wydalanego w DZM	- BDI-II	0.150	0.355
poziom kortyzolu wydalanego w DZM	- HADS-Lęk	0.201	0.214
poziom kortyzolu wydalanego w DZM	- HADS-Depresja	0.013	0.937
poziom kortyzolu wydalanego w DZM	- STAI stan	0.051	0.755
poziom kortyzolu wydalanego w DZM	- STAI cecha	-0.024	0.885
poziom kortyzolu wydalanego w DZM	- czas trwania objawów hiperkortyzolemii	-0.098	0.577

6.3 Depresja

Celem poniższej analizy było określenie wpływu zaburzeń depresyjnych bądź ich braku na poziom wykonania zadań poznawczych u pacjentów z zespołem Cushinga. Do określenia korelacji użyto testu t-Welcha. Grupy porównawcze stanowili pacjenci z ZC z wyraźnymi cechami zaburzeń depresyjnych w teście HADS ($n = 17$), vs pacjenci z ZC bez cech depresji w teście HADS ($n = 19$). Nie zaobserwowano korelacji pomiędzy zmienną występowania depresji, a natężeniem zaburzeń funkcji poznawczych ($p > 0.05$). Zarówno pacjenci z depresją i ZC jak i chorzy bez depresji z ZC wykonali testy na porównywalnym poziomie (tab. 20 i 21).

Tabela 20. Zależność między występowaniem depresji a zaburzeniami funkcji poznawczych- dane statystyczne

	t	df	P
CVLT Zadanie 1	0.366	33.480	0.716
CVLT Zadanie 5	1.437	32.086	0.160
CVLT Lista B	-0.299	33.319	0.767
CVLT Zadania 1-5	1.257	33.424	0.218
CVLT OSKO	0.765	32.891	0.450
CVLT OPKO	0.525	33.291	0.603
CVLT OSDO	1.383	33.995	0.176
CVLT OPDO	0.759	33.985	0.453
CVLT Rozpoznawanie	0.904	30.968	0.373
CVLT Persewercje	0.779	33.991	0.441
CVLT Wtr. Swob.	1.189	26.174	0.245
CVLT Wtr. z Pod.	-0.072	30.472	0.943
CVLT Blisk. Sem.	1.639	33.975	0.110
CVLT Blisk. Ser.	-0.503	33.971	0.619
DCS 1 Próba	-0.028	27.175	0.978
DCS Suma	-0.453	32.759	0.653
DCS WEU	0.488	32.968	0.629
DCS WB	0.921	31.709	0.364
TFZ Kopia	-1.365	16.771	0.190
TFZ Reprod. z pamięci	-0.063	31.055	0.950

Test Welcha

Tabela 21. Średnie wyniki testów poznawczych w grupie pacjentów z ZC z depresją i bez depresji

	Grupy	n	średnia	SD	SE
CVLT Zadanie 1	depresja	17	4.3	1.4	0.3
	norma	19	4.1	1.7	0.4
CVLT Zadanie 5	depresja	17	5.9	1.5	0.4
	norma	19	5.0	2.2	0.5
CVLT Lista B	depresja	17	5.2	1.9	0.5
	norma	19	5.4	1.8	0.4
CVLT Zadania 1-5	depresja	17	5.2	1.5	0.4
	norma	19	4.5	1.9	0.4
CVLT OSKO	depresja	17	5.3	1.9	0.5
	norma	19	4.8	2.5	0.6
CVLT OPKO	depresja	17	4.9	1.8	0.4
	norma	19	4.5	2.3	0.5
CVLT OSDO	depresja	17	5.7	2.1	0.5
	norma	19	4.6	2.3	0.5
CVLT OPDO	depresja	17	5.3	2.1	0.5
	norma	19	4.7	2.4	0.5
CVLT Rozpoznawanie	depresja	17	4.6	2.1	0.5
	norma	19	4.0	1.7	0.4
DCS 1 PRÓBA	depresja	17	39.2	31.0	7.5
	norma	19	39.4	20.4	4.7
DCS SUMA	depresja	17	24.0	16.4	4.0
	norma	19	26.9	22.4	5.1
WEU	depresja	17	32.5	19.3	4.7
	norma	19	29.5	18.1	4.2
WB	depresja	17	46.4	27.8	6.7
	norma	19	38.4	23.8	5.5
TFZ Kopia	depresja	17	34.4	3.6	0.9
	norma	19	35.6	0.6	0.1
TFZ Reprod. z pamięci	depresja	17	18.1	5.1	1.2
	norma	19	18.2	4.2	1.0

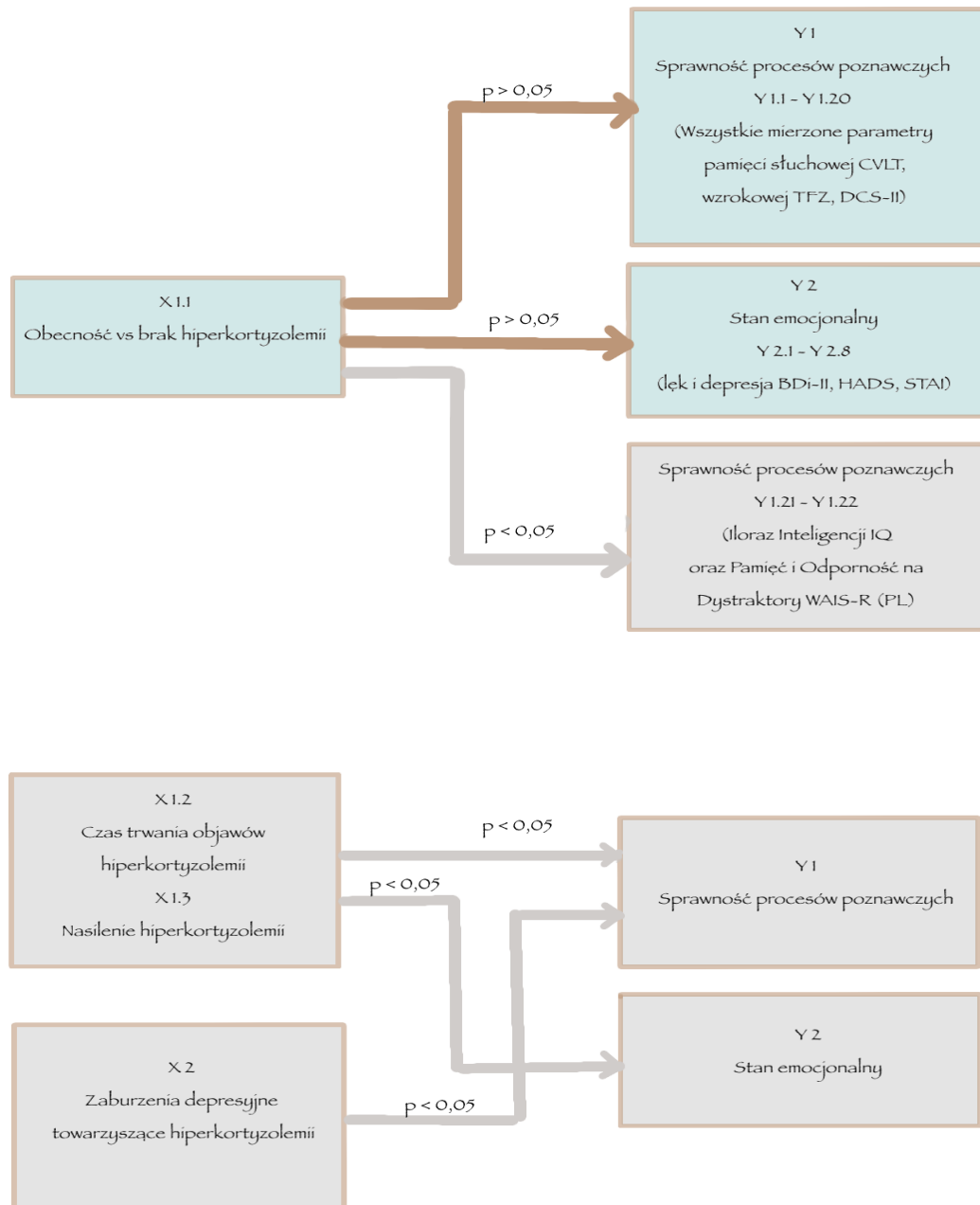
Grupy	n	średnia	SD	SE
-------	---	---------	----	----

7. Podsumowanie wyników

Podsumowanie istotnych statystycznie zależności między zmiennymi oraz związków między zmiennymi nie potwierdzonych w badaniu przedstawia rycina 31.

Hiperkortyzolemia ma wpływ na stan emocjonalny oraz na sprawność procesów poznawczych, choć nie ma wpływu na iloraz inteligencji. Jak wynika z obserwacji lekarskich, długość trwania hiperkortyzolemii ma wpływ na samopoczucie fizyczne pacjenta, które pogarsza się w miarę trwania choroby jednak czas ekspozycji na nadmiar kortyzolu nie ma wpływu na wyniki testów mierzących sprawność poznawczą. Również nasilenie zmian emocjonalnych nie było skorelowane z długością trwania hiperkortyzolemii.

Badanie nie ujawniło też zależności między nasileniem choroby, za którego wskaźnik przyjęto w tej pracy poziom kortyzolu wydalanego w DZM, a wynikami testów neuropsychologicznych. Depresja będąca częstym zaburzeniem towarzyszącym hiperkortyzolemii nie miała wpływu na efektywność wykonywania zadań poznawczych. Zarówno pacjenci z ZC i depresją jak i chorzy z ZC bez depresji osiągnęli podobne wyniki.



Rycina 31. Schemat obrazujący związki między zmiennymi X i Y. Zależności między zmiennymi potwierdzone w badaniach przedstawiono na niebiesko, kolor szary dotyczy zmiennych pomiędzy którymi nie istnieje związek istotny statystycznie

8. Dyskusja

Harvey Cushing w 1932 roku opisując objawy choroby związanej z guzem przedniego płata przysadki, zwrócił uwagę na przejawy psychopatologii występujące u chorych z hiperkortyzolemią [6]. Od tego czasu powstało wiele badań pozwalających jeszcze lepiej poznać mechanizm choroby, jej skutki oraz metody leczenia. Systematycznie poszerza się także świadomość dotycząca objawów neuropsychologicznych, gdyż ZC jest typowym przykładem endokrynopatii, która wywołuje poważne konsekwencje w sferze funkcjonowania psychicznego [1, 3, 5, 8, 9, 10, 11, 16, 53, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 91, 117].

Równowaga emocjonalna oraz kondycja poznawcza są warunkami dobrego samopoczucia ogólnego. Stan psychiczny ma wpływ na codzienne funkcjonowanie oraz na postawę pacjenta w stosunku do leczenia i do działań ukierunkowanych na zdrowienie. Rzutuje na jakość życia chorego i jego poczucie dobrostanu [5]. Poszerzenie wiedzy w tym kierunku, które stanowi cel tej pracy, jest więc niezbędne, zwłaszcza mając na uwadze doniesienia, że deficyty neuropsychologiczne mogą się utrzymywać nawet w remisji, po ustąpieniu hiperkortyzolemii [1, 2, 3, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 100].

W pracy tej podjęto się zbadania i scharakteryzowania zaburzeń neuropsychologicznych u 40 pacjentów z zespołem Cushinga. W literaturze polskojęzycznej praktycznie nie ma badań na ten temat, poza kazuistycznymi pracami dotyczącymi zaburzeń psychicznych w przebiegu hiperkortyzolemii [7, 26, 27, 106, 113]. W literaturze światowej można znaleźć prace zgłębiające ten problem, jednak tylko nieliczne ujmują wieloaspektowo problematykę zaburzeń neuropsychiatrycznych i neurokognitywnych [160, 161]. Przedmiotem niniejszej rozprawy jest poszerzenie i uzupełnienie obszaru badawczego dotyczące pacjentów narażonych na ponadfizjologiczne poziomy kortyzolu w przebiegu zespołu Cushinga wywołanego obecnością gruczolaka przysadki lub gruczolaka nadnercza. W pracy zastosowano jasne kryteria doboru grup, użyto uniwersalnych narzędzi dostępnych dla pomiaru procesów poznawczych i emocjonalnych. Uzyskane wyniki mogą posłużyć lepszemu zrozumieniu specyfiki trudności występujących w populacji chorych z ZC i tworzeniu dla nich programów rehabilitacji, ukierunkowanych na zmniejszenie fizycznego i psychospołecznego obciążenia, jakie niesie ta choroba.

Uzyskane w tej pracy wyniki w niektórych aspektach pokrywają się z wynikami innych autorów. Istnieje jednocześnie sporo rozbieżności, których interpretacja może być pouczająca. Już na wstępie widoczne są różnice w doborze narzędzi badawczych, które utrudniają, a czasem uniemożliwiają porównywanie wyników. Z całą pewnością testy użyte przez badaczy tematu, a na których opiera się interpretacja i wyciągane są wnioski, cechują się różnym stopniem trudności i mierzą różne aspekty badanych zjawisk. Uzasadniać to może odmienne wyniki uzyskiwane w poszczególnych badaniach. Także w badaniu własnym autorki zauważyć można różnicę w wynikach poszczególnych testów. Przykładowo w Skali Depresji Becka odsetek osób depresyjnych wynosił 62,5%, a w Szpitalnej Skali Lęku i Depresji wyraźne objawy depresji prezentowała znacznie mniejsza grupa pacjentów, bo jedynie 32,5%. Być może jest to kwestia sprecyzowania kryteriów. W BDI-II depresję podzielono na lekką, umiarkowaną i ciężką. W HADS wyróżniono wyniki graniczne oraz wyniki potwierdzające zaburzenie. Możliwe, że osoby opisywane jako pacjenci z lekkimi zaburzeniami depresyjnymi w BDI-II to pacjenci, którzy w HADS osiągnęli wyniki graniczne. Wówczas ostateczne wyniki są bardziej zbliżone (ponad 42% osób poza normą). Należy też przypomnieć, że BDI-II jest narzędziem bardziej precyzyjnym, zawiera 21 pozycji, podczas gdy HADS tylko 7 odnoszących się do depresji. Przykład ten pokazuje trudności interpretacyjne w przypadku użycia różnych narzędzi badawczych.

Jak już wspomniałam wcześniej, w literaturze polskojęzycznej znajdziemy jedynie opisy pojedynczych przypadków zaburzeń psychicznych, najczęściej ostrych zaburzeń psychotycznych wywołanych nadmiarem kortyzolu. W piśmiennictwie światowym liczba badań, które dotyczyłyby tej grupy chorych i ujmowały wieloaspektowo problematykę zaburzeń neuropsychiatrycznych i neurokognitywnych jest również niewystarczająca. Pierwsze systematyczne obserwacje wpływu przewlekłe podwyższonego kortyzolu na procesy pamięci i emocji mają swój początek w latach osiemdziesiątych XX w. Prowadziła je wówczas psychiatra Monika Starkman [162]. Na jej badania powołuje się do dziś wielu autorów i wbrew pozorom, mimo iż minęło ponad 40 lat, niewiele badań wykazuje podobną wartość metodologiczną. Frimodt-Moller [160] dokonała pierwszego przeglądu i metaanalizy anglojęzycznych prac dotyczących zaburzeń emocjonalnych i poznawczych u chorych z hiperkortyzolemią. Z ponad 3 tysięcy pozycji dotyczących tematu, ostatecznie tylko 18 spełniało surowe kryteria narzucone przez autorów metaanalizy. Były nimi: dobrze

sprecyzowana metoda diagnostyczna, dobrze określone grupy kliniczna i kontrolna i jasne zasady rekrutacji grup. Ta niewielka liczba spełniająca kryteria pokazuje jedną z możliwych przyczyn zmienności obserwowanych u różnych autorów wyników [62, 65, 83, 96, 98, 163, 164, 165, 166, 168, 169, 170]. Mimo poprawności i precyzji metodologicznej we wspomnianych badaniach, niewątpliwą słabą stroną wszystkich tych prac była mała liczebność grupy klinicznej (od kilku pacjentów do maksymalnie 35), co zwłaszcza przy kilku-kilkunastoosobowych grupach daje ograniczone możliwości generalizowania wniosków na całą populację chorych. W tym samym czasie powstała inna metaanaliza, w której postawiono kryterium liczebności badanej grupy na minimum 50 osób. Zebrano wszystkie prace dotyczące pacjentów z gruczolakami przysadki, zarówno niewydzielającymi hormonów jak i wydzielającymi ACTH, GH lub PRL. Zestawiono w sumie 102 prace, z czego jednak tylko piąta część dotyczyła ZC. Z tej grupy zaś tylko nieliczne prace badały funkcje poznawcze. Większość dotyczyła bowiem ogólnej jakości życia (QoL) [161]. Te dwie metaanalizy wskazują, że w dalszym ciągu istnieje niedostatek prac pozwalających precyzyjnie scharakteryzować grupę chorych z ZC. Problemem jest zarówno liczebność grup badanych z tym rzadkim schorzeniem, jak i dobór narzędzi pozwalających kompleksowo ująć problematykę zaburzeń neuropsychologicznych. Niniejsza praca, w której objęto badaniem 40 pacjentów z hiperkortyzolemią i zastosowano liczne testy do oceny zarówno stanu psychicznego jak i procesów poznawczych, stanowić może ważne uzupełnienie dotychczasowej wiedzy.

Grupa kliniczna

Z racji na niską częstotliwość występowania zespołu Cushinga w populacji obserwacje i wyciąganie wniosków w tej grupie chorych, wymagają zgromadzenia reprezentatywnej grupy pacjentów, co nie jest łatwym zadaniem. W badaniu przeprowadzonym w ramach tej rozprawy brało udział 40 pacjentów z aktywnym zespołem Cushinga. W większości badań innych autorów przytaczanych w tym opracowaniu liczebność grup pacjentów z ZC była niższa. W badaniach Santos brało udział 16 osób z aktywnym ZC [91], u Dorn 33 pacjentów z hiperkortyzolemią [166], u innych podobnie - 18 pacjentów z ZC u Langeneckera [103], 12 u Maheu [87], 18 u Jiang [101], 20 chorych u Loosen [167], 21 u Bas-Hoogendam [13], 35 u Pires (ale tylko 8 z aktywnym ZC) [96], 11 z czynną hiperkortyzolemią u Resmini [65], 15

u Leon-Carrion [168], 11 u Grillon [169], 25 u Mauri [170], 27 osób u Hook [164], 24 u Starkman w badaniach z 2003 roku [98], w kolejnych badaniach Forget odpowiednio 19, 13 i 18 osób [165, 122, 62], 10 u Michaud [71], 12 u Ragnarsson [18], 16 u Heald [171] i 35 osób w pierwszym badaniu na ten temat autorstwa Starkmann [162].

U kilkorga autorów grupa kliniczna była podobnie liczna jak grupa zebrana w moim badaniu - 40 os. u Liu [172], 40 u Alcalar [5] i 48 w badaniach Starkman z 2001 roku [163]. Rzadziej natomiast spotkać można było badania, w których liczebność grup pacjentów z ZC była bardzo liczna, np. 209 chorych w badaniu prowadzonym przez Kelly [173], 66 i 162 osób w kolejnych badaniach Sonino [174, 175]. W tych ostatnich pracach analizowano jednak tylko emocjonalne następstwa hiperkortyzolemii. Ponieważ nie przeprowadzano oceny funkcji poznawczych, charakterystyka neuropsychologicznych konsekwencji przewlekłej hiperkortyzolemii nie może być w tej sytuacji kompletna.

Wielkość grupy klinicznej ma oczywiście duże znaczenie dla generalizowania wyciąganych wniosków na całą populację chorych z ZC. W kontekście przytaczanych wyżej badań, czterdziestoosobowa grupa zebrana w mojej pracy, poddana wielowymiarowej ocenie zarówno funkcji emocjonalnych jak i poznawczych, daje podstawę do rzetelnej charakterystyki pacjentów z hiperkortyzolemią.

Grupa kontrolna

Kolejnym elementem mogącym mieć wpływ na nie zawsze pokrywające się wyniki badań różnych autorów jest dobór grupy kontrolnej. W mojej rozprawie grupę kontrolną celowo rekrutowano nie spośród zdrowych ochotników, lecz wśród pacjentów poddanych hospitalizacji. W grupie porównawczej znaleźli się chorzy z rozpoznaniem gruczolaka bogatolipidowego nadnercza nieczynnego hormonalnie. Czynnikiem różnicującym grupy była więc obecność bądź brak hiperkortyzolemii. Ponieważ oceniano stan psychiczny pacjentów i założono, że na jej kształt wpływa właśnie nadmiar kortyzolu, dobór pacjentów do grupy kontrolnej spośród pacjentów hospitalizowanych dał szansę na choćby częściową kontrolę „wyjściowego” poziomu stresu i napięcia. Porównując parametry lęku i depresji u chorych z ZC, zestawiając ich ze zdrowymi, nie ma kontroli nad tym, na ile sama hospitalizacja, diagnoza i stres wpływają na ostateczne wyniki kwestionariuszy. Rekrutując do grupy

porównawczej pacjentów również poddanych diagnozie i badaniom można uznać, że jedynym czynnikiem potencjalnie różnicującym grupę kliniczną i kontrolną była hiperkortyzolemia. Ponadto użyty w tej pracy Inwentarz Stanu i Cechy Lęku STAI wykazał, że pacjenci hospitalizowani z powodu nieaktywnych hormonalnie gruczolaków nadnerczy, stanowiących grupę kontrolną, odczuwali lęk wywołany sytuacją, w jakiej się znaleźli. Niższy poziom lęku - jako cecha - obrazował ich funkcjonowanie w warunkach normalnych.

W innych opracowaniach grupę kontrolną stanowili najczęściej zdrowi ochotnicy [13, 62, 65, 96, 163, 166, 169]. Istnieją też badania, w których grupa kontrolna rekrutowana była z określonych populacji, np. z dawców krwi [91] lub tylko spośród kobiet [168]. W badaniach Mauri [170] pacjenci do grupy kontrolnej rekrutowani byli spośród chorych oddziału neurologii. Byli to chorzy z zaburzeniami nieobejmującymi CUN, np. z neuropatią nerwów obwodowych, bólem kręgosłupa w odcinku lędźwiowo-krzyżowym, rwą kulszową lub otalgia. Wprawdzie żaden z tych chorych nie miał w swej historii urazów głowy i chorób centralnego układu nerwowego, ale utworzona grupa porównawcza była bardzo niejednorodna, a przede wszystkim obciążona czynnikiem bólowym, związanym z występującymi u tych chorych dolegliwościami. Z punktu widzenia psychologicznego trudno uznać za miarodajne wyniki testów oceniających kondycję umysłową w kontekście wiedzy, iż przewlekłe odczuwany ból ma silny wpływ na nastrój i z pewnością nie sprzyja osiągnięciu optymalnych wyników w testach poznawczych.

Pozostając przy temacie doboru grupy kontrolnej w powyższych badaniach celowo nie uczyniono kryterium wykluczenia obecnych w wywiadzie zaburzeń psychicznych o charakterze depresyjnym. W ciągu całego życia epizod depresyjny dotyka kilkanaście procent populacji, dlatego założeniem autorki było, by pod tym względem grupa nie była wyselekcjonowana i ograniczona jedynie do osób zdrowych. Wśród pacjentów z grupy kontrolnej znalazł się jeden przypadek ze zdiagnozowaną wcześniej depresją o umiarkowanym nasileniu. Stanowił on 2,5% całej grupy. Po przeprowadzeniu badań (BDI-II), objawy depresyjne, najczęściej o łagodnym, rzadziej o umiarkowanym nasileniu, przejawiało 17,5% badanych w grupie kontrolnej (bez hiperkortyzolemii), co odzwierciedla w pewnym stopniu częstość występowania zaburzeń nastroju w populacji ogólnej.

Zaburzenia emocjonalne w ZC

W niniejszej pracy do oceny zaburzeń funkcji emocjonalnych dobrano kwestionariusze czułe na obecność zaburzeń depresyjnych i lękowych (BDI-II, HADS). Z uwagi na stres, jakim jest hospitalizacja, diagnoza i oczekiwanie na zabieg operacyjny, w badaniu wprowadzono także Inwentarz Stanu i Cechy Lęku (STAI), aby zróżnicować sytuacyjny lęk od bardziej trwałej cechy lęku. Wśród dostępnych w literaturze prac na temat zaburzeń afektywnych w ZC, tylko nieliczne badania kładły nacisk na sprecyzowanie czynników mogących mieć niezależnie wpływ na wyniki testów mierzących stan psychiczny. W kilku pracach użyto STAI [91, 96, 176], w nielicznych zastosowano kryterium wykluczenia wykraczające poza obecność chorób psychicznych lub stosowanie używek w wywiadzie. W mojej pracy - przed włączeniem chorych do grupy klinicznej - dokonałam selekcji, wykluczając tych chorych z ZC, których stan psychiczny z dużym prawdopodobieństwem mógł wynikać z innych - niż bieżąca choroba - zdarzeń życiowych. Doświadczenia psychologiczne pokazują, że spora grupa pacjentów obarczona jest doświadczeniami trudnymi, traumatycznymi, stresującymi, mogącymi mieć potencjalny wpływ na stan psychiczny. Kontrola tych zmiennych jest niezwykle trudna, dlatego bardzo istotnym wydaje się uważny dobór pacjentów do badania. Tylko w nielicznych badaniach zwrócono na te czynniki uwagę. Loosen [167] zastosował rozbudowany wywiad rodzinny, Starkman brała pod uwagę funkcjonowanie psychospołeczne, życie rodzinne i zawodowe [162]. U Sonino [24] badanie poprzedzone było specjalną rozmową dotyczącą zdarzeń życiowych występujących przed chorobą. Tak solidne podejście w zakresie doboru pacjentów, zastosowane jednak w nielicznych badaniach, daje szansę na większą rzetelność uzyskanych danych. Mając to na uwadze - w podjętym w niniejszej pracy badaniu - wzięto pod uwagę wcześniejsze doświadczenia życiowe pacjentów z zespołem Cushinga. Wykluczono z grupy klinicznej jedną osobę, która w nieodległej przeszłości doświadczyła straty dziecka, co uznano za czynnik silnie traumatyczny, mogący mieć istotny wpływ na wyniki kwestionariuszy mierzących nastrój.

Zgodnie z wynikami badań, w grupie chorych z hiperkortyzolemią częstość występowania depresji jest wyższa niż w grupie kontrolnej. Aż 62,5% badanych w grupie klinicznej spełniało kryteria diagnostyczne depresji w teście BDI-II, z czego 47,5% prezentowało

objawy umiarkowane i ciężkie. Objawy ciężkiej depresji przejawiało 13% chorych, a 23% potwierdzało obecność myśli o charakterze suicydalnym. W teście HADS 42,5% badanych miało wyraźne zaburzenia depresyjne, ponadto 10% osiągnęło wyniki graniczne, sugerujące prawdopodobieństwo wystąpienia depresji. Zaburzenia lękowe stwierdzono u 32,5%, ponadto 35% pacjentów uzyskało wyniki graniczne.

Warto zwrócić uwagę, że przeprowadzony kwestionariusz oceny nastroju depresyjnego ujawnił występowanie stanów obniżonego nastroju w większej grupie pacjentów, niż wskazywałyby na to dane uzyskane z wywiadu chorobowego (zaburzenia depresyjne w wywiadzie miało 22,5% badanych, lękowo-depresyjne 22,5%, czyli w sumie 45%). Uzyskane wyniki pokazują konieczność wprowadzenia standaryzowanego badania stanu psychicznego u chorych, u których zdiagnozowany został zespół Cushinga.

Wyższe wskaźniki lęku i depresji u pacjentów z grupy klinicznej w porównaniu do kontrolnej wykazało wielu badaczy, ale odsetek stwierdzonych zaburzeń lękowych i depresyjnych wahał się znacznie. W badaniach Kelly [173] 57% chorych z ZC miało depresję a 12% lęk, u Sonino [174] 54% chorych zmagало się z depresją, u Loosen [167] lęk dotyczył aż 79% pacjentów z zespołem Cushinga, depresja zaś 68%. W badaniach Dorn [176] 66,7% chorych zdiagnozowaną miało „znaczną psychopatologię”. Dość wysoki odsetek zaburzeń nastroju występował u pacjentów z zespołem Cushinga w badaniach Starkman [3, 162]. Aż 74% miało depresję, a 66% niepokój lub lęk. U Michaud [71] i Pires [96] średnie wyniki w BDI pozostawały niższe niż w badaniach przeprowadzonych w mojej pracy (odpowiednio $M = 14.50$ u Michaud, $M = 10.4$ u Pires, $M = 17.57$ w moim badaniu). Podobnie jak w tej rozprawie zaobserwowano w ich badaniach różnicę między grupami kliniczną i kontrolną zarówno w zakresie depresji jak i lęku.

Odmienne wyniki (dużo niższe), pokazały badania Santos [91]. Nie odnotowano tam pacjentów z ciężką, bądź nawet umiarkowaną depresją, jedynie 18,8% przejawiało lekkie zaburzenia depresyjne. W badaniu uczestniczyło jednak tylko 16 pacjentów z aktywnym ZC, co może nie stanowić wystarczająco reprezentatywnej próby. Podobnie w analizie Frimodt-Moller [160], nie stwierdziła ona znaczącego rozpowszechnienia objawów lękowych wśród chorych z ZC w analizowanych pracach w porównaniu ze zdrowymi osobami z grupy

kontrolnej. Należy jednak pamiętać, że tak jak u Santos, słabą stroną badań poddanych analizie przez tą badaczkę była niska liczebność grup.

Możliwe, że dość wyraźny odsetek pacjentów lękowych w badaniach, będących podstawą tej pracy, ma związek z faktem, iż część pacjentów grupy klinicznej hospitalizowana była na oddziale neurochirurgii i oczekiwała na zabieg. Mogło to wiązać się z większym lękiem niż hospitalizacja diagnostyczna. Jak wspomniano jednak wcześniej, w celu kontroli lęku jako odczuwanego chwilowego stanu, wśród narzędzi diagnostycznych użytych w tej pracy, znalazł się Inwentarz Stanu i Cechy Lęku STAI. Pacjenci hospitalizowani z powodu nieaktywnych hormonalnie gruczolaków nadnerczy, którzy stanowili grupę kontrolną, odczuwali wyższy poziom lęku wywołanego sytuacją, w jakiej się znaleźli. Niższy poziom lęku (jako cecha) obrazował ich funkcjonowanie w warunkach normalnych. Ponieważ w grupie klinicznej takiej różnicy nie było, a więc zarówno chwilowy poziom lęku (stan), jak i utrwalony lęk (cecha), nie różniły się istotnie, możemy przypuszczać, że hiperkortyzolemia trwale obniża próg lękowy.

Zaburzenia snu występują w moich badaniach u 27 chorych z hiperkortyzolemią (69%), obecność myśli samobójczych stwierdzono u 23% badanych, natomiast zamiary lub próby suicydalne dotyczyły 5.1% chorych. W badaniach Moniki Starkman [162], do których odwołuje się wielu autorów, 50% chorych z ZC miało zaburzenia snu, 17% myśli o charakterze samobójczym, a 5.7% podjęło w przeszłości próby samobójcze. Starkman do oceny stanu psychicznego nie użyła gotowego narzędzia lecz skonstruowała częściowo ustrukturyzowany kwestionariusz zawierający 45 pozycji. Część z tych pozycji zaczerpnięto ze Skali Depresji Hamiltona. Jest to popularny i często stosowany kwestionariusz także w ocenie pacjentów z ZC [173, 176, 177, 178]. Analizując szczegółowo to narzędzie, należy zwrócić uwagę, że nie jest to skala samoopisowa tak jak BDI-II, a oceny natężenia poszczególnych cech depresyjnych dokonuje sam badający. Ponadto skala ta zawiera stosunkowo dużo pytań dotyczących objawów somatycznych, które jak wiadomo mogą towarzyszyć depresji i być jej psychosomatycznym przejawem. Użycie tej skali dla pacjentów z zespołem Cushinga, którzy zmagają się z szeregiem objawów fizycznych spowodować może jednak fałszywą ocenę dodatnią, na co zwróciła uwagę właśnie Starkman [162, 163], która zredukowała test o pytania odnoszące się do somatyki.

Autorskie kwestionariusze, czy też częściowo ustrukturyzowane wywiady, jak u Starkman [162] i Sonino [175], mogą być wartościowym narzędziem badawczym. Ich słabą stroną jest jednak trudność w późniejszym porównaniu i powieleniu wyników przez innych autorów. Użycie takiej formy systematyzacji informacji o stanie psychicznym pacjenta może być również przyczyną uzyskania nieco innych wyników.

Ponieważ zaburzenia depresyjne są bardziej rozpowszechnione w populacji ludzi starszych, także i dobór grupy pod względem wieku może mieć znaczenie dla osiągniętych wyników. Średnia wieku pacjentów chorujących na zespół Cushinga to 41 lat [38]. Wiek pacjentów w grupie klinicznej w moich badaniach wahał się między 21 a 70 lat. Średnia wieku wynosiła 48 lat. W zdecydowanej większości dostępnych w literaturze badań średni wiek pacjentów był niższy i nie przekraczał 39 lat [62, 98, 162, 163, 164, 168, 170, 173, 175]. Istnieją też badania, w których w ogóle nie brali udziału ludzie starsi, a wiek pacjentów nie przekraczał 30 [178] lub 50 lat [166]. W interpretacji i porównywaniu wyników takich badań należy pamiętać o tym, że radzenie sobie z obciążeniem psychofizycznym, jakim jest choroba, może być u osób młodych i starszych nieco inne.

Pewną nieścisłością, która może wpływać na różnice liczbowe w statystyce osób z ZC, zmagających się z zaburzeniami nastroju jest fakt, iż nie we wszystkich badaniach różnicuje się stopnie depresji, co często wynika z konstrukcji narzędzia badawczego. Niekiedy zaś przeciwnie, różnicując głębokość zaburzeń, szacując odsetek osób z depresją, bierze się pod uwagę jedynie osoby, u których depresja ma znaczne nasilenie wyłączając z analiz osoby z lekkimi zaburzeniami nastroju. Takie podejście również może być źródłem odmiennych wyników.

Poza zaburzeniami lękowymi i depresyjnymi, które zdiagnozowano u chorych w badaniach własnych, nie zaobserwowano w grupie pacjentów z hiperkortyzolemią innych zaburzeń sfery psychicznej. Żaden badany pacjent nie prezentował cech podwyższonego nastroju, wzmożonego napędu psychoruchowego, zaburzeń kontroli impulsów, objawów wytwórczych, zaburzeń toku lub treści myślenia. Wywiad chorobowy 5% chorych obciążony był jednak diagnozą choroby afektywnej dwubiegunowej, a 2.5% diagnozą schizofrenii. Rozpoznanie te postawił lekarz w okresie do 3 lat poprzedzających diagnozę zespołu Cushinga. Jak już wspomniano wyżej, diagnozy psychiatryczne postawione w tym czasie

uznano w tej pracy jako potencjalne objawy wynikające z hiperkortyzolemii. Ma to związek z faktem, iż rozpoznanie ZC jest zwykle opóźnione o 2–3 lata w stosunku do czasu wystąpienia pierwszych objawów choroby [30]. Ponadto obecność tych zaburzeń psychicznych jest zgodna z literaturą, która donosi o ich występowaniu u pacjentów z hiperkortyzolemią [7, 36, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117], choć wg niektórych odsetek osób z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi sięga aż 30% [7].

Zaburzenia poznawcze

Przechodząc do analizy wyników badań dotyczących funkcji poznawczych u chorych z ZC należy pamiętać, że część z nich dotyczyła wpływu egzogennych kortykoidów. Przegląd badań na ten temat przedstawia Brown [179]. Należy mieć jednak na uwadze, że o ile tego typu badania są cennym źródłem informacji o konsekwencjach działania GKS, to jest to jednak sytuacja różniąca się od ogólnoustrojowego endogennego uwalniania glikokortykosteroidów.

Jak wspomniano wyżej, w literaturze dostępne są doniesienia na temat zaburzeń poznawczych u pacjentów z ZC. Do informacji ogólnych dotyczących upośledzenia pamięci u chorych pod wpływem przewlekłej hiperkortyzolemii należy jednak podejść z pewnymi zastrzeżeniami. Trzeba bowiem mieć na uwadze, że zapamiętywanie jest zjawiskiem złożonym i wieloczynnikowym. By wyciągać ogólne wnioski, co do stanu pamięci, należy zastosować odpowiednie metody badań, mierzące wszystkie komponenty procesu zapamiętywania zarówno dla modalności słuchowej jak i wzrokowej, mierzące bezpośrednie zapamiętywanie, efektywność kodowania, odporność na dystrakcję, zdolności przechowywania materiału i odtwarzania go po czasie. Należy też pamiętać, że skuteczne zapamiętywanie wymaga dobrej uwagi oraz niezaburzonych procesów wykonawczych.

Wyniki osiągnięte w badaniu będącym przedmiotem tej pracy trudno porównywać do wyników innych autorów, gdyż stosowali oni inną metodykę badawczą. Niewerbalnego Testu Uczenia się i Pamięci DCS-II nie użyto w żadnym cytowanym wyżej badaniu, sporadycznie pojawiał się Test Figury Złożonej Rey'a-Osterrieth'a TFZ, a także Test Uczenia się 15 słów Rey'a. Ten ostatni jest podobny do Kalifornijskiego Testu Uczenia się

Językowego CVLT w swej strukturze, ale różni się rodzajem użytego materiału. W niniejszej pracy wysunięto wniosek, iż pacjenci z ZC funkcjonują na niższym poziomie sprawności mnestycznych, różniąc się tym samym od grupy kontrolnej poziomem wykonania zadań. W zakresie pamięci słuchowej (CVLT) pacjenci zgodnie z przypuszczeniem uzyskiwali gorsze wyniki niż grupa kontrolna, jednak co ciekawe, wyniki te mieściły się w granicach wyników umiarkowanych (4-7 sten). Pacjenci z ZC nie osiągaliby więc wyników niższych niż przeciętne, przyjmując taką samą zasadę jak Resmini [65] (uznali oni, że w AVLTL, teście skonstruowanym bardzo podobnie do CVLT za wyniki obniżone uznaje się wyniki mieszczące się w przedziale poniżej 2 SD, natomiast w TFZ poniżej 10 percentyla). Osłabienie pamięci słuchowej w stosunku do grupy kontrolnej widoczne było w zakresie wszystkich badanych parametrów CVLT. Istotne statystycznie różnice między grupą kliniczną i kontrolną uzyskano w próbach krótkotrwałego zapamiętywania, w których pośredniczy płat czołowy, odroczonego przypominania, w którym pośredniczy hipokamp, a także w zadaniach wymagających znaczącego udziału funkcji wykonawczych poprzez stosowanie efektywnych strategii uczenia. Wynik w tej próbie był najniższym wynikiem stenowym uzyskanym przez chorych z hiperkortyzolemią ($M = 3.5$ sten). Obniżenie funkcji poznawczych w stosunku do grupy kontrolnej w moim badaniu zaobserwowano również w zakresie pamięci wzrokowej w testach TFZ oraz DCS-II. W zakresie pamięci wzrokowej odnotowano nie tylko istotne statystycznie różnice między grupami, ale także wyraźne obniżenie wyników poza wyniki przeciętne (DCS-II Suma - $M = 26$ centyl). Wskazuje to, iż w zakresie modalności wzrokowej deficyty u chorych z ZC są większe.

W literaturze wnioski dotyczące funkcji poznawczych u pacjentów z ZC oscylują od negowania istnienia deficytów w tej grupie po potwierdzenie istnienia takich zaburzeń u większości. W badaniach Starkman [3, 162] 83% pacjentów prezentowało zaburzenia pamięci, a 66% zaburzenia koncentracji uwagi. Resmini [65] użyła testu AVLTL, bardzo podobnego do CVLT. Uzyskane wyniki nie zostały jednak przeliczone na wyniki stenowe lub centylowe, co utrudnia ich porównanie. Ponadto przewagą testu CVLT jest możliwość kontrolowania takich czynników, jak strategie uczenia, co daje informacje o kondycji funkcji wykonawczych (EF). W badaniach własnych użyto testów przeznaczonych przede wszystkim do pomiarów pamięci. Nie zastosowano narzędzia typowego do pomiaru funkcji wykonawczych. Miarą pośrednią EF były jednak właśnie próby testu CVLT takie jak

współczynnik bliskości semantycznej i współczynnik bliskości seryjnej. Osiągnięte wyniki różnicują grupy kliniczną i kontrolną pod względem używanych w zapamiętywaniu strategii uczenia się, dając przewagę strategii opartych na łączeniu słów i ich kategoryzowaniu w grupy semantyczne, co jest najbardziej efektywną strategią. Zagadnienie wpływu kortykoidów na funkcje wykonawcze powinno być jednak przedmiotem dalszych badań, gdyż doniesienia na ten temat są niespójne. Sugeruje się wpływ GKS na EF, ale badania niektórych autorów nie wykazały żadnych różnic w wykonaniu Testu Stroopa i Testu Wieży Londyńskiej, mimo iż są to najbardziej reprezentatywne testy mierzące funkcje wykonawcze [168].

Resmini [65] w próbie reprodukcji po 3-minutowym odroczeniu czasowym Testu Figury Złożonej Rey'a uzyskała średnie wyniki $M = 18.9$. W moich badaniach z użyciem tego samego testu średnia wykonania w grupie pacjentów z ZC była podobna i wynosiła $M = 18.3$. Resmini nie uzyskała jednak istotnej statystycznie różnicy między grupą kliniczną a kontrolną, podczas gdy w badaniach własnych ta różnica była wyraźna. Brak istotnych różnic międzygrupowych dotyczył w przytaczanych badaniach Resmini także wyników testów pamięci werbalnej, co oznacza, że badaczka nie znalazła potwierdzenia dla hipotezy o niższym poziomie funkcjonowania poznawczego w grupie chorych z ZC. Mimo iż jest to rezultat odmienny od rezultatu moich badań, wspólnym elementem jest wykazanie, iż funkcjonowanie pamięciowe dla modalności słuchowej może pozostawać u chorych z ZC w granicach norm. Nie wyklucza to jednak tego, że badani utracili część swoich możliwości. Granice normy są na tyle szerokie, by mógł nastąpić spadek funkcji. Tłumaczy to postrzeganie straty w zakresie pamięci u tych chorych, przy jednoczesnym utrzymywaniu się wyniku w granicach wyników umiarkowanych. Ciekawym aspektem badań Resmini było jednak uzyskanie korelacji aktywności lewego hipokampa (3T MRI), z zadaniami na pamięć werbalną, a prawego hipokampa z pamięcią niewerbalną. Słabą stroną badania była niska liczba pacjentów z aktywną hiperkortyzolemią biorącą udział w tych badaniach ($n = 11$).

Podobne wyniki do moich w testach werbalnych uzyskał Leon-Carrion [168] w badaniu 15-osobowej grupy. Potwierdził on gorsze funkcjonowanie pamięciowe u chorych z ZC w porównaniu do grupy kontrolnej. Użyte testy, mimo pozornego podobieństwa (listy słów poddane procesowi uczenia w kilku próbach), miały jednak istotną różnicę poza długością listy słów (10 słów) i ilością przeprowadzonych powtórzeń (10 powtórzeń). Przede

wszystkim stanowiły ciąg niepowiązanego semantycznie materiału, w przeciwieństwie do dających się skategoryzować słów w Kalifornijskim Teście Uczenia się Językowego. Jest to o tyle istotne, że listy niepowiązanych słów mogą być bardziej czułą metodą oceniającą zaburzenia pamięci. W badaniach Leon-Carrion - podobnie jak w mojej pracy - użyte narzędzie pomiaru pamięci pozwoliło na bardziej szczegółową charakterystykę deficytowych funkcji i wyodrębnienie tych aspektów procesu zapamiętywania, które są krytyczne w procesie mnesticznym.

U Forget [165] w badaniu grupy 19- osobowej zaobserwowano różnicę w wykonaniu testów werbalnych i niewerbalnych. W testach pamięci wzrokowej chorzy z ZC wypadli gorzej, podobnie jak miało to miejsce w badaniu własnym, choć użyto innego narzędzia pomiaru (w badaniach Forget próby z Wechsler Memory Scale). W późniejszym badaniu tej samej autorki [62] zastosowano liczne, bardziej rozbudowane testy neuropsychologiczne, choć grupa badanych ponownie nie była liczna i wynosiła tylko 18 osób. Potwierdzono wcześniejsze wnioski o gorszej kondycji pamięci niewerbalnej niż werbalnej. Pamięć werbalna oceniona została jako dobra, jej poziom nie różnił grupy klinicznej i kontrolnej, poza pojedynczymi parametrami i to raczej nieskorelowanymi z funkcją hipokampa.

Słabszą pamięć wzrokową i pamięć logiczną odnotował też w swoich badaniach Mauri [170] używając około 11 różnych testów oceniających 25 chorych, a także Michaud [71]. Ta ostatnia autorka użyła dużej baterii testów, w tym CVLT, jednak grupa badanych także nie była liczna ($n = 10$). Różnice między grupą kliniczną i kontrolną zaobserwowała ona w testach wzrokowych już na etapie percepcji, analizy i syntezy wzrokowej, podobnie jak w badaniach własnych autorki tej rozprawy (w TFZ kopia różnica w wykonaniu między grupą kliniczną i kontrolną). Badani przez Michaud pacjenci popełniali więcej błędów i wykazali się gorszą sprawnością wzrokowo-przestrzenną, a różnica była istotna statystycznie. W ocenie pamięci wzrokowej użyto wprawdzie zupełnie innych testów, ale Michaud doszła do tych samych wniosków, że przetwarzanie wzrokowo-przestrzenne jest u pacjentów z ZC obniżone i że pamięć werbalna pozostaje lepsza niż niewerbalna.

Heald z kolei [171] nie zaobserwował żadnych różnic w zakresie percepcji wzrokowej u chorych z ZC i ich zdrowych odpowiedników. Braku różnic dowiódł też Pires [96] na podstawie testu modalności cyfr, co sugerowało podobną szybkość przetwarzania informacji u chorych z hiperkortyzolemią w porównaniu do zdrowych. Żadnych deficytów

pamięci nie stwierdzono też u 11 dzieci z ZC w badaniach Merke [180], ale zastosowany test nie był typowym testem pamięciowym, gdyż użyto Skali Inteligencji Wechslera.

Także u Dorn [166] do oceny funkcji poznawczych zastosowano Skalę Inteligencji Wechslera. WAIS-R jest testem przeznaczonym mierzącym intelekt i poprzez swoją niewysoką czułość na uszkodzenia mózgu, pozwala jedynie na ograniczone spojrzenie na funkcje poznawcze. Ponadto w badaniach tych, po 12 miesiącach, kontrolnie powtarzano WAIS-R, co nie powinno być praktykowane w przypadku tego testu, gdyż następuje efekt wyuczenia i uzyskiwane wyniki mogą stracić rzetelność.

W badaniach własnych również zastosowano Skalę Inteligencji Wechslera. Użyto jej jednak w celu zidentyfikowania potencjalnych różnic w ogólnym funkcjonowaniu intelektualnym badanych osób. Wykryte nierówności mogłoby stanowić czynnik zakłócający dla przewidywanych różnic między grupami w zakresie mierzonych sprawności mnesticznych. Dzięki zastosowaniu tego testu wykluczono z ostatecznej analizy osobę o obniżonym ilorazie inteligencji. WAIS-R aktywuje korowe okoliczności skroniowe i czołowe lewej półkuli w przypadku Skali Słownej oraz tylne obszary, zwłaszcza prawej półkuli w przypadku zadań przestrzennych Skali Bezsłownej [163]. W moim badaniu skoncentrowano uwagę przede wszystkim na funkcjach zależnych od struktur potencjalnie najbardziej narażonych na szkodliwe działania GKS, związanych przede wszystkim z pamięcią. W WAIS-R nie uzyskałam różnic w ilorazach inteligencji IQ w grupie klinicznej i kontrolnej. W zakresie podtestów skali Wechslera mierzących pamięć i odporność na dystraktory, pacjenci z zespołem Cushinga osiągnęli niższe wyniki niż pacjenci z nieaktywnymi hormonalnie gruczolakami nadnerczy, ale różnica nie była istotna statystycznie.

Mieszczące się w normie, nieobniżone wyniki ilorazu inteligencji odnotowali też w swoich badaniach Mauri [170] oraz Forget [165], choć grupa kontrolna w badaniach tej ostatniej osiągała wyniki niższe niż pacjenci z ZC. Podobnie było w badaniach Starkman [163]- w obydwu grupach IQ mieściło się w granicach norm ale średni wynik IQ u pacjentów z ZC był niższy niż w grupie kontrolnej w niektórych podtestach skal werbalnej oraz niewerbalnej.

Zależność objawów neuropsychologicznych od wartości kortyzolu i czasu trwania hiperkortyzolemii

Mając świadomość, że kortyzol ma negatywny wpływ na mózg, w pracy postawiono hipotezę, że wyższe poziomy kortyzolu wydalanego w DZM, bądź dłuższy czas trwania hiperkortyzolemii mogą wywierać bardziej negatywny wpływ na funkcje poznawcze lub emocjonalne. Wyniki badań własnych nie uwidoczniły jednak korelacji między wartością kortyzolu wydalanego w DZM, a poziomem wykonania testów neuropsychologicznych. Nie zaobserwowano też korelacji między czasem trwania hiperkortyzolemii, a nasileniem deficytów funkcji poznawczych. U Resmini [65] i Leon-Carion [168] również brak jest zależności między poziomem wydalanego kortyzolu w DZM, a pamięcią. U Mauri [170] nie było korelacji między funkcjami poznawczymi, a poziomami kortyzolu, lecz w badaniach po operacji, gdy stężenie kortyzolu spadało, następowała poprawa funkcji poznawczych. Wskazuje to więc, że zależność taka istnieje, choć jej wyjaśnienie wymaga dalszych badań.

Pionierskie w tej dziedzinie badanie Starkmann [162] nie wykazało istotności statystycznej pomiędzy poziomem kortyzolu, a zaburzeniami funkcji emocjonalnych, ale uwidoczniło zależność od stężenia ACTH (im niższe ACTH tym lżejsze zaburzenia nastroju). W późniejszym badaniu Starkman z 2001 [163] stężenie kortyzolu koreluje z wynikami kilku podtestów (przypominanie po odroczeniu czasowym i funkcje wzrokowo-przestrzenne). U Cohena [182] w badaniach na próbie 29 osób poziom kortyzolu korelował ze stopniem zaburzeń nastroju. U Grillon [169] poziomy kortyzolu korelowały z 2 zmiennymi (natychmiastowe odtwarzanie i podobnie jak u Starkman z opóźnioną pamięcią deklaratywną). Wyniki badań Starkman pokazują, że funkcjonowanie poznawcze i emocjonalne w zespole Cushinga może być zależne nie tyle od samego kortyzolu, lecz znaczenie może mieć proporcja kortyzolu do ACTH.

Określenie zależności między czasem trwania choroby, a nasileniem objawów neuropsychologicznych jest trudne. Już sama ocena czasu trwania hiperkortyzolemii bywa nieprecyzyjna, gdyż trudno określić jest dokładny początek choroby. Jego ustalenie zależy bowiem w wysokim stopniu od dokładności wspomnień pacjentów. W badaniach własnych, podobnie jak w badaniach większości autorów, oparto się na wywiadzie sporządzonym przez lekarza, którego podstawą była relacja pacjenta. Wywiad ten zbierany był jednak przez wielu

różnych lekarzy i nie miał charakteru usystematyzowanego. By móc określać korelacje między czasem trwania choroby, a innymi zmiennymi, pomocne byłoby narzędzie do obiektywnej oceny stopnia nasilenia cech klinicznych hiperkortyzolemii. Być może zastosowanie zobiektywizowanego wskaźnika, np. takiego jak proponuje Sonino [181], pozwoliłoby uczynić wnioskowanie bardziej jednoznacznym. Autorka ta wraz ze współpracownikami stworzyła instrument do miary wielkości zmian klinicznych (CSI - wskaźnik nasilenia zespołu Cushinga). Wybrała ona osiem cech klinicznych, które wartościuje się na 3-punktowej skali porządkowej (0-2), co oznacza, że maksymalny wynik wahał się w przedziale 0-16. Taki obiektywny wskaźnik pozwoliłby lepiej usystematyzować objawy i nasilenie choroby.

Z badań własnych opartych na wywiadzie z pacjentem wynika, że u 47.5% chorych z rozpoznanym ZC czas występowania dolegliwości nie przekraczał 1 roku, u 10% objawy utrzymywały się od 1-2 lat, u kolejnych 10% okres ten wynosił od 2 do 3 lat, a u 20% przekraczał 3 lata. U 12,5% chorych czas ten był trudny do oceny ze względu na przebieg choroby (remisje, wznowy). Z doniesień innych badaczy wynika, że średni czas trwania objawów wynosił ok. 2-3 lata [30, 39], choć niekiedy przekraczał 5 lat [65, 166, 168]. Istnieją więc różnice w doniesieniach poszczególnych badaczy w odniesieniu do czasu trwania hiperkortyzolemii. Tym bardziej trudna może być więc próba oceny zależności długości trwania hiperkortyzolemii od natężenia objawów.

W moich badaniach nie stwierdziłam zależności między kondycją procesów poznawczych i emocjonalnych, a czasem trwania hiperkortyzolemii. Podobne wnioski wysunął Hook [164] oraz Resmini [65], choć ta ostatnia uchwyciła taką zależność w jednym z podtestów pamięciowych w AVLTL. W opinii niektórych badaczy czas ekspozycji na nadmiar glikokortykosteroidów wydaje się być lepszym predykatorem niż stężenie kortyzolu, zwłaszcza jeśli chodzi o zaburzenia sfery psychicznej [34].

Mimo iż 40 osobowa grupa pacjentów z ZC biorąca udział w badaniu autorki pracy nie jest grupą małą w porównaniu do badań innych badaczy, nadal wydaje się jednak, iż liczebność może być zbyt niska, by dostrzec takie korelacje jak zależność od stężenia kortyzolu czy czasu ekspozycji na kortyzol.

Wpływ depresji na objawy neuropsychologiczne

Wiadome jest, że funkcjonowanie poznawcze w zaburzeniach depresyjnych charakteryzuje się mniejszą wydajnością, poprzez osłabienie tempa przetwarzania informacji. Założono, iż istnienie korelacji oznaczałoby, że deficyty funkcji mnesticznych obserwowane u pacjentów z hiperkortyzolemią tylko częściowo wynikają z dysfunkcji hipokampa i że wpływ na nie ma także depresja. Spodziewano się, że pacjenci z depresją mogą mieć szczególne trudności z prawidłowym wykonaniem testów poznawczych. W badaniach własnych nie uwidoczniłam jednak takiej zależności. Podobnie było u Starkman [163] i Mauri [170], choć należy przypomnieć, że korelacji poddano u nich wyniki zupełnie innych testów mierzących stan emocjonalny i poznawczy. Być może wyjaśnieniem braku korelacji jest fakt, iż wyniki niektórych badań wskazują, że kortyzol zaburza odzyskiwanie śladów pamięciowych u zdrowych osób, ale nie u tych z epizodem depresji, gdyż mają oni zmniejszoną wrażliwość hipokampa na kortyzol [130].

Mocne i słabe strony

Moim zdaniem zaletą badań przeprowadzonych w tej pracy jest staranny dobór grupy kontrolnej, idealnie dobranej pod względem czynników socjodemograficznych. Wartościowe jest też zrekrutowanie grupy kontrolnej wśród pacjentów, mogących przeżywać podobne emocje związane z hospitalizacją, stawianą diagnozą, a jednak różniących się ostatecznie brakiem nieprawidłowych wartości kortyzolu. Dodatkowo zastosowano kwestionariusz STAI, który miał wspomóc kontrolę nad sytuacyjnymi czynnikami emocjonalnymi mogącymi mieć wpływ na wyniki testów.

W celu wykluczenia wyjściowych różnic intelektualnych u pacjentów obu grup badanych użyto Skali Inteligencji Wechslera, która pomogła wykluczyć pacjentów wykraczających poza normę, dając każdemu równe szanse na wykorzystanie badanych zasobów poznawczych.

Użyto trzech kwestionariuszy badających stan emocjonalny oraz czterech testów badających procesy poznawcze, pozwalających na zaobserwowanie 14 parametrów pamięci werbalnej, 6 parametrów pamięci niewerbalnej i dwóch zmiennych dotyczącej ogólnej sprawności intelektualnej. Wykonanie testów wymagało od pacjentów kilku godzin

rozłożonej w czasie pracy. Zastosowany zestaw testów pozwolił na uzyskanie wartościowych wyników. Użyte testy są ogólnodostępne, możliwe do powtórzenia przez innych badaczy.

Rozumiejąc trudności w doborze dużej grupy badanych w przypadku rzadkich chorób, uważam, że słabością tego badania jest ograniczona liczebność grupy klinicznej ($n = 40$). Grupa wydaje się wystarczająca, by wyciągać wnioski (u większości badaczy grupy były mniej liczne), jednak dokonanie dodatkowych podziałów w grupie klinicznej, próby klasyfikacji ze względu na płeć czy etiopatogenezę schorzenia (przysadka vs nadnercza) mogą już być obarczone błędem zbyt pochopnego wnioskowania.

W niniejszej pracy dobierając testy, oparłam się na założeniu, że pewne obszary mózgu są szczególnie wrażliwe na nadmierne stężenia kortyzolu i to przede wszystkim w funkcjach zależnych od tych obszarów spodziewać się można deficytów [1, 3, 62]. Użyte testy poznawcze dotyczyły wielu aspektów pamięci, jednak nie wszystkich aspektów procesów kognitywnych. Przewlekła ekspozycja na kortyzol wpływa na procesy mnesticzne zależne od hipokampa, ale także na funkcjonowanie obszarów pozahipokampowych. Dokładne zbadanie tych procesów pozwalałoby na szersze i bardziej kompleksowe spojrzenie na zagadnienie wpływu hiperkortyzolemii na funkcjonowanie psychiczne człowieka.

Ponadto interesujące byłoby śledzenie, co dzieje się z funkcjami emocjonalnymi i poznawczymi chorych po osiągnięciu przez nich remisji (badanie katamnesticzne). Podjęto taką próbę, ale u części osób nie osiągnięto remisji choroby, część nie potwierdziła udziału w badaniu, ostatecznie próba była zbyt mało liczna, by ją szczegółowo analizować.

Ciekawym byłoby w przyszłych badaniach uznanie czynnika płci, jako potencjalnie modulującego wpływ glikokortykoidów na pamięć zgodnie z wiedzą, że płeć żeńska a konkretnie hormony żeńskie mogą działać neuroprotekcynie [183]. Utrudnieniem jest jednak ponownie liczebność grup (zazwyczaj znacznie mniej mężczyzn niż kobiet, zgodnie z rozkładem ZC w populacji). U Leon-Carion [168] badane były tylko kobiety, by ujednolicić grupę, z uwagi na potencjalne różnice w wpływie GKS w zależności od płci. U Dorn [166] na grupie 33 pacjentów (28 K i 5 M) stwierdzono, że są różnice w wynikach pomiędzy mężczyznami i kobietami, ale wydaje się, że grupa była zbyt mała, by można było rozszerzyć wnioski na całą populację pacjentów z ZC.

Nieznany jest wpływ leków, które przyjmowali pacjenci z zespołem Cushinga (na nadciśnienie, cukrzycę, depresję, lęki). W moim badaniu nie monitorowałam i nie różnicowałam wyników w zależności od pobierania tych leków. Specyfika choroby, którą charakteryzują liczne schorzenia towarzyszące hiperkortyzolemii powoduje, że większość pacjentów leczyła farmakologicznie co najmniej jedno schorzenie. W pojedynczym badaniu Starkman [163] nie było różnic w wynikach pomiędzy pacjentami zażywającymi i niezażywającymi leków przeciwdepresyjnych i hipotensyjnych).

Kolejnym zagadnieniem wymagającym wnikliwej analizy jest etiologia zespołu Cushinga (przysadka vs nadnercza). Nie można wykluczyć różnic w ocenie neuropsychologicznej u pacjentów w zależności od różnej lokalizacji gruczolaka. Różnice te mogą wynikać choćby z odmiennego czasu trwania ekspozycji na GKS (zwykle krótszego w nadnerczowym ZC). W przeprowadzonym w tej pracy badaniu nie dokonano rozróżnienia (poza charakterystyką demograficzną) między pacjentami z hiperkortyzolemią pochodzenia przysadkowego i nadnerczowego. Takiego rozróżnienia nie uwzględniono z uwagi na małą liczebność grupy chorych z ACTH- niezależnym ZC ($n = 3$). Część autorów donosi, że w zakresie konsekwencji dla funkcji neuropsychologicznych takich różnic nie ma (utrata objętości mózgu występuje zarówno u pacjentów z hiperkortyzolemią w przebiegu gruczolaka przysadki jak i nadnercza) [23, 175]. Takie obserwacje pozwalają na analizowanie tych grup w badaniu wspólnie i założenie, że czynnikiem wywołującym objawy poznawcze i emocjonalne jest hiperkortyzolemia, niezależnie od mechanizmu, który ją wywołuje [8, 18, 23, 79].

Z drugiej strony istnieją doniesienia, które mówią, że ta różnorodna etiologia ma znaczenie, a wynika to chociażby z takiego czynnika jak tłumienie ACTH przez nadmiar kortyzolu wydzielanego przez guza zlokalizowanego w nadnerczach. W niedawnych badaniach Liu na grupie 40 pacjentów z hiperkortyzolemią, chorzy z ACTH- zależnym zespołem Cushinga osiągalili znacznie gorsze wyniki, niż pacjenci z ACTH- niezależnym ZC w ocenie zaburzeń depresyjnych i QoL [172]. Podobnie u Starkman [162] pacjenci z ACTH- zależnym ZC uzyskiwali gorsze wyniki, choć w tych badaniach nie osiągnięto statystycznej istotności. Wydaje się więc, że zjawisko to jest jeszcze bardziej złożone niż prosty efekt działania samego kortyzolu, ACTH czy nawet stosunku kortyzolu do ACTH.

Aby rozszerzyć wiedzę na temat innych funkcji np. pamięci emocji czy funkcji wykonawczych konieczne są dalsze badania neuropsychologiczne wspomagane technikami neuroobrazowania.

Ponieważ istnieje hipoteza, że kortyzol poprawia konsolidację pamięci zdarzeń emocjonalnych [184], ciekawych wyników mogłyby dostarczyć także badania dotyczące zapamiętywania w kontekście przeżywanych emocji. Wymagałoby to jednak stworzenia narzędzia i zaprojektowania odpowiedniego badania.

Podsumowując: badanie zaprojektowane w tej pracy, z użyciem 7 testów oceniających stan psychiczny, w tym bardzo szczegółowo analizującego pamięć słuchową testu CVLT oraz analogicznie mierzącego parametry pamięci wzrokowej DCS-II, pozwoliło na szczegółowe spojrzenie na procesy pamięciowe u pacjentów narażonych na ponadnormatywne poziomy kortyzolu. Ujawniony odsetek pacjentów cierpiących na zaburzenia nastroju pokazuje konieczność przeprowadzenia usystematyzowanej oceny stanu psychicznego każdego pacjenta z hiperkortyzolemią. Daje też możliwość wsparcia psychologicznego w okresie choroby i zdrowienia. Założenie, że osiągnięcie homeostazy hormonalnej pozwoli zredukować wszystkie niekorzystne zmiany wywołane hiperkortyzolemią jest kwestionowane. Z tego powodu ważne jest, by szukać metod poprawy jakości życia pacjentów zarówno w aktywnej chorobie jak i w jej remisji. Ma to znaczenie dla zmniejszenia fizycznego i psychospołecznego obciążenia, jakie niesie ta choroba. Istotna jest edukacja skoncentrowana na wykorzystaniu zasobów zdrowotnych, stosowanie odpowiednich wzorców odpoczynku i aktywności fizycznej, zdrowego stylu życia, modyfikacji szkodliwych nawyków. Działania te mogą pomóc odzyskać poczucie kontroli i wpływu na sytuację zdrowotną [185].

Warto też zwrócić uwagę na proporcje osób z hiperkortyzolemią przejawiających zaburzenia nastroju oraz na tych, którzy mimo zaburzeń hormonalnych prezentują dobry stan psychiczny. Wśród osób biorących udział w badaniu, mimo objawów ZC, dobrą kondycję psychiczną zachowało 37.5% chorych. Co wpływa więc na wystąpienie depresji, a co przed nią chroni? Z pewnością czynniki biologiczne, społeczne i psychologiczne oraz stresujące wydarzenia życiowe mogą wywierać wpływ na predyspozycje do wystąpienia epizodu depresyjnego. Zaobserwowano, że stres we wczesnym okresie życia może wpływać

na regulację HPA w późniejszym życiu [130]. Czynnikiem ochronnym są zaś zgromadzone w toku doświadczeń zasoby efektywnych strategii radzenia sobie, wsparcie społeczne, optymizm i pozytywna samoocena. Badania pokazują, iż ludzie z wyższą samooceną mieli niższe stężenie kortyzolu [148]. Z obserwacji własnych poczynionych podczas prowadzenia badań wynika, iż dużą protekcyjną rolę w wystąpieniu depresji odgrywały czynniki osobowościowe, optymizm życiowy i aktywny tryb życia. Pomaga to pacjentom przyjąć aktywną postawę w procesie zdrowienia, uruchomić zasoby mechanizmów zaradczych i skuteczniej redukować stres. Psychologiczny trening pozytywnych stylów radzenia sobie wydaje się być pomocną terapią uzupełniającą w ogólnej strategii leczenia chorych z ZC. W związku z tym ciekawym pomysłem wydaje się w przyszłości zbadanie korelacji występowania depresji u pacjentów z ZC, a ich cechami osobowości i stylami radzenia sobie ze stresem. Niektórzy badacze wykazują związek między czynnikiem psychologicznym, jakim jest postrzeganie choroby, a jakością życia. Można więc spekulować, że jeśli zmieni się sposób postrzegania choroby, przyczynić się to może równolegle do poprawy jakości życia [125]. Również zdaniem Sonino [24] konstrukcja osobowości charakteryzująca się pozytywną oceną siebie, poczuciem własnej wartości, dobrymi relacjami z innymi może odgrywać buforującą rolę w radzeniu sobie ze stresem i może mieć korzystny wpływ na przebieg choroby.

W związku ze szkodliwym działaniem nadmiaru kortyzolu na hipokamp ważne wydają się działania neuroprotektyjne i wspomagające neurogenezę. Warto zaznaczyć, że w badaniach na zwierzętach dowiedzono, iż aktywność fizyczna może spowodować wzrost neurogenezy w hipokampie i przynajmniej częściowo skutkom nadmiaru kortyzolu zapobiec, a niektóre z nich nawet odwrócić [53, 153, 186]. Korzystne dla neurogenezy są także ćwiczenia poznawcze oraz aktywność seksualna i inne rodzaje nagradzających doświadczeń [187, 188, 189, 190]. Ogromną rolę odgrywa także wsparcie społeczne o charakterze zarówno emocjonalnym jak i instrumentalnym. Efektywna sieć wsparcia opiera się na regularnych kontaktach społecznych ze wspierającymi osobami (m.in. przyjaciółmi, rodziną), co zapewnia emocjonalną podporę i zmniejsza stres [53].

9. Wnioski

1. Chorzy z hiperkortyzolemią częściej przejawiają zaburzenia nastroju i osiągają wyższe wyniki w skalach depresji i lęku niż osoby z grupy kontrolnej. Częściej niż w grupie chorych bez hiperkortyzolemii obecne są u nich myśli o charakterze suicydalnym, choć częstość występowania zamiarów lub prób suicydalnych nie różniła obydwu grup. Chorzy z hiperkortyzolemią częściej niż osoby bez hiperkortyzolemii doświadczali zaburzeń snu, choć nie uzyskano statystycznej istotności
2. Pacjenci z zespołem Cushinga osiągają gorsze niż pacjenci z grupy kontrolnej wyniki w zakresie wszystkich elementów procesu zapamiętywania słuchowego i wzrokowego. Wykazywali się również niższą sprawnością w zakresie percepcji, analizy i syntezy wzrokowej.
Nie zaobserwowano różnic pomiędzy grupami w zakresie wskaźnika IQ w Skali Inteligencji Wechslera WAIS-R(PL). Wyniki grupy klinicznej i kontrolnej mieściły się w granicach inteligencji przeciętnej.
3. Poziom kortyzolu wydalanego w dobowej zbiorce moczu nie wpływał na nasilenie zaburzeń emocjonalnych, ani na głębokość deficytów poznawczych.
4. Czas trwania hiperkortyzolemii nie wpływał na nasilenie zaburzeń emocjonalnych, ani na głębokość deficytów poznawczych.
5. Nie zaobserwowano korelacji pomiędzy zmienną występowania depresji, a natężeniem zaburzeń funkcji poznawczych.

9. Streszczenie

Zespół Cushinga jest rzadką chorobą. Z powodów egzogennych lub endogennych dochodzi w organizmie do stanu hiperkortyzolemii, co ma konsekwencje w postaci licznych objawów somatycznych. Choroba ta jest jednak przykładem endokrynopatii mającej niekorzystne działanie nie tylko na stan fizyczny, ale także na stan psychiczny ze względu na działanie kortykosteroidów na ośrodkowy układ nerwowy. Opisywane są przypadki zaburzeń poznawczych oraz emocjonalnych, w tym psychoz i tendencji samobójczych, co pokazuje konieczność zwrócenia bacznej uwagi na stan psychiczny pacjentów z ZC. Badacze tematu wiedzą na temat specyfiki tych zaburzeń coraz więcej, jednak świadomość tego zagadnienia wśród lekarzy specjalistów zajmujących się diagnozą i leczeniem zespołu Cushinga jest nadal niewystarczająca. W literaturze polskojęzycznej brakuje prac na ten temat, zaś w piśmiennictwie światowym liczba badań, które dotyczyłyby tej grupy chorych i ujmowały wieloaspektowo problematykę zaburzeń neuropsychiatrycznych i neurokognitywnych jest również niewystarczająca.

Przedmiotem niniejszej pracy jest poszerzenie i uzupełnienie obszaru badawczego, dotyczącego pacjentów narażonych na ponadfizjologiczne poziomy kortyzolu w przebiegu zespołu Cushinga, wywołanego obecnością gruczolaka przysadki lub gruczolaka nadnercza. Praca poszukuje odpowiedzi na pytania m.in. jaki jest profil zaburzeń neuropsychologicznych u tych chorych, jakie ogniwa procesów kognitywnych są zaburzone oraz jakie zaburzenia neuropsychiatryczne prezentują ci chorzy.

W badaniu wzięło udział 80 osób w wieku 20-70 lat. Przeprowadzono je w latach 2012-2019 w Klinice Neurochirurgii i Neurotraumatologii oraz w Klinice Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych UM w Poznaniu. W 40-osobowej grupie klinicznej znaleźli się pacjenci ze zdiagnozowanym zespołem Cushinga. W dostosowanej pod względem liczby, wieku, płci i wykształcenia grupie kontrolnej skupiono pacjentów z gruczolakiem bogatolipidowym nadnercza bez czynności hormonalnej.

W badaniu wykorzystano 7 standaryzowanych testów psychologicznych. Do oceny stanu psychicznego zastosowano Inwentarz Depresji Becka (BDI-II), Szpitalną Skalę Lęku i Depresji (HADS) oraz Inwentarz Stanu i Cechy Lęku (STAI). Do oceny funkcji

poznawczych zastosowano Kalifornijski Test Uczenia się Językowego (CVLT), Niewerbalny Test Uczenia się i Pamięci (DCS-II), Test Figury Złożonej Rey'a oraz Skalę Inteligencji D. Wechslera Dla Dorosłych WAIS-R(PL). Do opracowania materiału wykorzystano metody analizy statystycznej.

Uzyskany materiał badawczy pozwala stwierdzić, że najczęściej występującymi zaburzeniami sfery emocjonalnej u chorych z zespołem Cushinga były depresja oraz lęk. Zaburzenia depresyjne o różnym natężeniu prezentowało 52%-62% badanych, z czego w ponad 12% depresja miała ciężki przebieg, niejednokrotnie z współtowarzyszącymi myślami samobójczymi, które dotyczyły aż 22% chorych z hiperkortyzolemią. Poza depresją ponad 32% chorych zmagало się z wyraźnymi zaburzeniami lękowymi. Istotne różnice między grupami kliniczną i kontrolną uzyskano we wszystkich użytych testach mierzących stan emocjonalny.

Ponadto pacjenci z zespołem Cushinga mając podobną do pacjentów z grupy kontrolnej ogólną sprawność intelektualną w Skali Inteligencji Wechslera, osiągalni gorsze niż pacjenci bez hiperkortyzolemii wyniki w testach zapamiętywania, zwłaszcza wzrokowego. Gorzej wypadali w zakresie takich elementów procesu mnesticznego jak: bezpośrednie zapamiętywanie, efektywność uczenia, odporność na interferencję, przechowywanie wyuczonego materiału oraz jego rozpoznawanie. Popelniali także więcej błędów w procesie zapamiętywania i stosowali inne strategie uczenia się. Najniższe wyniki pacjentów z hiperkortyzolemią dotyczyły efektywności kodowania wzrokowego. Średnie wyniki sięgały zaledwie 26 centyla.

Wbrew pewnym oczekiwaniom okazało się, że ani czas trwania hiperkortyzolemii, ani poziom kortyzolu wydalanego w DZM nie wpływał na nasilenie zaburzeń emocjonalnych, ani na głębokość deficytów pamięciowych. Nie zaobserwowano też korelacji pomiędzy zmienną występowania depresji, a natężeniem zaburzeń funkcji poznawczych.

10. Abstract

Cushing's syndrome (CS) is a rare disease. Due to extrinsic or endogenous causes, patients present with hypercortisolemia, which has consequences in the form of numerous somatic symptoms. However, this disease is an example of an endocrinopathy, which has an adverse effect not only on the physical but also on the mental state, due to the effects of glucocorticosteroids on the central nervous system. There are reports of cognitive and emotional disorders, including psychosis and suicidal tendencies, which shows the need to pay close attention to the mental state of patients with CS. Researchers of the subject know more and more about the specificity of these disorders, but the awareness of this issue among medical specialists dealing with the diagnosis and treatment of Cushing's syndrome is still insufficient. There are no papers on this subject in the Polish-language literature, and in the international literature the number of studies that would concern this group of patients and address the issues of neuropsychiatric and neurocognitive disorders in many aspects is also insufficient.

The subject of this study is to extend and complete the research area concerning patients exposed to supra-physiological cortisol levels in the course of Cushing's syndrome, caused by the presence of pituitary adenoma or adrenal adenoma. The author is looking for answers to questions such as what is the profile of neuropsychological disorders in these patients, which links of cognitive processes are disturbed and what neuropsychiatric disorders are presented by these patients.

Eighty patients aged 20-70 participated in the study. It was carried out in 2012-2019 at the Department of Neurosurgery and Neurotraumatology and at the Department of Endocrinology, Metabolism and Internal Diseases of the Medical University in Poznań. The forty-person clinical group included patients diagnosed with Cushing's syndrome. The group of patients with adrenal lipid-rich adenoma without hormonal activity was included in the control group adjusted to the number, age, sex and education.

The study used seven standardized psychological tools. Beck Depression Inventory (BDI-II), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) and the State and Trait Anxiety Questionnaire (STAI) were used to assess the mental state. The California Verbal Learning

Test (CVLT), the Nonverbal Learning and Memory Test (DCS-II), Rey-Osterrieth Complex Figure and the D. Wechsler Adult Intelligence Scale- Revised WAIS-R (PL) were used to assess cognitive functions. The methods of statistical analysis were used to evaluate the results.

The obtained research data allows to conclude that the most common disturbances in the emotional sphere in patients with Cushing's syndrome were depression and anxiety. Depressive disorders of varying intensity were presented by 52%-62% of the respondents, of which over 12% experienced severe depression, often accompanied by suicidal thoughts, which concerned as many as 22% of patients with hypercortisolemia. Apart from depression, over 32% of patients struggled with severe anxiety disorders. Significant differences between the clinical and control groups were obtained in all the used tests measuring the emotional state.

Moreover, patients with Cushing's syndrome, having similar general intellectual performance (intelligence quotient) on the Wechsler Intelligence Scale, achieved worse results than patients without hypercortisolemia in terms of auditory and especially visual memory. They performed worse in terms of such elements of the mnestic process as: direct memorization, learning efficiency, resistance to interference, storage of the learned material and its recognition. They also made more memory mistakes and used different learning strategies. The lowest scores in patients with hypercortisolemia were for visual coding efficiency. The average results were only the 26th percentile.

Contrary to some expectations, it turned out that neither the duration of hypercortisolemia nor the level of cortisol excreted in the 24-hour urine collection influenced the severity of emotional disorders or the depth of memory deficits. There was also no correlation between the depression prevalence variable and the intensity of cognitive impairment.

11. Piśmiennictwo

1. Katznelson L. *The Cognitive, Psychological and Emotional Presentation of Cushing's disease*. W: Laws Jr E. R. *Cushing's disease. An Often Misdiagnosed and Not So Rare Disorder*. Academic Press 2017, Chapter 4, 67-73.
2. Pereira A. M., Tiemensma J., Romijn J. A., *Neuropsychiatric Disorders in Cushing's Syndrome*, Neuroendocrinology, 2010; 92(1): 65–70.
3. Starkman M. N., *Neuropsychiatric Findings in Cushing Syndrome and Exogenous Glucocorticoid Administration*. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America 2013; 42(3): 477–488.
4. Jarząb B. (red). *Choroby układu wewnątrzwydzielniczego*. W: Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. Gajewski P. (red.). Kraków Wydawnictwo Medycyna Praktyczna 2014; 1151-1353.
5. Alcalar N., Ozkan S., Kadioglu P., Celik O., Cagatay P., Kucukyuruk B., Gazioglu N., *Evaluation of depression, quality of life and body image in patients with Cushing's disease*. Pituitary 2013; 16: 333-340.
6. Cushing H., *The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism)*. Bulletin of the Johns Hopkins Hospital 1932; 50: 137-195.
7. Kądziała K., Kucharska A., Grela K., Pyrżak B., *Zaburzenia psychiczne jako dominujący objaw hiperkortyzolemii u 17- letniej pacjentki z pierwotną pigmentową chorobą guzkową nadnerczy*. Endokrynologia Pediatria 2014; Tom 13, 1(46): 55-59.
8. Baranowska-Bik A., Zgliczyński W., *Zespół psychoendokrynnny w wybranych endokrynopatiach*. Postępy Nauk Medycznych 2014; 12: 872-875.
9. Cosci F., Fava G. A., Sonino N., *Mood and anxiety disorders as early manifestations of medical illness: a systematic review*. Psychotherapy and Psychosomatics 2015; 84: 22–29.
10. Piasecka M., Papakokkinou E., Valassi E., Santos A., Webb S. M., de Vries F. Ragnarsson O., *Psychiatric and neurocognitive consequences of endogenous hypercortisolism*. Journal of Internal Medicine 2020; 288, 2: 168-182.
11. Ragnarsson O., Olsson D. S., Papakokkinou E., Chantzichristos D., Dahlqvist P., Segerstedt E. et al., *Overall and Disease-Specific Mortality in Patients With Cushing Disease: A Swedish Nationwide Study*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2019; 104(6): 2375–2384.
12. Andela C. D., van Haalen F. M., Ragnarsson O., Papakokkinou E., Johannsson G., Santos A. et al. *Mechanisms in endocrinology: Cushing's syndrome causes irreversible effects on the human brain: a systematic review of structural and functional magnetic resonance imaging studies*. European Journal of Endocrinology 2015; 173: 1-14.
13. Bas-Hoogendam J. M., Andela C. D., van der Werff S. J. A., Pannekoek J. N., van Steenbergen H., Meijer O. C. et al. *Altered neural processing of emotional faces in remitted Cushing's disease*. Psychoneuroendocrinology 2015; 59: 134–146.

14. Bourdeau I., Bard C., Forget H., Boulanger Y., Cohen H., Lacroix A., *Cognitive Function and Cerebral Assessment in Patients Who Have Cushing's Syndrome*. Endocrinology & Metabolism Clinics of North America 2005; 34(2): 357-369.
15. Broersen L. H., Andela C. D., Dekkers O. M., Pereira A. M., Biermasz N. R. *Improvement but no normalization of quality of life and cognitive functioning after treatment for Cushing's syndrome*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2019; 104(11): 5325–5337.
16. Lin T. Y., Hanna J., Ishak W. W., *Psychiatric Symptoms in Cushing's Syndrome: A Systematic Review*. Innovations in Clinical Neuroscience 2020; 17: 30-35.
17. Papakokkinou E., Johansson B., Berglund P., Ragnarsson O., *Mental fatigue and executive dysfunction in patients with Cushing's syndrome in remission*. Behavioural Neurology 2015; 173653.
18. Ragnarsson O., Berglund P., Eder D. N., Johannsson G., *Long-Term Cognitive Impairments and Attentional Deficits in Patients with Cushing's Disease and Cortisol-Producing Adrenal Adenoma in Remission*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2012; 97(91): 1640–1648.
19. Santos A., Resmini E., Pascual J. C., Crespo I., Webb S. M., *Psychiatric symptoms in patients with Cushing's syndrome: prevalence, diagnosis and management*. Drugs 2017; 77: 829-842.
20. Tiemensma J., Biermasz N. R., Middelkoop H. A., van der Mast R. C., Romijn J. A., Pereira A. M., *Increased prevalence of psychopathology and maladaptive personality traits, after long-term cure of Cushing's disease*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2010; 95(10): 129–141.
21. Van der Werff S. J., Andela C. D., Pannekoek J. N., Meijer O. C., van Buchem M. A., Rombouts S. A. R. B. et al. *Widespread reductions of white matter integrity in patients with long-term remission of Cushing's disease*. NeuroImage Clinical 2014; 4: 659-667.
22. Vermalle M., Alessandrini M., Graillon T. *Lack of functional remission in Cushing's syndrome*. Endocrine 2018; 61: 518-525.
23. Bourdeau I., Bard C., Noel B., Leclerc I., Cordeau M-P., Bélair M., *Loss of Brain Volume in Endogenous Cushing's Syndrome and Its Reversibility after Correction of Hypercortisolism*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2002; 87(5): 1949–1954.
24. Sonino N., Fallo F., Fava G. A., *Psychosomatic aspects of Cushing's syndrome*. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders 2010; 11: 95–104.
25. Herzyk A., *Wprowadzenie do neuropsychologii klinicznej. Seria Wykłady z Psychologii*, 2015; Tom 14.
26. Korpala-Szczyrska M., Myśliwiec M., *Jatrogeny zespół Cushinga po stosowaniu maści sterydowych*. Endokrynologia Pediatria 2015; Tom 14, 2(51).
27. Wilkowska A., Nowicki R. J., *Jatrogeny zespół Cushinga*. Przegląd Dermatologiczny 2017; 104: 472-473.

28. Vance M. L., *Physical Presentation of Cushing's Syndrome: Typical and Atypical Presentations*. W: Laws Jr E. R., *Cushing's disease. An Often Misdiagnosed and Not So Rare Disorder*. Academic Press 2017; Chapter 3, 58-65.
29. Scharma S. T., Nieman L. K., Feelders R. A., *Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management*. Clinical Epidemiology 2015; 7: 281-293.
30. Lonser R. R., Nieman L., & Oldfield E. H., *Cushing's disease: pathobiology, diagnosis, and management*. Journal of Neurosurgery 2017; 126(2): 404-417.
31. Oldfield E. H., *Cushing's Disease: Lessons Learned From 1500 Cases*. Neurosurgery 2017; 64: 27-36.
32. Oronsky N., Thilagar B., Ray C. M., Caroan S., Lybeck M. M., Ferry L. et al. *Cushing's Syndrome, Cortisol, and Cognitive Competency: A Case Report*, Case Reports in Oncology 2017, 10: 325-327.
33. Javanmard P., Duan D., Geer E. B., *Mortality in Patients with Endogenous Cushing's Syndrome*. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America 2018; 47(2): 313-333.
34. Osswald A., Deutschbein T., Berr C. M., Plomer E., Mickisch A., Ritzel K. et al. *Surviving ectopic Cushing's syndrome: quality of life, cardiovascular and metabolic outcomes in comparison to Cushing's disease during long-term follow-up*. European Journal of Endocrinology 2018; 179(2): 109-116.
35. Nieman L., *Making the Diagnosis: Laboratory Testing and Imaging Studies*. W: Laws Jr E. R., *Cushing's disease. An Often Misdiagnosed and Not So Rare Disorder*. Academic Press 2017; Chapter 5: 75-88.
36. Ziółkowski J., Łucka I., *Hiperkortyzolemia i zaburzenia psychiczne*. Psychiatria 2009; 6(3): 111-115.
37. Bunevicius A., Laws E. R., Lee Vance M., Iuliano S., Sheehan J., *Surgical and radiosurgical treatment strategies for Cushing's disease*. Journal of Neuro-Oncology 2019; 145: 403-413.
38. Lacroix A., Feelders R. A., Stratakis C. A., Nieman L. K., *Cushing's syndrome*. The Lancet 2015, 386, 913-927.
39. Rubinstein G., Osswald A., Hoster E., Losa M., Elenkova A., Zacharieva S. et al. *Time to diagnosis in Cushing's syndrome: A meta-analysis based on 5367 patients*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2019; 105(3): 12-22.
40. Kreitschmann-Andermahr I., Psaras T., Tsiogka M., Starz D., Kleist B., Siegel, S. et al. *From first symptoms to final diagnosis of Cushing's disease: experiences of 176 patients*. European Journal of Endocrinology 2014, 172(3), 285-289.
41. Papoian V., Biller B. M., Webb S. M., Campbell K. K., Hodin R. A., & Phitayakorn R. *Patient's perceptron on clinical outcome and quality of life after diagnosis of Cushing syndrome*. Endocrine Practice 2016; 22(1): 51-67.

42. Chanson P., Salenave S., *Metabolic syndrome in Cushing's syndrome*. *Neuroendocrinology* 2010; 92: 96-101.
43. Jonczyk P., *Symptomatologia zespołu Cushinga*. *Endokrynologia Pediatria* 2014; 1(46): 41-54.
44. Carroll T. B., Findling J. W., *The diagnosis of Cushing's syndrome*. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 2010; 11(2): 147–153.
45. Pivonello R., Isidori A. M., De Martino M. C., Newell-Price J., Biller B. M., Colao A., *Complications of Cushing's syndrome: state of the art*. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2016; 4(7): 611–629.
46. Nieman L. K., Biller B. M., Findling J. W., Murad M. H., Newell-Price J., Savage M. O. et al. *Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2015; 100(8): 2807–2831.
47. Pivonello R., De Leo M., Cozzolino A., Colao A., *The Treatment of Cushing's Disease*. *Endocrine Reviews* 2015; 36(4): 385–486.
48. van Aken M. O., Pereira A. M., Biermasz N. R., van Thiel S. W., Hoftijzer H. C., Smit, J. W. et al. *Quality of life in patients after long-term biochemical cure of Cushing's disease*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005; 90(6): 3279–3286.
49. Honegger J., Grimm F., *The experience with transsphenoidal surgery and its importance to outcomes*. *Pituitary* 2018; 21: 545-555.
50. Laws J. R., Jane J. A., *Surgical Treatment of Cushing's Disease*. W: Laws Jr E. R., *Cushing's disease. An Often Misdiagnosed and Not So Rare Disorder*. Academic Press 2017; Chapter 6: 91-101.
51. Hopkins S., Fleseriu M., *Medical Treatment of Cushing's Disease*. W: Laws Jr E. R., *Cushing's disease. An Often Misdiagnosed and Not So Rare Disorder*. Academic Press 2017; Chapter 7: 103-120.
52. Lau D., Rutledge C., Aghi M. K., *Cushing's disease: current medical therapies and molecular insights guiding future therapies*. *Neurosurgical Focus* 2015; 38: E11
53. McEwen B. S., *Physiology and Neurobiology of Stress and Adaptation: Central Role of the Brain*. *Physiol Review* 2007; 87: 873–904.
54. Clayton R. N., Jones P. W., Reulen R. C., Stewart P. M., Hassan-Smith Z. K., Ntali G. et al. *Mortality in patients with Cushing's disease more than 10 years after remission: a multicentre, multinational, retrospective cohort study*. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2016; 4(7): 569–576.
55. Valassi E., Tabarin A., Brue T., Felders R. A., Reincke M., Netea-Maier R. et al. *High mortality within 90 days of diagnosis in patients with Cushing's syndrome: results from the ERCUSYN registry*. *European Journal of Endocrinology* 2019; 181(5): 461-472.
56. Nagalski A., Kiersztan A., *Fizjologia i molekularny mechanizm działania glikokortykoidów*. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* 2010; 64: 133-145.

57. Green M. M., Maher K., Holmes C. C., *Neuropsychologiczne następstwa zaburzeń endokrynologicznych: hormony gonadotropowe i kortykosteroidy*. W: red. Armstrong C. L., Morrow L., *Neuropsychologia medyczna. Tom II*. Warszawa PZWL 2014; 253- 274.
58. Rolls E., T., *Limbic system for emotion and for memory, but no single limbic system*. *Cortex* 2015; 62: 119-157.
59. Gao L., Liu L., Shi L., Luo Y., Wang Z., Guo X., Xing B., *Dynamic changes of views on the brain changes of Cushing's syndrome using different computer-assisted tool*. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 2020; 21: 185-200.
60. Brown S. M., Henning S., Wellman C. L., *Mild, short-term stress alters dendritic morphology in rat medial prefrontal cortex*. *Cerebral Cortex* 2005; 30: 1–9.
61. Cerqueira J. J., Pego J. M., Taipa R., Bessa J. M., Almeida O. F. X., Sousa N., *Morphological Correlates of Corticosteroid-Induced Changes in Prefrontal Cortex-Dependent Behaviors*. *The Journal of Neuroscience* 2005; 25(34): 7792–7800.
62. Forget H., Lacroix A., Bourdeau I., Cohen H., *Long-term cognitive effects of glucocorticoid excess in Cushing's syndrome*. *Psychoneuroendocrinology* 2016; 65: 26-33.
63. Liston C., Miller M. M., Goldwater D. S., Radley J. J., Rocher A. B., Hof P. R. et al. *Stress-induced alterations in prefrontal cortical dendritic morphology predict selective impairments in perceptual attentional set-shifting*. *The Journal of Neuroscience* 2006; 26: 7870– 7874.
64. Lupien S. J., Fiocco A., Wan N., Maheu F., Lord C., Schramek T. et al. *Stress hormones and human memory function across the lifespan*. *Psychoneuroendocrinology* 2005; 30: 225–242.
65. Resmini E., Santos A., Gomez-Anson B., Vives Y., Pires P., Crespo I. et al. *Verbal and visual memory performance and hippocampal volumes, measured by 3-Tesla magnetic resonance imaging, in patients with Cushing's syndrome*. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2012; 97(2): 663–671.
66. Pivonello R., Simeoli C., De Martino M. C., Cozzolino A., De Leo M., Iacuniello D. et al. *Neuropsychiatric disorders in Cushing's syndrome*. *Frontiers in Neuroscience* 2015; 9: 129.
67. Valassi E., Santos A., Yaneva M., Strasburger C. J., Chanson P., Wass J. H. et al. *The European Registry on Cushing's syndrome: 2-year experience. baseline demographic and clinical characteristics*. *European Journal of Endocrinology* 2011; 165: 383–392.
68. Roozendaal B., *Glucocorticoids and the regulation of memory consolidation*. *Psychoneuroendocrinology* 2000; 25: 213- 238.
69. Sapolski R. M., *Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders*. *Archives of General Psychiatry* 2000; 57: 925–935.
70. Tiemensma J., Kokshoorn E., Biermasz N. R., Keijser B., Wassenaar M. J. E., Middelkoop H. et al. *Subtle Cognitive Impairments in Patients with Long- Term Cure of Cushing's Disease*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2010; 95: 2699-2714.

71. Michaud K., Forget H., Cohen H., *Chronic glucocorticoid hypersecretion in Cushing's syndrome exacerbates cognitive aging*. Brain and Cognition 2009; 71(1): 1–8.
72. Godoy L. D., Rossignoli M. T., Delfino- Pereira P., Garcia- Cairasco N., de Lima Umeoka E. H., *A Comprehensive Overview on Stress Neurobiology; Basic Concepts and Clinical Implications*. Frontiers in Behavioral Neuroscience 2018; 12: 127.
73. Merke D. P, Fields J. D., Keil J. F., Vaituzis K., Chrousos G. P., Giedd J. N., *Children with Classic Congenital Adrenal Hyperplasia Have Decreased Amygdala Volume: Potential Prenatal and Postnatal Hormonal Effects*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2003; 88(4): 1760–1765.
74. Yassa M. A., 2015. *Hippocampus, Amygdala*, Encyclopaedia Britannica, <https://www.britannica.com/science/hippocampus>
75. Anand K. S., Dhikav V., *Hippocampus in health and disease: An overview*. Annals of Indian Academy of Neurology 2012; 15(4): 239–246.
76. Wang Q., Verweij E. W., Krugers H. J., Joels M., Swaab D. F., Lucassen, P. J., *Distribution of the glucocorticoid receptor in the human amygdala; changes in mood disorder patients*. Brain Structure and Function 2014; 291: 1615–1626.
77. Schoenfeld T. J., Gould E., *Stress, stress hormones, and adult neurogenesis*. Experimental Neurology 2012; 233(1): 12–21.
78. Stewart M. G., Davies H. A., Sandi C., Kraev I. V., Rogachevsky V. V., Peddie C. J. et al. *Stress suppresses and learning induces plasticity in CA3 of rat hippocampus: a three-dimensional ultrastructural study of thorny excrescences and their postsynaptic densities*. Neuroscience 2005; 131: 43–54.
79. Resmini E., Santos A., Gomez-Anson B., Lopez-Mourelo O., Pires P., Vives-Gilabert Y. et al. *Hippocampal dysfunction in cured Cushing's syndrome patients, detected by H-MR-spectroscopy*. Clinical Endocrinology 2013; (79): 700–707.
80. Roozendaal B., Barsegany A., Lee S., *Adrenal stress hormones, amygdala activation and memory for emotionally arousing experiences*. Progress in Brain Research 2007; 167: 79–97.
81. Kim E. J., Pellman B., Kim J. J., *Stress effects on the hippocampus: a critical review*. Learning Memory 2015; 22(9): 411–416.
82. Belanoff J. K., Gross K., Yager A., Schatzberg A. F., *Corticosteroids and cognition*. Journal of Psychiatric Research 2001; 35: 127–145.
83. Burkhardt T., Lüdecke D., Spies L., Wittmann L., Westphal M., Flitsch J., (2015). *Hippocampal and cerebellar atrophy in patients with Cushing's disease*. Neurosurgical Focus 2015; 39(5): 5.
84. Brown E. S., Woolston D. J., Frol A. B., *Amygdala volume in patients receiving chronic corticosteroid therapy*. Biological Psychiatry 2008; 63: 705–709.

85. Coburn-Litvak P. S., Tata D. A., Gorby H. E., McCloskey D. P., Richardson G., Anderson B. J., *Chronic corticosterone affects brain weight, mitochondrial, but not glial volume fraction in hippocampal area CA3*. Neuroscience 2004; 124: 429–438.
86. Conrad C. D., *Chronic Stress-Induced Hippocampal Vulnerability: The Glucocorticoid Vulnerability Hypothesis*. Reviews in the Neurosciences 2008; 19(6): 395-411.
87. Maheu F. S., Mazzone L., Merke D. P., Keil M. F., Stratakis C. A., Pine D. S. et al. *Altered amygdala and hippocampus function in adolescents with hypercortisolemia: a functional magnetic resonance imaging study of Cushing syndrome*. Development and Psychopathology 2008; 20(4): 1177-1189.
88. Magarinos A. M., McEwen B. S., Flugge G., Fuchs E., *Chronic Psychosocial Stress Causes Apical Dendritic Atrophy of Hippocampal CA3 Pyramidal Neurons in Subordinate Tree Shrews*. The Journal of Neuroscience 1996; 16(10): 3534-3540.
89. Herzyk A., Borkowska A., *Neuropsychologia emocji- poglądy, badania, klinika*. UMCS Lublin 2002, Wyd. 2.
90. Wang Q., Verweij E. W., Krugers H. J., Joels M., Swaab D. F., Lucassen P. J., *Distribution of the glucocorticoid receptor in the human amygdala; changes in mood disorder patients*. Brain Structure and Function 2013; 219: 1615-1626.
91. Santos A., Granell E., Gomez-Anson B., Crespo I., Pires P., Vives- Gilabert Y. et al. *Depression and anxiety scores are associated with amygdala volume in Cushing's syndrome: preliminary study*. Biomed Research International 2017; 1: 1-7.
92. Vyas A., Mitra R., Shankaranarayana Rao B. S., Chattarji S., *Chronic stress induces contrasting patterns of dendritic remodeling in hippocampal and amygdaloid neurons*. Journal of Neuroscience 2002; 22: 6810–6818.
93. Cheng H., Gao L., Hou B., Feng F., Guo X., Wang Z. et al. *Reversibility of cerebral blood flow in patients with Cushing's disease after surgery treatment*. Metabolism 2020; 104: 154050.
94. Bauduin S. E., van der Wee N. J., van der Werff S. J., *Structural brain abnormalities in Cushing's syndrome*. Current Opinion in Neuroendocrinology, Diabetes and Obesity 2018; 25(4): 285-289.
95. Hou B., Gao L., Shi L., Luo Y., Guo X., Young G., S. et al. *Reversibility of impaired brain structures after transsphenoidal surgery in Cushing's disease: a longitudinal study based on an artificial intelligence-assisted tool*. Journal of Neurosurgery 2020; 3: 1-10.
96. Pires P., Santos A., Vives-Gilabert Y., Webb S. M., Sainz- Riuz A., Resmini E. et al. *White matter involvement on DTIMRI in Cushing's syndrome relates to mood disturbances and processing speed: a case-control study*. Pituitary 2017; 20: 340–348.
97. Simmons N. E., Do H. M., Lipper M. H., Laws E. R., *Cerebral atrophy in Cushing's disease*. Surgical Neurology 2000; 53: 72–76.

98. Starkman M. N., Giordani B., Gebarski S. S., Schteingart D.E., *Improvement in learning associated with increase in hippocampal formation volume*. Biological Psychiatry 2003; 53: 233–238.
99. Santos A., Resmini E., Crespo I., Pires P., Vives-Gilabert Y., Granell E. et al. *Small cerebellar cortex volume in patients with active Cushing's syndrome*. European Journal of Endocrinology 2014; 171: 461–469.
100. Andela C. D., van der Werff S. J., Pannekoek J. N., van den Berg S. M., Meijer O. C., van Buchem M. A. et al. *Smaller grey matter volumes in the anterior cingulate cortex and greater cerebellar volumes in patients with long-term remission of Cushing's disease: a case-control study*. European Journal of Endocrinology 2013; 169(6): 811–819.
101. Jiang H., Ren J., He N. Y., Liu C., Sun Y. H., Jian F. F. et al. *Volumetric magnetic resonance imaging analysis in patients with short-term remission of Cushing's disease*. Clinical Endocrinology 2017; 87(4): 367–374.
102. Cummings J. L., Mega M. S., *Neuropsychiatria. Zaburzenia pamięci. Zaburzenia nastroju i afektu*. Urban & Partner, Wrocław 2005; 110- 216-243.
103. Langenecker S. A., Weisenbach S. L., Giordani B., *Impact of chronic hypercortisolemia on affective processing*. Neuropharmacology 2012; 62(1): 217-225.
104. Henckens M. J., Hermans E. J., Pu Z., Joels M., Fernandez G., *Stressed memories: how acute stress affects memory formation in humans*. Journal of Neuroscience 2009; 29(32): 10111–10119.
105. Sonino N., Fava G. A., *Psychiatric disorder associated with Cushing's syndrome*. CNS Drugs 2001; 15: 361-373.
106. Krysta K., Górniak E., Furczy K., *Wieloletnia depresja w przebiegu zespołu Cushinga – opis przypadku*. Postępy Psychiatrii i Neurologii 2010; 19: 305-307.
107. Micheli L., Ceccarelli M., D'Andrea G., Tirone F., *Depression and adult neurogenesis: Positive effects of the antidepressant fluoxetine and of physical exercise*. Brain Research Bulletin 2018; 143: 181-193.
108. McEwan B. S., Akil H., *Revisiting the Stress Concept: Implications for Affective Disorders*. The Journal of Neuroscience 2020; 40(1): 12-21.
109. Szelenberger W., (2007). *Bezsensacja*. Via Medica Gdańsk.
110. Dimopoulou C., Ising M., Pfister H., Schopohl J., Stalla G. k., Sievers C., *Increased prevalence of anxiety-associated personality traits in patients with Cushing's disease: a cross-sectional study*. Neuroendocrinology 2013; 97: 139–145.
111. Lupien S. J., Maheul F. S., Weekes N., *Glucocorticoids: effects on human cognition*. Handbook of Stress and the Brain 2005; 15: 387- 402.
112. Ross D. A. Cetas J. S., *Steroid psychosis: a review for neurosurgeons*. Journal of Neuro-Oncology 2012; 109(3): 439- 447.

113. Górniak M., Rybakowski J., *Zespół paranoidalny w przebiegu choroby Cushinga*. Postępy Psychiatrii i Neurologii 2005; 14: 18-20.
114. Baba M., Ray D., *Severe psychosis due to Cushing's syndrome in a patient with a carcinoid tumour in the lung: a case report and review of the current management*. World Journal of Surgical Oncology 2015; 13: 165.
115. Tang A., O'Sullivan A. J., Diamond T., Gerard A., Campbell P., *Psychiatric symptoms as a clinical presentation of Cushing's syndrome*. Annals of General Psychiatry 2013; 12(1): 23.
116. Rasmussen S. A., Rosebush P. I., Smyth H. S., Mazurek M. F., *Cushing disease presenting as primary psychiatric illness: a case report*. Journal of Psychiatric Practice 2013; 21: 449-457.
117. Bratek A., Koźmin- Burzyńska A., Górniak E., Krysta K., *Psychiatric disorders associated with Cushing's syndrome*. Psychiatria Danubina 2015; 1: 339-343.
118. Rymaszewska J., Dudek D., *Zaburzenia psychiczne w chorobach somatycznych*. Via Medica 2009; 23-128.
119. Hsu F. C., Garside M. J., Massey A. E., McAllister-Williams R. H., *Effects of a single dose of cortisol on the neural correlates of episodic memory and error processing in healthy volunteers*. Psychopharmacology 2003; 167: 431-442.
120. Buchanan T. W., Denburg N. L., Tranel D., Adolphs R., *Verbal and nonverbal emotional memory following unilateral amygdala damage*. Learning & Memory 2001; 8(6): 326-335.
121. De Quervain D. J-F., Henke K., Aerni A., Treyer V., McGaugh J. L., Berthold T. et al. *Glucocorticoid-induced impairment of declarative memory retrieval is associated with reduced blood flow in the medial temporal lobe*. European Journal of Neuroscience 2003; 17: 1296- 1302.
122. Forget H., Lacroix A., Cohen H., *Persistent cognitive impairment following surgical treatment of Cushing's syndrome*. Psychoneuroendocrinology 2002; 27: 367-383.
123. Knoble N., Nayroles G., Cheng C., Arnould B., *Illustration of patient-reported outcome challenges and solutions in rare diseases: a systematic review in Cushing's syndrome*. Orphanet Journal of Rare Diseases 2018; 13(1): 228.
124. Santos A., Resmini E., Momblan M. A., Valassi E., Martel L. Webb S. M., *Quality of life in patients with Cushing Disease*. Frontiers in Endocrinology 2019; 10: 862.
125. Santos A., Webb S. M., *Coping with Cushing's Disease: the Patients' Perspectives*. W: Laws Jr E. R., *Cushing's disease. An Often Misdiagnosed and Not So Rare Disorder*. Academic Press 2017; 10: 169-185.
126. Tiemensma J., Daskalakis N. P., van der Veen E. M., Ramondt S., Richardson S. K., Broadbent E. et al. *Drawings Reflect a New Dimension of the Psychological Impact of Long-Term Remission of Cushing's Syndrome*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2012; 97: 3123-3131.

127. van der Klaauw A. A., Kars M., Biermasz N. R., Roelfsema F., Dekkers O. M., Corssmit E. P. et al. *Disease- specific impairments in quality of life during long- term follow-up of patients with different pituitary adenomas*. *Clinical Endocrinology* 2008; 69: 775-784.
128. Łojek E., Stańczak J., *Podręcznik do Kalifornijskiego Testu Ucznia się Językowego CVLT Deana C. Delisa, Joela H. Kramera, Edith Kaplan i Beth A. Ober. Polska normalizacja*. Pracownia Testów Psychologicznych PTP, Warszawa 2010.
129. Bac I., Stańczak J., *Niewerbalny Test ucznia się i Pamięci. Podręcznik. Sigrid Weidlich, Amina Derouiche i Wolfganga Hartje*. Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego, Warszawa, 2019.
130. Wingenfeld K., Wolf O. T., *Stress, memory, and the hippocampus*. W; Szabo K., Hennerici M. G., *The hippocampus in Neurological Disorder*. *Frontiers of Neurology and Neuroscience* 2014; 34: 109-120.
131. Borkowska A., Wiłkość M., Tomaszewska M., Rybakowski J., *Pamięć operacyjna: zagadnienia neuropsychologiczne i neurobiologiczne*. *Psychiatria Polska* 2006; 1: 31-42.
132. Lupien S. J., Wilkinson C. W., Briere S., Menard C., Ng Ying Kin N. M., Nair N. P., *The modulatory effects of corticosteroids on cognition: studies in young human populations*. *Psychoneuroendocrinology* 2002; 27: 401- 416.
133. Talarowska M., Florkowski A., Gałecki P., Wysokiński A., Zboralski K., *Funkcje poznawcze w depresji*. *Psychiatria Polska* 2009; XLIII, 1: 31-40.
134. Gualtieri T., Johnson L., Benedict K., *Neurocognition in depression: patients on and off medication versus health comparison subjects*. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 2006; 18: 217-226.
135. Jarema M., Dudek D., Czernikiewicz A., *Dysfunkcje poznawcze w depresji- nieoszacowany objaw czy nowy wymiar?* *Psychiatria Polska* 2014; 48(6): 1105-1116.
136. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Fifth edition (DSM-5)*. Arlington, VA. American Psychiatric Association 2013.
137. *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostics guidelines*. Geneva: World Health Organization 1992.
138. Dudek D., Epa R., *Zaburzenia funkcji poznawczych – istotny wymiar depresji*. *Psychiatria po Dyplomie* 2015; 03.
139. Cubała W. J., Landowski J., *Układ serotonergiczny i oś limbiczno-podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowa (LPPN) w depresji*. *Psychiatria Polska* 2006; 40: 415-430.
140. Ceruso A., Martinez-Cengotitabengoa M., Peters- Corbett A. Diaz- Gutierrez M. J., *Alterations of the HPA Axis Observed Patients with Major Depressive Disorder and Their Relation to Early Life Stress: A Systematic Review*. *Neuropsychobiology* 2020; 1-11.

141. Brunson K. L., Kramar E., Lin B., Chen Y., Colgin L. L., Yanagihara T. K. et al. *Mechanisms of late-onset cognitive decline after early-life stress*. The Journal of Neuroscience 2005; 25, 9328–9338.
142. Driessen M., Hermann J., Stahl K., Zwaan M., Meier S., Hill A., Osterheider M. et al. *Magnetic resonance imaging volumes of the hippocampus and the amygdala in women with borderline personality disorder and early traumatization*. Archives of General Psychiatry 2000; 57: 1115–1122.
143. Fenoglio K., A, Brunson K., L., Baram T., Z., *Hippocampal neuroplasticity induced by early-life stress: functional and molecular aspects*. Frontiers in Neuroendocrinology 2006; 27: 180–192.
144. McQueen G., M., Campbell S., McEwen B., S., McDonald K., Amano S., Joffe R., T. et al. *Course of illness, hippocampal function, hippocampal volume in major depression*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 2003; 100: 1387–1392.
145. Stockmeier C., A., Mahajan G., J., Konick L., C., Overholser J., C., Jurjus G., J., Meltzer H., Y. et al. *Cellular changes in the postmortem hippocampus in major depression*. Biological Psychiatry 2004; 56: 640–650.
146. Vermetten E., Schmahl C., Lindner S., Loewenstein R., J., Bremner J., D., *Hippocampal and amygdalar volumes in dissociative identity disorder*. American Journal of Psychiatry 2006; 163: 630–636.
147. Cavigelli S. A., McClintock M. K., *Fear of novelty in infant rats predicts adult corticosterone dynamics and an early death*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 2003; 100: 16131–16136.
148. Schneiderman N., Ironson G., Siegel S. D., *Stress and Health: Psychological, Behavioral and Biological Determinants*. Annual Review of Clinical Psychology 2005; 1: 607-628.
149. Pawlaczyk B., *Rola hormonów w regulacji homeostazy organizmu człowieka*. Homines Hominibus 2010; 6: 7-20.
150. Cahill L., *Why sex matters for neuroscience*. Nature Reviews Neuroscience 2006; 7: 477–484.
151. Sazma M. A., Shields G. S., Yonelinas A. P., *The effects of post-encoding stress and glucocorticoids on episodic memory in humans and rodents*. Brain and Cognition 2019; 133: 12-23.
152. Schwabe L., Joels M., Roozendaal B., Wolf O. T., Oitzl M. S., *Stress effects on memory: an update and integration*. Neuroscience & Biobehavioral Reviews 2012; 36(7): 1740-1749.
153. Schoenfeld T. J., Rada P., Pieruzzini P. R., Hsueh B., Gould E., *Physical exercise prevents stress-induced activation of granule neurons and enhances local inhibitory Mechanisms in the dentate gyrus*. The Journal of Neuroscience 2013; 33: 7770-7777.
154. Radley J. J., Sisti H. M., Hao J., Hof P. R., McEwen B. S., Morrison J. H., *Chronic behavioral stress induces apical dendritic reorganization in pyramidal neurons of the medial prefrontal cortex*. Neuroscience 2004; 125: 1–6.

155. Czeh B., Michaelis T., Watanabe T., Frahm J., de Biurrun G., van Kampen M. et al. *Stress-induced changes in cerebral metabolites, hippocampal volume and cell proliferation are prevented by antidepressant treatment with tianeptine*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 2001; 98: 12796–12801.
156. Beck A. T., Steer R. A., Brown G. K., *BDI-II. Inwentarz Depresji Becka*. Wydanie drugie. Podręcznik. Pracownia Testów Psychologicznych. Warszawa 2019.
157. Bjelland I., Dahl A. A., Haug T. T., Neckelmann D., *The Validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An Updated Literature Review*. Journal of Psychosomatic Research 2002; 52: 69-77.
158. Strupczewska B., *Test Figury Złożonej Rey-Osterrieth. Podręcznik*. Centralny Ośrodek Metodyczny Poradnictwa Wychowawczo- -Zawodowego MEN, Warszawa 1990.
159. Brzeziński J., Gaul M., Hornowska E., Jaworowska A., Machowski A., Zakrzewska M., *Skala Inteligencji D. Wechslera dla Dorosłych. Wersja Zrewidowana- Renormalizacja WAIS-R(PL)*. Podręcznik. Pracownia Testów Psychologicznych. Warszawa 2007.
160. Frimodt- Moller K. E., Jepsen J. R., Feldt-Rasmussen U., Krogh J., *Hippocampal Volume, Cognitive Functions, Depression, Anxiety and Quality of Life in Patients with Cushing Syndrome*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2019; 104: 4563-4577.
161. Pertichetti M., Seriola S., Belotti F., Mattavelli D., Schreiber A., Cappelli C. et al. *Pituitary adenomas and neuropsychological status: a systematic literature review*. Neurosurgical Review 2020; 43(4): 1065-1078.
162. Starkman M. N., Schteingart D. E., Schork M. A., *Depressed Mood and Other Psychiatric Manifestations of Cushing's Syndrome: Relationship to Hormone Levels*. Psychosomatic Medicine 1981; 43(1): 3-18.
163. Starkman M. N., Giordani B., Berent S., Schork M. A., Schteingart D. E., *Elevated cortisol levels in Cushing's disease are associated with cognitive decrements*. Psychosomatic Medicine 2001; 63: 985–993.
164. Hook J. N., Giordani B., Schteingart D. E., Guire K., Giles J., Ryan K. et al. *Patterns of cognitive change over time and relationship to age following successful treatment of Cushing's disease*. Journal of the International Neuropsychological Society 2007; 13(1): 21-29.
165. Forget H., Lacroix A., Somma M., Cohen H., *Cognitive decline in patients with Cushing's syndrome*. Journal of the International Neuropsychological Society 2000; 6(1): 20-29.
166. Dorn L. D., Cerrone P., *Cognitive function in patients with Cushing syndrome: a longitudinal perspective*. Clinical Nursing Research 2000; 9(4): 420-440.
167. Loosen P. T., Chambliss B., DeBold C. R., Shelton R., Orth D. N., *Psychiatric phenomenology in Cushing disease*. Pharmacopsychiatry 1992; 25(4): 192-198.

168. Leon- Carrion J., Atutxa A. M., Mangas M. A., Soto- Moreno A., Pumar A., Leon- Justel A. et al. *A clinical profile of memory impairment in humans due to endogenous glucocorticoid excess*. Clinical Endocrinology 2009; 70(2): 192-200.
169. Grillon C., Smith K., Haynos A., Nieman L. K., *Deficits in hippocampus- Mediatel Pavlovian conditioning in endogenous hypercortisolism*. Biological Psychiatry 2004; 20(3): 340-348.
170. Mauri M., Sinforiani E., Bono G., Vignati F., Berselli M. E., Attanasio R. et al. *Memory impairment in Cushing's disease*. Acta Neurologica Scandinavica 1993; 87(1): 52-55.
171. Heald A., Parr C., Gibson C., O'driscoll K., Fower H., *A Cross-Sectional Study to Investigate Long-Term Cognitive Function in People with Treated Pituitary Cushing's Disease*. Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes 2006; 114(9): 490-497.
172. Liu D. D., Zhou W., Li P., Zhang J. L., Chen W., Gu W. J., *Differences of brain functional alterations between subtypes of Cushing's syndrome patients*. National Medical Journal of China 2019; 99(8): 593-598.
173. Kelly W. F., *Psychiatric aspects of Cushing syndrome*, QJM An International Journal of Medicine 1996; 89: 543-551.
174. Sonino N., Giovanni A., Fava B., Raffi A. R., Boscaro M., Falloa F., *Clinical Correlates of Major Depression in Cushing's Disease*. Psychopathology 1998; 31: 302- 306.
175. Sonino N., Fava G. A., Belluardo P., et al. *Course of depression in Cushing's syndrome: response to treatment and comparision with Graves disease*. Hormone Research 1993; 39(5-6): 202-206.
176. Dorn L. D., Burgess E. S., Friedman T. C., Dubbert B., Gold P. W., Chrousos G. P., *The longitudinal course of psychopathology in Cushing's syndrome after correction of hypercortisolism*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1997; 82(3): 912-919.
177. Starkman M. N., Schteingart M. A., *Cushing's syndrome after treatment: chan ges in cortisol and ACTH level and amelioration of the depressive syndrome*. Psychiatry Research 1986; 19(3): 177-188.
178. Dorn L. D., Burgess E. S., Dubbert B., Simpson S. E., Friedman T., King M. et al. *Psychopathology in patients with endogenous Cushing's syndrome: 'atypical' or melancholic features*. Clinical Endocrinology 1995; 43(4): 433-442
179. Brown E. S., *Effects of Glucocorticoids on Mood, Memory, and the Hippocampus. Treatment and Preventive Therapy*. Annals of The New York Academy of Sciences 2009; 1179: 41-55.
180. Merke D. P., Giedd J. N., Keil M. F., Mehlinger S. L., Wiggs E. A. et al. *Children experience cognitive decline despite reversal of brain atrophy one year after resolution of Cushing syndrome*. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2005; 90(5): 2531-2536.
181. Sonino N., Boscaro M., Fallo F., Fava G. A., *A clinical index for rating severity in Cushing's syndrome*. Psychotherapy and Psychosomatics 2000; 69: 216—220.

182. Cohen S. I., *Cushing's Syndrome: A Psychiatric Study of 29 Patients*. The British Journal of Psychiatry 1980; 136(2): 120-124.
183. Roof R. L., Hall E. D., *Gender Differences in Acute CNS Trauma and Stroke: Neuroprotective Effects of Estrogen and Progesterone*. Journal of Neurotrauma 2000; 17(5): 367-388.
184. Barsegyan A., Mackenzie S. M., Kurose B. D. McGaugh J. L., Roozendaal B., *Glucocorticoids in the prefrontal cortex enhance memory consolidation and impair working memory by a common neural mechanism*. Neuroscience 2010; 107(38): 11665-16660.
185. Martínez-Momblán M. A., Gómez C., Santos A., Porta N., Esteve J., Úbeda I. et al. *A specific nursing educational program in patients with Cushing's syndrome*. Endocrine 2015; 53(1): 199-209.
186. Kramer A. F., Colcombe S. J., *Fitness Effects on the Cognitive Function of Older Adults: A Meta-Analytic Study—Revisited*. Perspectives on Psychological Science 2018; 13: 213-217.
187. Kempermann G., Fabel K., Ehninger D., Babu H., Leal- Galicia P., Garthe A. et al. *Why and How Physical Activity Promotes Experience-Induced Brain Plasticity*. Frontiers in Neuroscience 2010; 4: 189
188. Leuner B., Glasper E. R., Gould E., *Sexual experience promotes adult neurogenesis in the hippocampus despite an initial elevation in stress hormones*, Plos One 2010; 5(7): 12-21.
189. Glasper E. R., Gould E., *Sexual experience restores age-related decline in adult neurogenesis and hippocampal function*. Hippocampus 2013; 23(4): 303-312.
190. Snyder J. S., Glover L. R., Sanzone K. M., Kamhi J. F., *The effects of exercise and stress on the survival and maturation of adult-generated granule cells*. Hippocampus 2009; 19(10): 898- 906.

12. Spis rycin

Rycina 1. Zależność struktur podwzgórza, przysadki i nadnerczy (homeostaza u zdrowego człowieka vs zaburzona homeostaza w chorobie Cushinga)

Rycina 2. Pacjenci z gruczolakami przysadki i chorobą Cushinga

Rycina 3. Charakterystyczne objawy zespołu Cushinga

Rycina 4. Częsteczka kortyzolu wydzielana przez warstwę pasmową kory nadnerczy

Rycina 5. Położenie hipokampa w głębokich obszarach płata skroniowego

Rycina 6. Oddziaływanie kortyzolu na najbardziej wrażliwe na GKS rejony mózgu - płaty czołowe (pamięć robocza, hipokamp (konsolidacji neutralnych śladów pamięciowych), ciało migdałowe (pamięć zdarzeń zabarwionych emocjonalnie)

Rycina 7. Rodzaje pamięci

Rycina 8. Oś podwzgórze - przysadka- nadnercza

Rycina 9. Analizowana grupa chorych

Rycina 10. Badane związki między zmiennymi.

Rycina 11 a. Rozkład wieku pacjentów w grupie klinicznej

Rycina 11 b. Rozkład wieku pacjentów w grupie kontrolnej

Rycina 12. Różnica między grupą kliniczną a kontrolną w teście CVLT Zad.1

Rycina 13 Różnica między grupą kliniczną a kontrolną w teście CVLT Zad.5

Rycina 14. Różnica między grupą kliniczną a kontrolną w teście CVLT Lista B

Rycina 15. Różnica między grupą kliniczną a kontrolną w teście CVLT Zad.1-5

- Rycina 16.** Różnica między grupą kliniczną a kontrolną w teście CVLT OSKO
- Rycina 17.** Różnica między grupą kliniczną a kontrolną w teście CVLT OPKO
- Rycina 18.** Różnica między grupą kliniczną a kontrolną w teście CVLT OSD0
- Rycina 19.** Różnica między grupą kliniczną a kontrolną w teście CVLT OPDO
- Rycina 20.** Różnica między grupą kliniczną a kontrolną w teście CVLT Rozpoznawanie
- Rycina 21.** Różnica między grupą kliniczną a kontrolną w teście CVLT Perseweracje
- Rycina 22.** Różnica między grupą kliniczną a kontrolną w teście CVLT Wtrącenia Swobodne
- Rycina 23.** Różnica między grupą kliniczną a kontrolną w teście CVLT Wtrącenia z Podpowiedzią
- Rycina 24.** Różnica między grupą kliniczną a kontrolną w teście CVLT Współczynnik Bliskości Semantycznej
- Rycina 25.** Różnica między grupą kliniczną a kontrolną w teście CVLT Współczynnik Bliskości Seryjnej
- Rycina 26.** Różnica między grupą kliniczną a kontrolną w kopiowaniu oraz w reprodukcji z pamięci (TFZ)
- Rycina 27.** Różnica między grupą kliniczną a kontrolną w DCS-II WB (Wskaźnik Błędów)
- Rycina 28.** Różnica między grupą kliniczną a kontrolną w DCS-II 1 Próba
- Rycina 29.** Różnica między grupą kliniczną a kontrolną w DCS-II Suma
- Rycina 30.** Różnica między grupą kliniczną a kontrolną w DCS-II WEU (Wskaźnik Efektywności Uczenia)
- Rycina 31.** Schemat obrazujący związki między zmiennymi X i Y .

13. Spis tabel

Tabela 1. Dane socjodemograficzne - płeć

Tabela 2. Dane socjodemograficzne - wykształcenie

Tabela 3. Lokalizacja gruczolaka w grupie chorych z ZC

Tabela 4. Dane z historii choroby - wywiad psychiatryczny

Tabela 5. Czas trwania objawów hiperkortyzolemii w grupie chorych z ZC

Tabela 6. Wartości kortyzolu wydalanego w DZM w grupach badanych

Tabela 7 a. Wyniki statystyczne w skali depresji BDI-II

Tabela 7 b. Średnie wyniki surowe w skali depresji BDI-II

Tabela 7 c. Kategorie nasilenia depresji w skali BDI-II

Tabela 7 d. Wyniki statystyczne BDI-II - stopnie zaburzeń depresyjnych

Tabela 7 e. Obecność myśli samobójczych (BDI-II)

Tabela 7 f. Obecność zamiarów samobójczych lub podejmowanych prób samobójczych (BDI-II)

Tabela 7 g. Zaburzenia snu (BDI-II)

Tabela 8 a. Średnie wyniki w skali HADS

Tabela 8 b. Poziomy lęku w skali HADS

Tabela 8 c. Poziomy depresji w skali HADS

Tabela 9 a. Wyniki statystyczne STAI

Tabela 9 b. Średnie wyniki stenowe STAI

Tabela 10 a. Wyniki statystyczne - CVLT

Tabela 10 b. Średnie wyniki stenowe CVLT w grupie klinicznej i kontrolnej

Tabela 11 a. Wyniki statystyczne TFZ

Tabela 11 b. Średnie wyniki w teście TFZ

Tabela 12. Wyniki statystyczne DCS-II

Tabela 13. Średnie wyniki w grupach klinicznej i kontrolnej w teście DCS-II

Tabela 14. Wyniki statystyczne WAIS-R(PL)

Tabela 15. Średnie wyniki w grupach klinicznej i kontrolnej w teście WAIS-R (PL)

Tabela 16. korelacje między testami - wyniki statystyczne

Tabela 17. Zależność między czasem trwania hiperkortyzolemii a wynikami testów SDB, HADS, STAI, CVLT, DCS-II, TFZ - wyniki statystyczne

Tabela 18. Zależność między zmienną poziom kortyzolu w DZM a wynikami testów SDB, HADS, STAI - wyniki statystyczne

Tabela 19. Zależność między zmienną poziom kortyzolu w DZM a wynikami testów CVLT, DCS-II, TFZ - wyniki statystyczne

Tabela 20. Zależność między występowaniem depresji a zaburzeniami funkcji poznawczych- dane statystyczne

Tabela 21. Średnie wyniki testów poznawczych w grupie pacjentów z ZC z depresją i bez depresji

Załącznik nr 1.



UNIwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Medycznym
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Collegium Stomatologicum
ul. Bukowska 70
60-812 Poznań

tel. (+48 61) 854 73 36
www.bioetyka.ump.edu.pl

Uchwała nr 1122/18

Na podstawie przepisów Ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarzy i lekarzy dentysty (t.j. Dz. U. z 2017, poz. 125 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz. U. Nr 47, poz. 480); Ustawy z dnia 6 września 2001r. Prawo farmaceutyczne (t.j. Dz. U. z 2016, poz. 2142 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. 2004 nr 101, poz. 1034 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 18 maja 2005r. zmieniające rozporządzenie w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. Nr 101, poz. 845); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie sposobu prowadzenia badań klinicznych z udziałem małoletnich (Dz. U. 2004 Nr 104, poz. 1108); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie zgłaszania niespodziewanego ciężkiego niepożądanego działania produktu leczniczego (Dz. U. Nr 104, poz. 1107); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 17 lutego 2016 r. i w sprawie wzorów wniosków związanych z badaniem klinicznym wyrobu medycznego lub aktywnego wyrobu medycznego do implantacji oraz wysokości opłat za złożenie tych wniosków (Dz. U. z 2016 r., poz. 208); Ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych (t.j. Dz. U. z 2017r. poz. 211, z późn. zm.); Rozporządzenie Ministra Finansów z dnia 6 października 2010 r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej sponsora i badacza klinicznego w związku z prowadzeniem badania klinicznego wyrobów (Dz. U. 2010, Nr 194 poz. 1290); Ustawy z dnia 18 marca 2011 r. o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (t.j. Dz. U. z 2016 r., poz. 1718); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie Dobrej Praktyki Klinicznej (Dz. U. 2012, poz. 489); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie wzorów dokumentów przedkładanych w związku z badaniem klinicznym produktu leczniczego oraz w sprawie wysokości i sposobu uiszczania opłat za złożenie wniosku o rozpoczęcie badania klinicznego (Dz. U. 2012, Nr 0 poz. 491); w oparciu o Deklarację Helsińską - Zasady Etycznego Postępowania w Eksperymentach Medycznych z Udziałem Ludzi oraz przepisy ICH GCP.

Komisja Bioetyczna, na posiedzeniu w dniu 07 listopada 2018 r.

rozpatrzyła wniosek dotyczący prowadzenia badań naukowych.

**Kierownicy projektu: prof. dr hab. Włodzimierz Liebert
dr n. med. Nadia Bryl**

Miejsce prowadzenia badań:

**Oddział Kliniczny Neurochirurgii i Neurotraumatologii z Pododdziałem
Leczenia Chorób Naczyniowych Centralnego Układu Nerwowego, Oddział
Kliniczny Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych Szpital
Kliniczny im. H. Świącickiego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu**

Główny badacz: mgr Ewa Laskowska

Temat badań:

**„Zaburzenia funkcji poznawczych i emocjonalnych u chorych z zespołem
Cushinga”.**

Komisja wydała uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu tego wniosku

**Zastępca
Przewodniczącego Komisji**

prof. dr hab. Janusz Wiśniewski

Załącznik nr 2

Informacja dla chorego z ZC dotycząca prowadzonego badania

Szanowni Państwo!

Zapraszamy do uczestnictwa w badaniu naukowym. Zanim zdecyduje się Pani/Pan na wzięcie udziału w tym badaniu, zostanie Państwu wyjaśnione, jakie są powody jego przeprowadzenia i na czym będzie ono polegać. Badający wyjaśni Pani/ Panu wszelkie wątpliwości dotyczące badania na każdym etapie jego trwania.

Spora grupa pacjentów z zespołem Cushinga oprócz szeregu objawów somatycznych zgłasza także skargi dotyczące pogorszenia nastroju oraz spadku sprawności poznawczej. Aby lepiej poznać specyfikę tych trudności wykonujemy baterię testów psychologicznych, mających sprecyzować jaki odsetek pacjentów zmaga się z zaburzeniami psychicznymi i jaki mają one charakter. Zostaną Państwo poproszeni o wypełnienie kwestionariuszy, których pytania będą dotyczyły m.in. nastroju, radzenia sobie z napięciem, objawów lękowych. Następnie przeprowadzona zostanie ocena funkcji poznawczych, ze szczególnym uwzględnieniem procesów zapamiętywania. Po przeprowadzonych testach otrzymacie Państwo informację zwrotną o wynikach, a także zalecenia w przypadku potwierdzenia występowania zaburzeń.

Udział w badaniu jest dobrowolny i w każdym momencie (nawet po rozpoczęciu badania) można z niego zrezygnować bez podania przyczyny. Odmowa czy przerwanie udziału w badaniu nie wpłynie w żaden sposób na współpracę z zespołem leczącym. Nie zostaną też Państwo obarczeni żadnymi kosztami związanymi z przeprowadzeniem badań.

Wyniki badań zostaną wykorzystane w pisanej przeze mnie pracy doktorskiej, mogą być też publikowane w pracach naukowych, w czasopismach akademickich i przedstawiane na konferencjach.

Bardzo dziękuję za współpracę!

Załącznik nr 3

Informacja dla pacjenta dotycząca prowadzonego badania

Szanowni Państwo!

Zwracam się do Pani/Pana z prośbą o wzięcie udziału w badaniu neuropsychologicznym. Proponowane badanie ma na celu ocenę funkcji poznawczych i emocjonalnych. Skierowane jest do pacjentów z gruczolakami nadnerczy nie wykazującymi aktywności hormonalnej. Wyniki testów posłużą jako odniesienie do wyników badań uzyskanych od pacjentów z gruczolakami nadnerczy lub gruczolakami przysadki i towarzyszącą im hiperkortyzolemią.

Na dwóch około godzinnych spotkaniach przeprowadzony zostanie wywiad oraz testy psychologiczne oceniające efektywność pamięci słuchowej i wzrokowej, ogólną sprawność poznawczą oraz badanie funkcji emocjonalnych pod kątem występowania zaburzeń depresyjnych i lękowych. W przypadku stwierdzenia ww. zaburzeń otrzymacie Państwo zalecenia dalszego postępowania

Wyniki badań zostaną wykorzystane w pisanej przeze mnie pracy doktorskiej, mogą być też publikowane w pracach naukowych, w czasopismach akademickich i przedstawiane na konferencjach.

Udział w badaniu jest dobrowolny i w każdym momencie (nawet po rozpoczęciu badania) można z niego zrezygnować bez podania przyczyny. Odmowa czy przerwanie udziału w badaniu nie wpłynie w żaden sposób na współpracę z zespołem leczącym.

Bardzo dziękuję za współpracę!

Załącznik nr 4

Zgoda na udział w badaniu

Niniejszym oświadczam, że zostałem/-am szczegółowo poinformowany/-na o sposobie przeprowadzania badań i moim w nim udziale. Znany mi jest cel i przeznaczenie badania.

Zostałem/-am poinformowany/-na, że mogę odmówić uczestnictwa w badaniu w każdym momencie realizacji projektu badawczego.

Wyrażam świadomą i dobrowolną zgodę na uczestnictwo w badaniu.

miejsce i data

podpis badanego

Załącznik nr 5

BDI-II

Kwestionariusz ten składa się z 21 grup stwierdzeń. Proszę przeczytać stwierdzenia każdej grupy bardzo uważnie i wybrać **jedno stwierdzenie** w każdej z nich, które najlepiej opisuje Pana (Pani) samopoczucie w przeciągu **ostatnich dwóch tygodni (z dniem dzisiejszym włącznie)**. Proszę otoczyć kółkiem cyfrę znajdującą się obok wybranego stwierdzenia. Jeżeli kilka stwierdzeń z danej grupy równie dobrze opisuje Pana (Pani) samopoczucie, proszę wybrać to, przy którym jest najwyższa cyfra. Proszę się upewnić, że zaznaczył (zaznaczyła) Pan (Pani) tylko jedno stwierdzenie w każdej z grup, włączając w to także stwierdzenia z grupy 16 (sen) i 18 (Apetyt)

1. Smutek
 - 0 Nie jestem smutny (smutna).
 - 1 Jestem smutny przez większość czasu.
 - 2 Jestem smutny (smutna) przez cały czas.
 - 3 Jestem stale tak smutny (smutna) i nieszczęśliwy (nieszczęśliwa), że jest to nie do wytrzymania.
2. Pesymizm
 - 0 Nie jestem zniechęcony (zniechęcona) swoją przyszłością.
 - 1 Czuję się bardziej zniechęcony (zniechęcona) swoją przyszłością niż zwykle.
 - 2 Oczekuję, że nic mi się nie ułoży pomyślnie.
 - 3 Czuję, że przyszłość jest beznadziejna i nic tego nie zmieni.
3. Minione porażki
 - 0 Nie czuję się przegrany
 - 1 Poniosłem (poniosłam) więcej porażek, niż powinienem (powinnam).
 - 2 Kiedy spoglądam na to, co robiłem (robiłam) w przeszłości, widzę mnóstwo porażek.
 - 3 Czuję, że jestem osobą całkowicie przegraną.
4. Utrata odczuwania przyjemności
 - 0 Odczuwam tyle samo przyjemności z robienia rzeczy, które lubię, co zawsze.
 - 1 Wiele rzeczy nie cieszy mnie tak jak zwykle
 - 2 Odczuwam niewielką przyjemność z robienia rzeczy, które kiedyś lubiłem (lubiłam).
 - 3 Robienie rzeczy, które kiedyś lubiłem (lubiłam), nie sprawia mi obecnie żadnej przyjemności.
5. Poczucie winy
 - 0 Nie czuję się winny (winna).
 - 1 Czuję się winny (winna) z powodu wielu rzeczy, które zrobiłem (zrobiłam) lub których nie udało mi się zrobić.
 - 2 Przez większość czasu w jakiś sposób czuje się winny.
 - 3 Stale czuje się winny (winna).
6. Odczucia karzące
 - 0 Nie czuję, że spotyka mnie jakaś kara.
 - 1 Czuję, że mogę być ukarany (ukarana).
 - 2 Spodziewam się, że zostanę ukarany (ukarana).
 - 3 Czuję, że spotyka mnie kara.

7. Niechęć w stosunku do siebie
- 0 Myślę o sobie to samo co zawsze.
 - 1 Straciłem (straciłam) pewność siebie.
 - 2 Jestem sobą rozczarowany (rozczarowana).
 - 3 Nie lubię siebie.
8. Samokrytycyzm
- 0 Nie krytykuję ani nie obwiniam siebie częściej niż zwykle.
 - 1 Jestem bardziej krytyczny (krytyczna) w stosunku do siebie niż zwykle.
 - 2 Krytykuję się za wszystkie niepowodzenia.
 - 3 Obwiniam siebie za wszystko, co dzieje się złego.
9. Myśli i pragnienia samobójcze
- 0 Nie mam żadnych myśli samobójczych.
 - 1 Mam myśli samobójcze, ale nie zrealizowałbym (zrealizowałabym) ich.
 - 2 Chciałbym (chciałabym) popełnić samobójstwo.
 - 3 Popełniłbym (popełniłabym) samobójstwo gdybym tylko miał (miała) taką sposobność.
10. Płacz
- 0 Nie płaczę częściej niż zwykle.
 - 1 Płaczę częściej niż zwykle.
 - 2 Płaczę z każdego, nawet najbłahszego powodu.
 - 3 Chciałbym (chciałabym) płakać, lecz nie jestem w stanie.
11. Niepokój
- 0 Nie jestem bardziej niespokojny (niespokojna) i podenerwowany (podenerwowana) niż zwykle.
 - 1 Czuję się bardziej niespokojny (niespokojna) i podenerwowany (podenerwowana) niż zwykle.
 - 2 Jestem tak niespokojny (niespokojna) i podenerwowany (podenerwowana), że trudno mi spokojnie usiedzieć.
 - 3 Jestem tak niespokojny (niespokojna) i podenerwowany (podenerwowana), że wciąż muszę coś robić lub poruszać się.
12. Utrata zainteresowania
- 0 Nie straciłem (straciłam) zainteresowania innymi ludźmi i różnymi czynnościami.
 - 1 Interesuję się innymi ludźmi i rzeczami mniej niż dawniej.
 - 2 Utraciłem (utraciłam) większość zainteresowań innymi ludźmi i rzeczami.
 - 3 Trudno jest mi zainteresować się czymkolwiek.
13. Niezdecydowanie
- 0 Podejmuję decyzję równie łatwo jak zawsze.
 - 1 Podejmowanie decyzji jest dla mnie dużo trudniejsze niż zwykle.
 - 2 Podejmowanie decyzji jest dla mnie dużo trudniejsze niż zwykle.
 - 3 Mam problemy z podjęciem jakiejkolwiek decyzji.
14. Poczucie niskiej wartości
- 0 Nie czuję się bezwartościowy (bezwartościowa).

- 1 Nie uważam się za tak wartościowego (wartościową) i pożytecznego (pożyteczną) jak dawniej.
 - 2 Czuję się mniej wartościowy (wartościowa) w porównaniu z innymi.
 - 3 Czuję się całkowicie bezwartościowy (bezwartościowa).
15. Utrata energii
- 0 Mam tyle samo energii co zawsze.
 - 1 Mam mniej energii niż kiedyś.
 - 2 Mam za mało energii, aby zrobić wiele rzeczy.
 - 3 Mam za mało energii, aby zrobić cokolwiek.
16. Sen
- 0 Śpię tak samo jak dawniej.
 - 1 a. Śpię nieco więcej niż zwykle.
b. Śpię nieco mniej niż zwykle.
 - 2 a. Śpię znacznie więcej niż zwykle.
b. Śpię znacznie mniej niż zwykle.
 - 3 a. Przesypiam większą część dnia.
b. Rano budzę się o 1-2 godziny za wcześnie i nie mogę ponownie zasnąć.
17. Drażliwość
- 0 Nie jestem bardziej drażliwy (drażliwa) niż zwykle.
 - 1 Jestem bardziej drażliwy (drażliwa) niż zwykle.
 - 2 Jestem znacznie bardziej drażliwy (drażliwa) niż zwykle.
 - 3 Jestem rozdrażniony (rozdrażniona) przez cały czas.
18. Apetyt
- 0 Mam taki sam apetyt jak zwykle
 - 1 a. Mam nieco mniejszy apetyt niż zwykle.
b. Mam nieco większy apetyt niż zwykle.
 - 2 a. Mam dużo mniejszy apetyt niż zwykle.
b. Mam dużo większy apetyt niż zwykle.
 - 3 a. Nie mam w ogóle apetytu.
b. Mam ochotę na jedzenie przez cały czas.
19. Problemy z koncentracją
- 0 Nie mam problemów z koncentracją.
 - 1 Moja koncentracja nie jest tak dobra jak zwykle.
 - 2 Trudno mi się skupić na jednej rzeczy przez dłuższy czas.
 - 3 Nie mogę się na niczym skupić.
20. Męczliwość
- 0 Nie jestem bardziej zmęczony (zmęczona) niż zwykle.
 - 1 Męczę się łatwiej niż zwykle.
 - 2 Jestem zbyt zmęczony (zmęczona), aby robić wiele rzeczy, które robiłem (robiłam) kiedyś.
 - 3 Jestem zbyt zmęczony (zmęczona), aby robić większość rzeczy, które robiłem (robiłam) kiedyś.
21. Utrata zainteresowania seksem

- 0 Nie zauważyłem (zauważyłam) ostatnio żadnych zmian związanych z moim zainteresowaniem seksem.
- 1 Seks interesuje mnie nieco mniej niż dawniej.
- 2 Jestem teraz znacznie mniej zainteresowany (zainteresowana) seksem.
- 3 Utraciłem (utraciłam) wszelkie zainteresowanie seksem.

Załącznik nr 6

HADS

A Czuję się napięty/ napięta lub zdenerwowany/ zdenerwowana:

- 3 Przez większość czasu
- 2 Często
- 1 Od czasu do czasu
- 0 Nigdy

D Różne sprawy interesują mnie w takim samym stopniu co dotychczas:

- 0 Tak, w takim samym
- 1 Nieco mniej
- 2 Znacznie mniej
- 3 Prawie wcale

A Mam takie poczucie jakby miało mi się przydarzyć coś strasznego:

- 3 Tak, jest to bardzo wyraźne
- 2 Tak, ale nie bardzo silne
- 1 Trochę, ale nie niepokoi mnie to
- 0 Nie mam takiego poczucia

D Śmieję się łatwo i potrafię zobaczyć dobrą stronę różnych rzeczy

- 0 Tak jak przedtem
- 1 Bardziej niż przedtem
- 2 Wyraźnie mniej niż przedtem
- 3 W ogóle się nie śmieję

A Martwię się:

- 3 Bardzo często
- 2 Dość często
- 1 Czasami
- 0 Bardzo rzadko

D Jestem w dobrym humorze:

- 3 Nigdy
- 2 Rzadko
- 1 Dość często
- 0 Przez większą część czasu

A Mogę siedzieć spokojnie nic nie robiąc i czuć się odprężony/ odprężona:

- 0 Tak, zawsze
- 1 Tak, na ogół
- 2 Rzadko
- 3 Nigdy

D Mam wrażenie, że działam wolniej

- 3 Prawie zawsze
- 2 Bardzo często
- 1 Czasami
- 0 Nigdy

A Odczuwam strach i ucisk w żołądku

- 0 Nigdy
- 1 Czasami
- 2 Dość często
- Bardzo często

D Mój wygląd już mnie nie obchodzi:

- 3 Wcale
- 2 Nie zwracam tyle uwagi na wygląd co powinienem/ powinnam
- 1 Zdarza się, że nie zwracam uwagi na wygląd
- 0 Zwracam tyle samo uwagi na wygląd co przedtem

A Odczuwam potrzebę ciągłego poruszania się, nie mogę ustać w miejscu:

- 3 Dokładnie tak się czuję
- 2 Do pewnego stopnia tak się czuję
- 1 Raczej nie mam takiego poczucia
- 0 Nie odczuwam takiej potrzeby

D Z góry cieszę się na myśl o możliwości zrobienia czegoś:

- 0 tak jak przedtem
- 1 Trochę mniej niż przedtem
- 2 Znacznie mniej niż przedtem
- 3 Prawie wcale

A Miewam napady paniki

- 3 Bardzo często
- 2 Dość często
- 1 Niezbyt często
- 0 Nigdy

D Sprawia mi przyjemność dobra książka, ciekawa audycja radiowa lub TV

- 0 Często
- 1 Czasem
- 2 Rzadko
- 3 Bardzo rzadko

Załącznik 7

Pracownia Testów Psychologicznych
Polskiego Towarzystwa Psychologicznego

C.D. Spielberger, J. Strelau, M. Tysarczyk, K. Wrześniewski

KWESTIONARIUSZ SAMOOCENY*

STAI, ARKUSZ X-1

Imię i nazwisko Data

Rok urodzenia Płeć: M K

INSTRUKCJA: niżej podano szereg twierdzeń, przy pomocy których ludzie zwykle opisują samych siebie. Przeczytaj każde z tych twierdzeń, a następnie otocz kółkiem odpowiednią cyfrę na prawo od twierdzenia, aby wskazać jak *czujesz się właśnie teraz* tj. *w tym momencie*. Nie ma odpowiedzi dobrych i złych. Nie poświęcaj zbyt wiele czasu poszczególnym twierdzeniom. Podawaj odpowiedzi, które jak Ci się wydaje najlepiej opisują to, co czujesz *w tej chwili*.

	Zdecydowanie nie	Raczej nie	Raczej tak	Zdecydowanie tak
1. Jestem spokojny	1	2	3	4
2. Czuję się bezpiecznie	1	2	3	4
3. Jestem napięty	1	2	3	4
4. Jestem rozżalony	1	2	3	4
5. Czuję się swobodnie	1	2	3	4
6. Jestem przygnębiony	1	2	3	4
7. Martwię się, czy nie stanie się coś złego	1	2	3	4
8. Czuję się wypoczęty	1	2	3	4
9. Odczuwam niepokój	1	2	3	4
10. Jest mi dobrze	1	2	3	4
11. Czuję się pewny siebie	1	2	3	4
12. Jestem zdenerwowany	1	2	3	4
13. Jestem roztrzęsiony	1	2	3	4
14. Jestem „podminowany”	1	2	3	4
15. Jestem odprężony	1	2	3	4
16. Jestem zadowolony	1	2	3	4
17. Jestem zmartwiony	1	2	3	4
18. Czuję się nadmiernie podniecony	1	2	3	4
19. Jestem radosny	1	2	3	4
20. Jest mi przyjemnie	1	2	3	4

KWESTIONARIUSZ SAMOOCENY

STAI, ARKUSZ X-2

Imię i nazwisko Data

Rok urodzenia Płeć: M K

INSTRUKCJA: niżej podano szereg twierdzeń, przy pomocy których ludzie zwykle opisują samych siebie. Przeczytaj każde z tych twierdzeń, a następnie otocz kółkiem odpowiednią cyfrę na prawo od twierdzenia, aby wskazać jak się zazwyczaj czujesz. Nie ma odpowiedzi dobrych i złych. Podawaj odpowiedzi, które jak Ci się wydaje najlepiej opisują jak się *na ogół* czujesz.

	Prawie nigdy	Czasem	Często	Prawie zawsze
21. Jest mi przyjemnie	1	2	3	4
22. Szybko się męczę	1	2	3	4
23. Chce mi się płakać	1	2	3	4
24. Chciałbym być tak szczęśliwy jak inni	1	2	3	4
25. Tracę na tym, że nie umiem się dostatecznie szybko decydować	1	2	3	4
26. Czuję się wypoczęty	1	2	3	4
27. Jestem spokojny i opanowany	1	2	3	4
28. Czuję, że trudności tak się piętrzą, że nie potrafię ich przezwyciężyć	1	2	3	4
29. Za bardzo martwię się czymś, co w gruncie rzeczy nie jest ważne	1	2	3	4
30. Jestem szczęśliwy	1	2	3	4
31. Jestem skłonny brać wszystko zbyt poważnie	1	2	3	4
32. Brak mi pewności siebie	1	2	3	4
33. Czuję się bezpiecznie	1	2	3	4
34. Staram się nie zauważać kryzysów i trudności	1	2	3	4
35. Jest mi smutno	1	2	3	4
36. Jestem zadowolony	1	2	3	4
37. Jakaś nieważna myśl chodzi mi po głowie i dręczy mnie	1	2	3	4
38. Przeżywam rozczarowania tak dotkliwie, że nie mogę przestać o nich myśleć	1	2	3	4
39. Jestem osobą zrównoważoną	1	2	3	4
40. Staję się napięty lub rozdrażniony, gdy myślę o swoich niedawnych kłopotach	1	2	3	4

ISBN: 83 - 85512 - 45 - 4

* „Self-Evaluation Questionnaire” opracowany przez C.D. Spielbergera, R.L. Gorsucha i R. Lushene’a. Przekład i adaptacja za zgodą autorów.