

**A poststroke depresszió neuroanatómai összefüggései:
retrospektív tanulmány**

Félegyházy Zs¹, Hatházy-Rácz V.², Széplaki Z.²

Semmelweis Egyetem Budapest, Kútvölgyi Klinikai Tömb

Pszichiátriai Klinikai Csoport¹, Neurológiai Klinikai Csoport²

Összefoglalás: Közleményünkben a poststroke depresszió megbetegedést tekintjük át és ismertetjük retrospektív tanulmányunkat, amelyben 140 beteg adatait dolgoztuk fel. A vizsgált csoportból 56 beteg depressziós volt, 84 fő pedig kontroll csoportként szerepelt. Vizsgálataink alapján a stroke-ot követő akut fázisban a depresszió kisebb arányban fordul elő, és döntően subdomináns lézió esetén alakul ki. Chronicus vascularis encephalopathiás betegeknél bármely érterületi TIA vagy RIND jelentkezése nem növeli akután a depressziós tünetek előfordulását. A legújabb képalkotó eljárások birtokában (CT, MR, SPECT) a jól körülhatárolt neuronrendszerek károsodása prognosztikai szereppel bírhat. A tanulmány kiemeli annak fontosságát, hogy a poststroke depresszió korai diagnózisa és terápiája befolyásolja a rehabilitációt. Ezen eredmények megegyeznek több, az irodalomban közölt vizsgálat eredményeivel.

Kulcsszavak: poststroke depresszió, mesolimbikus keringészavar, SPECT, korai diagnózis.

Summary:

Our study give a short view of poststroke depression and we discusse a 140 patient retrospective study. After the acut phase of stroke the depression was relatively low incidence and was diagnosed mainly after subdominant lesion. The occurence of TIA or RIND in any vascular region doesn't increase the number of acut depressive symptoms. Well defined neuronal lesions can have prognostic importance in possession of the newest imaging neuroradiologic technologies (CT, MR, SPECT). The study points at the early diagnosis and therapy which have a major influence on rehabilitation.

Key words: poststroke depression, mesolimbic circulatory disorders, SPECT, early diagnosis

BEVEZETÉS

A poststroke depresszió a cerebrovascularis léziókat követő gyakori és terápiás szempontból jól befolyásolható *szövődmény*.

Vezető klinikai tünetei az iniciatívavesztés, a magába fordulás, az alvászavar, az emocionális incontinencia, a neglekt, és a gyógyulásba vetett hit elvesztése.

A poststroke depresszióban nem csupán a *hangulati élet* indokolatlan és tartós negatív irányú eltolódása figyelhető meg, hanem *egyéb szimptomák*, pl: szorongás, kognitív zavarok, vegetatív ill. szomatikus tünetek (insomnia, vagy hipersomnia, étvágytalanság vagy fokozott étvágy, fogyás, obstipáció), valamint szervi okokkal nem magyarázható nagyfokú fáradékonyság, erőtlenység, és egyéb testi szenzációk (fejfájás, mellkasi nyomás, torok szorítás, diffúz hasi panaszok, paraesthesiák) is előfordulhatnak. A poststroke depresszió a mindennapi életben gyakran nem kerül felismerésre, így terápiás beavatkozás nélkül az esetek kétharmadában *krónikussá válik*, és a cerebrovascularis inzultust követően 1-2 éven túl is fennáll.

A depresszió akadályozza a *rehabilitációt* és a *reszocializációt*, hosszú távon negatív hatással van a *mortalitásra* is.

EPIDEMIOLOGIA:

A poststroke depresszió *előfordulási gyakoriságát* illetően szélsőségesek az adatok az irodalomban, 12-67 %-ban fordul elő a stroke betegek között. Kauhanen és mtsai (1999)

ischemiás cerebrovascularis léziót szenvedett betegek között a tünetek jelentkezését követően 3 ill. 12 hónappal a depressziós betegek arányát 53% ill. 42%-nak találták. A major depresszió gyakorisága kezdeti stádiumban 9% volt, majd egy év után 16%-ra nőtt. A kognitív zavar és a depresszió között szignifikáns összefüggést találtak, mindemellett megállapítják, hogy a beszédzavar fennállása depressziót elősegítő tényező. *Pohjasvaara és tsai* (1998) az ischemiás cerebrovascularis léziót szenvedett betegek között a poststroke depresszió előfordulását 40 %-nak találták. Ezen belül 26 %-ban major depresszió, 14 %-ban pedig minor depresszió fordult elő. A major depressziós csoportban a negatív életesemény nélküli, tisztán organikus alapon kifejlődő major depresszió 18 %-ban fordult elő, mely az összes ischemiás cerebrovascularis léziót szenvedett betegek közel 10 %-át teszi ki. *Åström és mtsai* (1993) a stroke betegeket 5 időpontban (akutan, 3-12-24-36 hónap elteltével) vizsgálták. A major depresszió előfordulását a harmadik hónapban és a harmadik év végén találták a legmagasabbnak, és közel azonosnak. (31% ill. 29%). Az első év végén mindössze a betegek hatoda (16%) szenvedett major depresszióban. *Burvill és mtsai* (1997) ugyanakkor némileg magasabb százalékokról számolnak be, tanulmányukban 17% -ban major és 11 %-ban minor depresszió gyakoriságot közölnek. *Kim és tsai* (2000) a stroke-ot követően 2. és 4. hónapban a depresszió előfordulási arányát férfiaknál és nőknél közel azonosnak találták (18-19%).

ETIOLÓGIA

A poststroke depresszió *aetiológiájában* szerepet játszanak biológiai-, pszichológiai-, és szociális faktorok. A vascularis faktor szerepét támasztja alá az a tény, hogy az azonos fokban mozgáskorlátozott ortopédiai- és stroke-os betegeket összehasonlítva, az utóbbi csoportban jóval nagyobb a depresszió előfordulási aránya. *Folstein és tsai* (1977) a stroke-betegeknél a depresszió előfordulási gyakoriságát 45%-nak, az ortopédiai-betegeknél pedig 10%-nak találták. Szintén a pszichogén eredet ellen szól az a tény, hogy a kialakuló hangulatzavar súlyossága nincs arányban a csökkentértékűség mértékével. *Fujikawa és tsai* (1997) 50 évesnél idosebb, major depresszióban szenvedő, fokális neurológiai tünetek nélküli betegeket MR vizsgálat után osztályoztak. A betegek 55 %-ában a háttérben jelentős klinikai tünet nélkül lezajlott cerebrovascularis inzultus állt. Ebben a csoportban a betegek antidepresszívum igénye nagyobb volt és jóval hosszabb kórházi bentfekvést igényeltek. A terápia rezisztens esetek háttérében gyakran a nagy kiterjedésű subklinikai inzultusok álltak.

PET vizsgálatok azt mutatták, hogy jobb oldali léziók esetén csökkent a noradrenalin illetve a szerotonin mennyisége. A jobb oldali léziók a szerotonin-2 receptorok kompenzatórikus up-regulációjához vezetnek a perietalis és temporalis kéregben. (Mayberg HS, 1988)

Mindemellett természetesen a beteg premorbid személyisége éppúgy hozzájárulhat a poststroke depresszió kialakulásához, mint a szociális háttér- illetve a pszichés támogatás hiánya.

LOKALIZÁCIÓ

A lézió *lokalizációja* és a depresszió súlyossága valamint jellege közötti összefüggésről szintén eltérőek az irodalomban az adatok.

Folstein és tsai (1977) jobb oldali lézió esetén találták gyakoribbnak a depresszió kialakulását. *Robinson és tsai* (1983, 1984) ezzel ellentétben a bal hemispherialis oldal szerepét írták le, ezen belül kiemelve a frontális pólust. *Starkstein és tsai* (1987) bal oldali dominanciáról számolnak be, szignifikáns különbséget corticalis és subcorticalis lézió között nem találtak. *Eastwood és tsai* (1989) a lézió nagysága és a depresszió súlyossága közötti összefüggést keresve megállapították, hogy a korreláció jobb oldalon szignifikáns, bal oldalon nem.

Yamaguchi és tsai (1992) 14 hónappal a tünetek jelentkezését követően Xenon 133 inhalációs módszerrel vizsgálták betegeiket. A depresszió előfordulását jobb oldali parieto-occipitalis és bal oldali frontális hypoperfúzió esetében találták gyakoribbnak. Következtetésük szerint mindkét féltekének specifikus corticalis és subcorticalis területei játszanak szerepet a poststroke depresszió kialakulásában.

Andersen és mtsai (1994) a cerebrovascularis inzultust követő 3, 6, 12 és 24 hónapban vizsgálták meg a betegeket és mindegyik időintervallumban szignifikáns összefüggést találtak a depresszió súlyossága és a CT-vel igazolt lézió frontális pólushoz való közelsége között, amennyiben az a bal oldali hemispheriumban volt. A depressziós tünetek legmarkánsabb jelentkezését a 6. hónapban tapasztalták. A betegeket a stroke-ot követő 2. éven túl is nyomonkövették, de az előbb említett összefüggést már nem találták szignifikánsnak.

Grasso és tsai (1994) 15 subcorticalis infarktust elszenvedett betegnél végeztek SPECT (99mTc) vizsgálatot. Vizsgálataik szerint a depressziós betegeknél szignifikáns módon mesialis

temporalis cortex hypoperfúzió mutatkozik. Véleményük szerint a temporális hypoperfúzió a limbikus rendszer diszfunkciójára utal.

SZÖVODMÉNYEK

Stroke-betegeknél az első hónapban gyakori az *emocionalis labilitás és könnyezés*, ami nem feltétlenül a depressziónak, mint betegségnek a következménye. Allmann (1991) kiemelte, hogy stroke-betegeknél gyakran kis kiváltó tényező hatására fordul elő sírás. House és tsai (1983) továbbá Andersen is ezen jelenség előfordulási gyakoriságát 20%-osnak találta, kevesebbnek, mint a poststroke depresszió gyakoriságát. Kim és tsai (2000) az emocionalis incontinentia és a poststroke depressziónak a lézióval való korrelációját és gyakoriságát vizsgálták. Tanulmányukban leírják, hogy 148 unilateralis ischémia illetve vérzéses betegnél a stroke-ot követő 2. ill. 4. hónapban az emocionalis incontinentia (PSEI) gyakorisága (34%) közel kétszerese a depresszió (PSD) gyakoriságához (18%) képest. A nemek megoszlásában csak az emocionalis incontinentia tekintetében adódott szignifikáns különbség, nevezetesen a nőkönél kifejezettebb hajlam mutatkozott. Lokalizáció vizsgálatakor a frontális pólus érintettsége esetén az emocionalis incontinentia kialakulását minden esetben megfigyelték, továbbá szignifikáns különbséget észleltek a lenticulocapsularis lézió esetén (PSD 19%, PSEI 45%).

Az *apátia* (érdeklődés csökkenése, csökkent motiváció, vagy energia, rossz hangulat nélkül) gyakori szövődménye a stroke-nak, mely előfordulhat depresszióval és anélkül is. Mindemellett a major depresszió nagyon gyakran szövődik apátiával. Starkstein és mtsai (1993) a cerebrovascularis insultust követő 10. napon az apátia gyakoriságát 23%-nak találták, és a betegek felét depressziósnak is minősítették. Ugyanakkor a betegek 23%-a apátia nélküli

depresszióban szenvedett. Az apátia megállapításhoz ún. „apátia-skálát” használtak. Vizsgálatuk alapján az apátia, a kognitív diszfunkció, a napi aktivitás csökkenés és a magas életkor között korreláció található. Az apátia hátterében általában az elülso cingularis kéreg sérülése áll, ritkábban a globus pallidus kétoldali léziója. Devinsky (1995) az akinetikus mutizmust, a depressziót, a motoros neglektet, a mozgásindítás zavarát, iniciatíva vesztést és a célra irányuló viselkedés zavarát az elülso cingularis kéreg hypoperfúziójának tulajdonítja.

PREDISPONÁLÓ FAKTOROK

A poststroke depresszióra *predisponáló faktorok* szerepét kutatva, szignifikáns összefüggés találtak a beteg életében korábban már lezajlott depressziós periódusok és a poststroke depresszió kialakulása között. A prediktor tényezok között említik lokalizáció szempontjából a bal oldali frontalis és putaminalis léziót, bármely oldali mesio-temporalis hypoperfúziót, továbbá a jobb oldali parieto-occipitalis sérülést. Általános vélemény az irodalomban, hogy azok a cerebrovascularis léziók vezetnek gyakrabban depresszióhoz, amelyek a cortico-striato-pallido-thalamo-corticalis pályákon keresztül kapcsolatban vannak a frontalis lebennyel. (Alexopoulos 1999).

Mindamellet, hogy a frontalis körök és a subcorticalis állomások sérülései a gondolkodás- és a hangulati élet zavarát okozzák, hosszabb távon személyiségváltozás is kialakulhat (Cummings és tsai. 1993). Figyelembe véve a beteg nemét, életkorát vagy muveltségét, szignifikáns összefüggést éppúgy nem találtak, mint a depressziót megelőzően már kialakult dementia vagy cerebrovascularis betegség vonatkozásában.

A *stroke típusa önmagában prediktor tényezonek* tekinthető az ismétlődésre és a rehabilitációra nézve éppúgy, mint *a prognózisra*. A cardioemboliás eredetű stroke betegekre kisebb ismétlődési kockázat jellemző, de a stroke előtt és azt követő rossz általános állapot és alacsony öt éves túlélési ráta figyelhető meg. Megfigyelték, hogy az atherosclerosis talaján kialakuló ischémiás stroke betegek túlélési esélye nagyobb. Figyelembe véve mindhárom szempontot, kimenetel szempontjából a lacunaris csoport a legkedvezőbb. (Petty és tsai 2000)

Vizsgálat célkitűzése

Retrospektív vizsgálatunk célja az volt, hogy megvizsgáljuk az osztályunkon kezelt betegeken a cerebrovasculáris inzultus után előforduló depresszió arányát, valamint a lézió lokalizációjával való összefüggést.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

Beteganyag

A retrospektív vizsgálatunkat a Semmelweis Egyetem, Kútvölgyi Klinikai Tömb Neurológiai Osztályára 1999-2000-ben felvett stroke betegeken végeztük. A kórház alapellátási területén a tárgyidőszakban valamennyi osztályos felvételre kerülő beteg kórtörténeti adatait dolgoztuk fel. A tárgyidőszakban, mely 12 hónapot ölel fel, összesen 140 beteg került felvételre cerebrovasculáris inzultus tüneteivel. A tünetek háttérében ischémiás vagy haemorrhagiás stroke, ill. globalis vasculáris encephalopathia állt. A betegek átlagos életkora 70,64 év \pm 10,6 volt. A legfiatalabb beteg 20 éves, a legidősebb 85 éves volt. A betegek 44 %-a akut fázisban, 56

%-a pedig krónikus állapotban került felvételre. A lézió kialakulásának ideje alapján 2 csoportba kerültek azok a betegek, akik akut illetve krónikus tünetekkel rendelkeztek.

Akut stroke-nak minősült a lézió kialakulásától számított 10 napos időtartam. **Subacutnak tartottuk** a léziót, ha az a 10-21 nap közé esett.

Krónikus lézióknak a 3. héttől kezdődő időszakra eső folyamatot nevezzük.

Az akut csoportot *fokális corticalis és subcorticalis* alcsoportokra, a krónikus betegcsoportot pedig *globális vascularis encephalopathiás és fokális tünetekkel* is rendelkező két alcsoportra különítettük el.

Akut stroke esetén vizsgáltuk a féltekei domináns és subdomináns jelleget is.

A teljes neurológiai kivizsgálás mellett betegenként legalább egy alkalommal elvégzett pszichiátriai szakorvosi vizsgálat történt. A depressziót a klinikai tünetek alapján pszichiáter szakorvos diagnosztizálta a BNO-10 diagnosztikai kritériumrendszer alapján. A depressziós betegek per os citalopram terápiában részesültek. Protokollunk részeként minden beteg fizikális-, labor-, EKG-, acut koponya CT- vagy MR-, fundus-, mellkas RTG-, carotis duplex UH és SPECT rCBF vizsgálaton esett át.

EREDMÉNYEK

Akut stroke betegek csoportjában (62 fő) a betegek 23%-a (14 fő) bizonyult depressziósnak. Ezen csoportban a corticalis lézió előfordulása 64 % (9 fő), a subcorticalis lézió pedig 36% (5 fő) volt. Az akut stroke betegek 77%-ánál (48 fő) nem fordultak elő

depressziós tünetek. A nem depressziós betegek között a corticalis lézió 71 % (34 fo), a subcorticalis lézió 29 % (14 fo) volt.

(1. táblázat)

A **chronicus vascularis encephalopathiás** csoportban (78 fo) a betegek 54%-a (42 fo) bizonyult depressziósnak. A depressziós csoportban a betegek 69 %-a (29 fo) nem újabb átmeneti keringészavar miatt került felvételre, míg 31% (13 fo) focalis tünetekkel rendelkezett. A chronicus vascularis encephalopathiás nem depressziós betegek (36 fo) között a 2 alcsoport százalékos megoszlása közel hasonló volt (55 % átmeneti keringészavar nélküli, 45 % TIA).

(2. Táblázat)

Azon akut stroke betegeknél, akiknél depressziót diagnosztizáltunk (14 fo) 71%-ban (10 fo) subdomináns léziót, 29 %-ban (4 fo) pedig domináns léziót találtunk.

(3.táblázat)

A depressziós betegeknél a cerebrovascularis lézió 75 %-ban krónikus, 25 %-ban akut volt. A depressziós tüneteket nem mutató betegek esetén ezzel szemben a krónikus tünetekkel rendelkezők aránya csak 43 % volt

(1.ábra)

Azon stroke betegeknél, akiknél akut fázisban depressziót diagnosztizáltunk, a subcorticalis sérülés százalékos előfordulási aránya valamivel magasabb volt, mint a nem depressziós csoportban (36% illetve 29%)

(2.ábra)

Akut stroke betegeknél a subdomináns félteke léziója esetén volt gyakoribb a depresszió előfordulási aránya

(3. ábra)

A depressziós és nem depressziós chronicus vascularis encephalopathias csoportot összehasonlítva, a nem depressziós csoportban volt gyakoribb az átmeneti keringészavar (TIA vagy RIND). A chronicus vascularis encephalopathiás betegeknél tehát egy újabb átmeneti keringési elégtelenség nem növeli a depresszió előfordulási arányát.

MEGBESZÉLÉS

Adataink alapján a stroke-ot követő akut fázisban a depresszió kisebb arányban fordul elő, és döntően subdomináns lézió esetén alakul ki. Chronicus vascularis encephalopathiás betegeknél bármely érterületi TIA vagy RIND jelentkezése nem növeli akután a depressziós tünetek előfordulását. Eredményeink arra engednek következtetni, hogy a subdomináns, illetve a subcorticalis léziók esetén jelentkező depresszió gyakoribb előfordulású. További vizsgálatok szükségesek annak megállapításához, hogy ezen régiókban milyen receptorialis, illetve postreceptorialis változások történnek.

Felmerül továbbá a kérdés, hogy a stroke után adott profilaktikus antidepresszív terápia kivédheti-e depresszió megjelenését? A poststroke depresszió *kezelése* pszichoterápiás eljárások mellett gyógyszeres kezelést igényel. A farmakoterápia elkezdése után a hatás elég gyorsan jelentkezik, szemben a stroke nélküli depressziósoknál. Andersen és munkatársai jó eredményeket írtak le a poststroke depresszió citaloprammal történő kezelése esetén, mely az esetek közel 60 %-ban nagyon jó vagy jó hatású volt (Andersen és mtsai 1999). Ezt az

észlelést magunk is megerősíthetjük, citaloprámmal kezelt betegeink jelentos része került viszonylag rövid ido alatt javult állapotba.

Jó eredményeket írnak le a methylphenidattal történó kezeléssel kapcsolatban is. Több vizsgálat alapján tunik úgy, hogy a methylphenidat hatékony és biztonsággal adható idos betegeknek is. Nagy elonye, hogy a hatás gyorsan jelentkezik és az apátiában szenvedo betegek kezelésében is jó eredménnyel alkalmazható. (Grade C, Redford BC, Chrostowski J, et al 1998)

A poststroke depresszió jelentoségét az adja, hogy az alapbetegség gyógyulása, rehabilitációja is elhúzódik, a beteg együttmuködo képessége romlik. A depresszió idoben való felismerése, és kezelése tehát elengedhetetlen a gyorsabb gyógyulás érdekében. Mivel a poststroke depresszió kialakulásának elméletével és a terápiájával kapcsolatban nem alakult ki még konszenzus, nem rendelkezünk megfelelo számban dokumentált, befejezett vizsgálatokkal, fontos, hogy a további vizsgálatok történjenek nagyobb számú beteganyagon.

Az elmondottak alapján szükségesnek tartjuk standardizálni és a stroke ellátási protokollba beépíteni meghatározott idopontokban elvégzett pszichometriai vizsgálatokat többek között a depresszió korai felismerésének céljából. További összehasonlító tanulmányok szükségesek a postsroke depresszióval kapcsolatos ismeretek feltárására, melyek elméleti, klinikai és terápiás szempontból is új adatokkal szolgálnának a kutatás és a gyakorlat számára .

IRODALOM

Alexopoulos G.S., Calayan B. : Prefrontal dysfunction and treatment response in geriatric depression Arch.Neurol. 1999.56:713-718

Alexopoulos G.S. et al: Prefrontal dysfunction in geriatric patients. American Psychiatric Association

Aström M. et al: Major Depression in stroke Patients Stroke 1993. 24:976-982

Andersen G.: depression Handbook 2 Ed Ellermann Care Com Int. 1999

Cummings J.L.: Frontal-subcortical Circuits and Human Behaviour.Arch.Neurol. 1993. 50:873-880

Devinsky O. et al: Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour Brain 1995. 118:279-306

Fujikawa T. et al: Incidence of silent cerebral infarction in patients with major depression Stroke 1993. 24:1631-1634

Fujikawa T. et al: Psychosocial Stressors in patients with major depression and silent cerebral infarction Stroke 1997. 28:1123-1125

Grade C. et al. Methylphenidate in early poststroke recovery. *Arch Phys Med Rehabil.* 1998;79: 1047-1050.

Grasso M.G. et al: Mesial temporal cortex hypoperfusion is associated with depression in subcortical stroke *Stroke* 1994. 25:980-985

Kauhanen M.L. et al: Poststroke depression correlates with cognitive impairment and neurological deficits. *Stroke* 1999. 30:1875-1880

Kim S.J. et al: Poststroke depression and emotional incontinence *Neurology* 2000. 54: 1805-1810

Mayberg H.S., et al.: PET imaging of cortical 5_2 -serotonin receptors after stroke: lateralized changes and relationship to depression *Am.J.Psychiatry.*1988;145:937-943.

Petty G.W. et al: Stroke types are predictive of recurrence, functionality and survival. *Stroke* 2000. 31:1062-1068

Starkstein S.E. et al: Apathy following cerebrovascular lesions. *Stroke* 1996. 24:1625-1630

Yamaguchi S. et al: Longitudinal study of regional cerebral blood flow changes in depression after stroke. *Stroke* 1992. 23: 1716-1722