مستوى الكورتيزول بالدم والتغيرات في الوظائف المعرفية عند مرضى الإكتئاب الجسيم (الذهانى فى مقابل اللاذهانى)

توطئـــــة للحصـــــول على درجـــــة الماجســـــتير
في الأمراض النفسية والعصبية

مقدمة من

الطبيبة/ إيمان عبد الحميد محمد أبو الخشب

تحت إشراف

الأستاذة الدكتورة/ سامية عبد الرحمن أحمد

أستاذ الطب النفسي

كلية الطب – جامعة القاهرة

الأستاذة الدكتورة/ منى سالم خليل

أستاذ الباثولوجيا الكيميائية

كلية الطب – جامعة القاهرة

الدكتور/ محمد عزت أمين خليل عرفة

مدرس الطب النفسي

كلية الطب– جامعة القاهرة

كلية الطب – جامعة القاهرة

2006

الملخص العربي

مقدمة

تعتبر العلاقة بين مستوى الكورتيزول في الدم ومرض الإكتئاب من أقدم المناطق المثيرة للاهتمام في دراسة الإكتئاب وخاصة مع ربط ارتفاع مستوى الكورتيزول بالدم بوجود الأعراض الذهانية عند مرضى الإكتئاب الجسيم.

كذلك دراسة التغيرات في الوظائف المعرفية التي تمت ملاحظتها في مرضى الإكتئاب الجسيم وكونها من الأعراض المصاحبة لمرض الاكتئاب الجسيم حيث يعانى معظم المرضى من صعوبة فى التركيز و الانتباه وصعوبات فى التفكير والتذكر وكون تلك الأعراض ناتجة من التغيرات البيولوجية التى تصاحب هذا المرض. وتتضح تلك العلاقة خاصة مع ارتفاع مستوي الكورتيزول عند مرضى الاكتئاب الجسيم الذهانيين وكون تلك التغيرات فى الوظائف المعرفية له علاقة مباشرة بمستوى الكورتيزول حيث أن عدد من الدراسات قد أوجدت علاقة بين ارتفاع مستوى الكورتيزول بالدم (سواء كان ناتجا من اضطرابات فى الغدة الكظرية أو دوائيا) وصعوبات التذكر و الانتباه عند هؤلاء المرضى.

كذلك من ضمن التغيرات البيولوجية التى وجدت مصاحبة للإكتئاب الجسيم بعض الضمور فى بعض مناطق المخ وخاصة تلك المرتبطة بالوظائف المعرفية مثل مقدم الفص الجبهى وقرن آمون (Hippocampus).

وتنبع أهمية دراسة الاضطرابات المعرفية عند مرضى الاكتئاب الجسيم فى إدراك حجم تلك الاضطرابات ومدى تأثيرها على تفاعل المريض واستجابته للعلاج حيث أن الوقاية منها أو العمل على تحسين تلك القدرات المعرفية تساعد المريض على تحسن قدرته علي التعامل مع المحيطين به وكذلك على تحسن أدائه على المستوى العملى والوظيفى أو الاكاديمى.

تشخيص وعلاج تلك الاضطرابات المعرفية يساعد على تقليل العبء على المحيطين بالمريض وسرعة عودته إلى نشاطه السابق على المرض مم يقلل من العبء الواقع علي المؤسسات العلاجية والمجتمع.

فرضيات البحث:

- الاضطرابات فى الوظائف المعرفية هى جزء اساسى من مرض الاكتئاب الجسيم.
- وجود علاقة بين مستوى التدهور فى الوظائف المعرفية ومستوى الكورتيزول بالدم عند مرضى الاكتئاب الجسيم الذهانى واللاذهانى.
- وجود علاقة بين درجة الاكتئاب ووجود أعراض ذهانية وبين مستوى التدهور فى الوظائف المعرفية.

وقد تم تقسيم هذه الدراسة إلى جزئين :

الجزء الأول: الجزء النظري وهو مراجعة لما كتب في هذا الموضوع.

الجزء الثاني: وهو الجزء العملى ويشمل الأفراد وأدوات البحث والنتائج التى توصل إليها البحث.

وقد شمل الجزء النظري الفصول التالية:

الفصل الأول:

وقد تناول الأسباب المختلفة للإكتئاب مقسمه إلى عوامل وراثية ونفسية اجتماعية وعوامل حيوية.

الفصل الثاني:

وقد تناول نبذة عن الوظائف المعرفية وبعض التغيرات التي تطرأ عليها عند مرضى الإكتئاب وعلاقة هذه التغيرات في الوظائف المعرفية بمستوى الكورتيزول بالدم.

الفصل الثالث:

وقد تناول مناقشة للتغيرات الكيميائية في الإكتئاب ونبذة عن المستقبلات والموصلات الكيميائية في المخ مثل الدوبامين والأسيتيل كولين وغيرهما.

الفصل الرابع:

وقد تناول التغيرات الهرمونية في مرضى الإكتئاب شاملاً التغيرات في هرمون الغدة الدرقية، البرولاكتين، هرمون النمو، الميلاتونين بالإضافة إلى التغيرات النفسية التي تحدث في أشهر أمراض الغدد الصماء.

الفصل الخامس:

وقد تناول العلاقة بين مرضى الإكتئاب ووظائف الغدة الكظرية شاملاً علاقتها بالضغوط المحيطة، واستخدام الأدوية المخفضة للكورتيزول في علاج الإكتئاب.

أما بالنسبة للجزء العملي فقد تم اختيار 40 مريض ومريضة بالإكتئاب الجسيم تتراوح أعمارهم بين (50–20 عاماً) من العيادة الخارجية لقسم الطب النفسي بكلية الطب – جامعة القاهرة (قصر العيني) وقد تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين:

المجموعة الأولى:

والتي شملت 20 مريضاً ومريضة بالإكتئاب الجسيم بدون أعراض ذهانية.

المجموعة الثانية:

والتي شملت 20 مريضاً ومريضة بالإكتئاب الجسيم مع أعراض ذهانية.

<u>شروط الضم:</u>

- السن من 20–50 عاما
- أن تضم العينة كلا الجنسين

- أن يكون المرضى غير خاضعين للعلاج أو متوقفين عن استخدام الأدوية المضادة للإكتئاب والمضادة للأعراض الذهانية لمدة لا تقل عن الأسبوعين قبل الدخول للدراسة.

شروط الاستبعاد:

- المرضى الذين يعانون من اضطرابات هرمونية.
- المرضى الخاضعين للعلاج الهرمونى.
- المرضى الذين عانوا من أمراض بالجهاز العصبى أو لهم تاريخ فى تعاطى المكيفات كذلك المرضى الخاضعون للعلاج بالصدمات الكهربية فى الستة اشهر الأخيرة قبل الدخول بالدراسة وأيضا المرضى الخاضعون للعلاج بالأدوية المضادة للصرع.

وقد تم أخذ تاريخ مرضي كامل، عمل مقياس هاملتون للإكتئاب، اختبار ويكسلر للذكاء للبالغين (المراجع) واختبار ويسكونسن لتصنيف الكروت مع قياس مستوى الكورتيزول بالدم عند الثامنة صباحاً والثامنة مساءاً لليوم نفسه.

وقد تم تشخيص هؤلاء المرضى طبقاً للنظام الأمريكي للتشخيص (الرابع).

ولقد كانت النتائج كالآتي:

1. كلا المجموعتين من المرضى (الذهانيين واللاذهانيين) يعانون من نقص بالوظائف المعرفية لكنها تختلف كماً وكيفاً بين المجموعتين.

2. النقص بالوظائف المعرفية في مجموعتي المرضى ليس له ارتباطا بسن المريض.

3. ارتفاع مستوى الكورتيزول بالدم له علاقة بشدة أعراض الاكتئاب عند مرضي الاكتئاب الجسيم الذهانى و اللاذهانى.

4. هناك دلالة إحصائية تفيد أن الارتفاع في مستوى الكورتيزول بالدم والتغير في مستويات الكورتيزول صباحا و مساء كانت أكثر عند المرضى الذهانيين من المرضى اللاذهانيين.

5. الإكتئاب الجسيم مع الأعراض الذهانية له مصير ونتيجة أسوأ من الإكتئاب الجسيم بدون الأعراض الذهانية في انعكاساته على مستوى التعليم والعمل والحياة الشخصية للمرضى.

6. الانخفاض في الوظائف المعرفية عند مرضى هذه الدراسة ليس له طبيعة انتقائية حيث أنه أصاب أكثر من منطقة من الوظائف المعرفية.
7. الانخفاض في الوظائف المعرفية مرتبط بشدة أعراض الاكتئاب علي مقياس هاميلتون عند مرضي المجموعتين.
8. وجد أن مستوى الكورتيزول بالدم والتغير فى مستويات الكورتيزول صباحا ومساء له علاقة بأداء المرضى من المجموعتين فى كل من اختبارات ويكسلر ومعدل التدهور واختبار ويسكونسن لتصنيف الكروت.

Abstract

Psychotic depression has been distinguished from nonpsychotic depression by its association with poorer premorbid function, longer depressive episodes, less responsive to antidepressants, and worse prognosis.
Empirical evidences also suggest that compared with nonpsychotic depression, psychotic depression is associated with a higher rate of neurobiological alteration, such as structural brain abnormalities & excessive hypothalamic pituitary adrenal axis activity. Also, it is associated with more cognitive deficits.

Key Words

Cognitve- changes- major- depressed -patients

مستخلص الرسالة

تعتبر العلاقة بين مستوى الكورتيزول فى الدم و مرض الإكتئاب من أقدم المناطق المثيرة للاهتمام فى دراسة الإكتئاب وخاصة مع ربط ارتفاع مستوى الكورتيزول بالدم بوجود الأعراض الذهانية عند مرضى الإكتئاب الجسيم.
كذلك دراسة التغيرات فى الوظائف المعرفية التى تمت ملاحظتها فى مرضى الإكتئاب الجسيم وكونها ناتجة من ارتفاع مستوى الكورتيزول عند هؤلاء المرضى أو كونها ناتجة عن مرض الإكتئاب الجسيم نفسه.

List of Abbreviations

α	Alpha
β	Beta
γ	Gamma
δ	Theta
5-HIAA	5-hydroxy indole acetic acid
5-HT	5-hydroxy tryptamine
5-HTP	5-hydroxy tryptophan
AA-NAT	Arylalkaline-N-acetyltransferase
Ach	Acetylcholine
ANS	8-anilino-1-naphthalene-sulfonic acid
ATPase	Adenosine triphosphatase
ACTH	Adrenocorticotrophic hormone
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
BNST	Bed nucleus of stria terminalis
cAMP	Cyclic adenosine monophosphate
CCK	cholecystokinin
CeA	Central nucleus of amygdala
cGMP	Cyclic guanosine monophosphate
CoA	Coenzyme A
CNS	Central Nervous System
COMT	Catechol-O- methyl transferase
CRH	Corticotrophin Releasing Hormone
CRHR	Corticotrophin releasing hormone-binding receptors
CS	Cushing's syndrome
CSF	Cerebrospinal Fluid
CT	Computed tomography
DA	Dopamine
DAG	Diacylglycerol
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, Fourth edition
DST	Dexamethasone suppression test
EAA	Excitatory amino acids
ECT	Electroconvulsive therapy
EEG	Electroencephalogram

EW	Edinger-Westphal nucleus
FSH	Follicle-stimulating hormone
FT_4	Free thyroxin
GABA	Gamma amino butyric acid
GABA-T	Gamma amino butyric acid transaminase
GAD	Glutamic acid decarboxylase
GH	Growth hormone
GHRH	Growth hormone releasing hormone
GHRIF	Growth hormone release-inhibiting factor
Gi	Inhibitory G-protein
GR	Glucocorticoid receptors
Gs	Stimulatory G-protein
GTP	Guanosine triphosphate
HIOMT	Hydroxyindole-O-methyltransferase
HPA	Hypothalamic pituitary adrenocortical
HPGH	Hypothalamic pituitary growth hormone
HPP	Hypothalamic pituitary prolactin
HPT	Hypothalamic pituitary thyroid
HRSD	Hamilton Rating Scale for Depression
HVA	Homovanillic acid
IAA	Inhibitory amino acid
IL	Interleukin
IP_3	Inositol triphosphate
LH	Luetinizing hormone
LS	Lateral septum
MAOIs	Monoamine oxidase inhibitors
MCI	Mild Cognitive Impairment
MCPP	m-chloro-phenylpiperazine
MHPG	3-methoxy-4-hydroxy phenyl glycol
MR	Mineralocorticoid receptors
MRI	Magnetic resonance imaging
mRNA	Messenger ribonucleic acid
NA	Noradrenaline
NE	Norepinephrine
NPY	Neuropeptide Y
NT-3	Neurotrophin-3
NTS	Nucleus tractus solitarius
PET	Positron emission tomography

PNMT	Phenylethanol amine-N-methyltransferase
PVN	Paraventricular nucleus
REM	Rapid eye movement
RFLPs	Restriction fragment polymorphisms
RNA	Ribonucleic acid
SAD	Seasonal affective disorder
SCN	Suprachiasmatic nucleus
SPECT	Single photon emission computed tomography
SSRIs	Serotonin specific reuptake inhibitors
SWS	Slow wave sleep
T_3	L-triiodothyronine
T_4	Total thyroxin
TRH	Thyrotropin releasing hormone
TRP	L-tryptophan
TSH	Thyroid stimulating hormone
VIP	Vasoactive intestinal peptide
VMH	Ventromedial hypothalamic nucleus
WCST	Wisconsin Card Sorting Test
WAIS-R	Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised

List of Tables

No.	Title of the table	Page
1	Age distribution in the two studied group	84
2	Comparison between the two studied groups regarding sex	86
3	Educational level in the two studied groups	88
4	Comparison between the two studied groups regarding years of formal education	90
5	Comparison between the two groups regarding marital status	92
6	Comparison between the two studied groups regarding occupation	94
7	Comparison between the two studied groups regarding HRSD	96
8	Comparison between the two studied groups regarding IQ and deterioration index on WAIS-R test	98
9	Comparison between the two studied groups regarding cortisol level at 8:00 am & 8:00 pm	100
10	Comparison between the two studied groups regarding the percent change of cortisol level during a day	102
11	Comparison between the two studied groups regarding WCST	104
12	Correlation between years of formal education & verbal IQ, performance & total IQ in psychotic group	107
13	Correlation between years of formal education & verbal IQ, performance & total IQ in nonpsychotic group	108
14	Correlation between symptoms on HRSD & cortisol level & % change in cortisol in psychotic group	109
15	Correlation between symptoms on HRSD & cortisol level & % change in cortisol in nonpsychotic group	111
16	Correlation between cortisol levels and WAIS-R subtests, IQ, deterioration and WCST in psychotic group	112
17	Correlation between cortisol levels and WAIS-R subtests, IQ, deterioration and WCST in nonpsychotic group	114
18	Correlation between WAIS-R & Hamilton symptoms in psychotic group	116
19	Correlation between WAIS-R & Hamilton symptoms in nonpsychotic group	118

Contents

List of abbreviations

List of tables

- Introduction and aim of the work

  ♦ Introduction……..1
  ♦ Aim of the work……...2

- Review of Literatures:

Chapter (1) Etiology of Depression

  ♦ Psychotic and nonpsychotic major depression……..3
  ♦ Genetic factors……....4
  ♦ Psychological factors……..6
  ♦ Biological factors……...10

Chapter (2) Cognition & Depression……...18

Chapter (3) Neurochemistry in Depression

  ♦ Historical overview……..29
  ♦ Receptor & second messenger system……...30
  ♦ Neurotransmitters……32
    ► Dopamine……..33
    ► Norepinephrine & epinephrine……...37
    ► Serotonin……...41
    ► Acetylcholine……48
    ► GABA……51
  ♦ Neuropeptides……51
  ♦ Psychoneuroimmunology……..54
  ♦ Serum electrolytes……..54
  ♦ Platelet monoamine oxidase activity……55
  ♦ Neurotrophins……..56

Chapter (4) Hormonal Changes in Depression

♦ Thyroid functions……58
♦ HPGH-axis……..…61
♦ HPP-axis……..…62
♦ Melatonin……..62
♦ Endocrinal diseases and depression……...64

Chapter (5) HPA-axis in Depression

♦ Functions of cortisol……...70
♦ HPA axis activity in stress……..73
♦ Significance for depression……76
♦ Relation of HPA over activity to sleep……..77
♦ The use of antiglucocorticoids for treating depression…....78

- Methodology

♦ Subjects……....79
♦ Methods…….....80
♦ Statistical Methods……..82

- Results……84

- Discussion and Conclusion

♦ Discussion……..120
♦ Conclusion……..133

- Summary……134
- References……139

Appendix
Arabic Summary

Conclusion and Recommendations

Conclusion:

From the previous study we can conclude:

1. Both patients with psychotic major depression & nonpsychotic major depression had definite cognitive deficits. However, these deficits showed qualitative and quantitative differences.
2. Cognitive deficits in depressed patients (both psychotic & nonpsychotic) are not age related.
3. There was a statistically significant difference between both psychotic and nonpsychotic groups of patients regarding levels of both am and pm cortisol.
4. Elevated cortisol level and percent change of cortisol levels are related to the severity of depressive symptoms in both psychotic and nonpsychotic depressed patients.
5. Psychotic group of patient had higher cortisol levels and higher percent of change between both levels at am and pm.
6. Major depression disorder with psychotic features have poorer outcome as reflected on level of education, occupation and social life of the patients than major depression disorder without psychotic features.
7. Cognitive deficits that were found in the patients in our study, were non selective as they affected more than one domain of cognitive functions as intellectual functions (WAIS-R test) and executive functions (WCST).
8. Cognitive deficits were found to be related to severity of depressive symptoms in both groups.
9. Levels of am and pm cortisol and percent change of levels of cortisol were correlated to the performance of both groups of patients on WAIS-R subtests, deterioration index and results of WCST.