

Depresja poudarowa — zaburzenie biologiczne czy psychopochodne?

Post-stroke depression — biological vs. psychological disorder

Hubert Wichowicz

Klinika Chorób Psychiczych i Zaburzeń Nerwicowych Katedry Chorób Psychiczych Akademii Medycznej w Gdańsku

Streszczenie

W poglądach dotyczących etiologii depresji poudarowej (PSD) ścierają się dwa stanowiska. W części publikacji, opartych między innymi na danych wskazujących na związki depresji z miejscem udaru, lansuje się pierwotny biologiczny mechanizm PSD. W innych, zazwyczaj podnoszących rolę takich czynników, jak stopień niesprawności, wspierany jest psychologiczny mechanizm rozwoju PSD.

W niniejszej pracy opisano kryteria rozpoznawcze, czynniki ryzyka i zasady leczenia PSD. Posłużyło to jako podstawa do rozważań nad obiema teoriami etiologicznymi. Jednak postrzeganie etiologii PSD zgodnie z tylko jedną z tych teorii wydaje się błędem. U większości chorych PSD rozwija się zapewne wieloczynnikowo. Uwzględnienie wszystkich czynników powinno prowadzić do lepszych algorytmów związanych z jej prewencją, wczesnym wykrywaniem i leczeniem.

Udar Mózgu 2008; 10 (1): 40–48

Słowa kluczowe: depresja poudarowa, etiologia

Abstract

The concept of post-stroke depression (PSD) is in between of two idea. A number of publications correlates the incidence of PSD with lesion location with the biological cause of disease. The other concepts support psychological etiology concepts based on *f.e.* the severity of the impairment.

The paper reviews the concepts on the diagnostic criteria, risk factors and treatment of PSD. It discusses both approaches with the emphasis on polietiological approach. The inclusion of an etiological factors results in better diagnosis and prognosis in PSD.

Interdisciplinary Problems of Stroke 2008; 10 (1): 40–48

Key words: post-stroke depression, etiology

Wstęp

Najczęstszym psychiatrycznym powikłaniem udaru mózgu jest depresja. Dotyka ona około 1/3 pacjentów po udarze [1]. Jej wystąpienie wiąże się z mniej skutecznym leczeniem poudarowych objawów neurologicznych, z głębszym ubytkiem procesów poznawczych oraz pogorszeniem codziennej aktywności i jakości życia chorych. Skutkiem depresji poudarowej (PSD, *post-stroke depression*) jest opóźnienie procesu rehabilitacji z powodu upośledzenia procesów motywacyjnych i obniżenie napędu psychoruchowego. Późna śmiertelność poudarowa w grupie chorych z PSD jest 3–4-krotnie większa niż w grupie chorych bez zaburzeń nastroju [2].

Depresja może wystąpić w każdej fazie po udarze — ostrej (do 1 miesiąca), średnioterminowej (1–6 mies.) i długoterminowej (> 6 mies.) [1]. Niektórzy pacjenci już bezpośrednio po udarze przejawiają objawy depresyjne. Może to jednak sugerować ich ostry charakter reaktywny, niemający nic wspólnego z pełnym epizodem depresji. W większości doniesień traktuje się depresję jako zaburzenie drugiej lub, nieco rzadziej, trzeciej z tych faz. Szczyt zachorowań przypada na okres 3–6 miesięcy po udarze. Mniej więcej po roku chorobowość maleje do około połowy poziomu z pierwszego półrocza, a po około roku do 2 lat powraca do poziomu wyjściowego. W zestawieniu Whyte i Mulsant [3], sumującym 14 prac, chorobowość oszacowano następująco: do 2 tygodni po udarze — 6–27%, w 3 kolejnych 2-miesięcznych okresach w pierwszym półroczu wzrastająco — od 9% do 31–37%, 6–12 miesięcy po udarze — 5–16%, do 2 lat — 7–16% i powyżej 2 lat — 19–21% (ostatni wynik na podstawie zaledwie 2 prac).

Adres do korespondencji:

Dr med. Hubert Wichowicz
ul. Dębinki 7, bud. 25; 80–952 Gdańsk
Tel.: 0 58 349 27 51
e-mail: hwichowicz@epf.pl
Praca wpłynęła do Redakcji: 3 lipca 2008 r.
Zaakceptowano do druku: 10 listopada 2008 r.

Rozpoznanie depresji poudarowej

Depresja poudarowa najczęściej ma symptomatologię zbliżoną do depresji w przebiegu „pierwotnych” zaburzeń afektywnych. W jej rozpoznaniu powinno się stosować kryteria *Diagnostic & Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM; obecnie IV edycja) lub stosowanej w Polsce *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems, 10th Revision* (ICD-10). Za błąd należy uznać zastosowanie wyników samego skalowania (np. *Montgomery Asberg Depression Rating Scale* [MDRS]) jako kryterium rozpoznania depresji. Według ICD-10 w większości przypadków depresję po udarze powinno się kwalifikować jako „organiczne zaburzenia nastroju (afektywne) F.06.3”. Udar mózgu lub/i procesy doń prowadzące stanowią z pewnością „pierwotną chorobę mózgu”, która — jak wymagają wytyczne ICD-10 — może być w sposób bezpośredni przyczynowo powiązana z początkiem zaburzeń psychicznych. Jedynie u pacjentów z wieloletnim wywiadem w zakresie zaburzeń afektywnych można ewentualnie rozpoznać kolejną fazę „pierwotnych” zaburzeń afektywnych. Kryteria diagnostyczne przedstawiono w tabeli I [4].

Sporadycznie sugerowane są drobne różnice w obrazie klinicznym depresji w przebiegu udaru i „pierwotnej” choroby afektywnej. Depresję u chorych po udarze cechowałyby:

- częstsze zaburzenia zasypiania;
- głębsze obniżenie nastroju;
- bardziej osłabiona zdolność do pracy;
- znaczniejsze zawężenie zainteresowań;
- wyraźniejsze spowolnienie psychoruchowe;
- częstsze skargi somatyczne, znaczniejsze zmniejszenie masy ciała [5].

Jednak zagadnienie specyficzności obrazu klinicznego PSD zazwyczaj jest w ogóle pomijane. Natomiast dość dużym problemem jest ocena tych objawów psychopatologicznych, które potencjalnie wynikają z samego udaru, a nie z wikłającej go depresji (np. zahamowanie psychoruchowe, spadek łaknienia). Ocenę uwzględniania lub odrzucania poszczególnych objawów tego typu przeprowadzili w ostatnich latach de Coster i wsp. [6], Spalletta i wsp. [7] oraz Robinson [8]. W powyższych opracowaniach udowodniono, że pacjenci z PSD są grupą, która nie wykazuje bądź wykazuje w minimalnym stopniu zjawisko *overdiagnose*. Zjawisko to polega na zawyżaniu punktacji (i przez to liczby rozpoznań) depresji z powodu niespecyficznych objawów schorzeń somatycznych. Dlatego każdy potencjalny objaw depresji z przedstawionej listy ICD-10 w momencie jego stwierdzenia powinien być wliczany do diagnozy, nawet jeżeli podejrzewa się, że wynika „jedynie” z udaru.

Czynniki ryzyka depresji poudarowej

Najczęściej wymieniane w polskiej literaturze [9, 10] czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia po udarze mózgu zaburzeń afektywnych przedstawiono w tabeli II.

Dane podane w tej tabeli wielokrotnie kwestionowano i przeprowadzone metaanalizy większości z nich nie potwierdziły. Najświeższe podsumowanie prac dotyczących czynników ryzyka PSD, dokonane w 2005 roku przez Hackett i Andersona [11], wskazuje, że podwyższone ryzyko ich wystąpienia zależy tylko i wyłącznie od następujących zmiennych:

- stopnia niesprawności fizycznej;
- ciężkości samego udaru;
- obecności zaburzeń poznawczych.

Po uwzględnieniu tych trzech zmiennych dodatkowo pewne znaczenie prognostyczne miały jeszcze czynniki społeczne po udarze (np. osamotnienie, brak wsparcia społecznego) [11].

Autorzy jednak traktują swoją metaanalizę ze znaczną rezerwą, zgłaszając wiele zastrzeżeń metodologicznych do zanalizowanych i zsumowanych przez siebie prac:

- już w czasie kwalifikacji odrzucano wstępnie zbyt dużą liczbę zmiennych;
- w czasie późniejszej analizy statystycznej dyskryminowano pewne dane, na przykład nie włączając do analizy wieloczynnikowej tych czynników ryzyka, które w analizie jednoczynnikowej nie miały znaczenia statystycznego.

Jednocześnie Hackett i Anderson doliczyli się aż 87 potencjalnych czynników prognostycznych. Trudno byłoby wymagać, aby w każdej pracy uwzględniano je wszystkie. Podsumowując metaanalizę, uznali, że czynniki ryzyka wystąpienia PSD w dalszym ciągu pozostają nie do końca rozpoznane i warte są dalszych badań [11]. Dlatego dane przedstawione w tabeli II powinny być brane pod uwagę, mimo braku ich ścisłego, metodologicznego potwierdzenia.

Dość istotna historyczna rola przypada hipotezie wskazującej, że ryzyko wystąpienia PSD zależy od miejsca uszkodzenia. Największe zaburzenia obrotu katecholamin występowały w przypadkach uszkodzeń lewego płata czołowego i uszkodzenie lewopółkulowe potencjalnie wiąże się z częstszą PSD. Hipoteza ta najczęściej jest wiązana z nazwiskiem Robinsona.

Wstępne doniesienia potwierdzały ją, najczęściej jednak zawężając ją do okresu krótko po udarze [12–15]. Gdy wyniki nie zawsze wspierały hipotezę o znaczeniu lewej półkuli w patogenezie

Tabela I. **Kryteria depresji poudarowej według *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems, 10th Revision (ICD-10)* [4]**

Table. I. **Post-stroke depression diagnostic criteria according *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems, 10th Revision (ICD-10)* [4]**

Depresja poudarowa należy do grupy **F06. Inne zaburzenia psychiczne spowodowane uszkodzeniem lub dysfunkcją mózgu, lub chorobą somatyczną**. Istnieją trzy następujące kryteria wymagane dla całej tej grupy:

Post-stroke depression is included into: F06. Other mental disorders due to brain damage and dysfunction and to physical disease

- G1) Potwierdzone obiektywnie (w badaniach somatycznym i neurologicznym oraz w badaniach dodatkowych) uszkodzenie mózgu
Presence of the disease affecting the brain
- G2) Przepuszczalny związek między pojawieniem się (lub znacznym zaostrzeniem) zaburzenia psychicznego, którego objawy mogą występować bezpośrednio lub z opóźnieniem, a leżącym u ich podłoża uszkodzeniem mózgu
Connection between onset of mental disturbances and organic disease
- G4) Brak dostatecznych przesłanek wskazujących na alternatywne uwarunkowanie zaburzeń psychicznych
Lack of alternative reasons for mental disturbances

Spełnienie tych kryteriów uzasadnia rozpoznanie jako **tymczasowe**
Temporary diagnosis due to fulfilling the criteria

Kolejne kryterium, czyli:

Next criteria:

- G3) Usunięcie prawdopodobnej przyczyny lub poprawa powoduje powrót do zdrowia lub istotną poprawę stanu psychicznego, które pozwoliłoby potraktować rozpoznanie jako pewne, jest, niestety, nieweryfikowalne w grupie osób po udarze
G3) The exclusion of the presumed cause of the disease or relief in its intensity results in remission or substantial health improvement, which would enable the ultimate verification for the true diagnosis of the disorder is not applicable in stroke patients

Dalej, precyzując, pacjenci z rozpoznaniem depresji poudarowej powinni być diagnozowani jako osoby wykazujące: **F.06.32. Organiczne zaburzenia depresyjne**

To be precise, the patients with PSD should be diagnosed as F06.32 Organic depressive disorders

Do rozpoznania niezbędne jest:

To diagnose necessary is:

- A) Spełnienie ogólnych kryteriów F06, podanych wyżej
Presence of F06 criteria (above)
- B) Stan spełniający kryteria jednego z zaburzeń afektywnych (F30-F32), w tym przypadku **F32. Epizod depresji**
Presence of F32 criteria (below)

Kryteria epizodu depresyjnego F32

Depressive episode criteria F32

I. Ogólne kryteria epizodu depresyjnego:
General depressive episode criteria:

- G1) Epizod depresyjny trwa co najmniej 2 tygodnie
Episode lasts at least 2 weeks
- G2) W żadnym okresie życia nie występowały dotąd objawy hipomaniakalne lub maniakalne wystarczające do spełnienia kryteriów epizodu maniakalnego lub hipomaniakalnego
Without any history of independent episodes of mood elevation and increased energy (hypomanic or manic episodes)

II. Grupa B:
Group B:

- B1) Nastroj obniżony w stopniu wyraźnie nieprawidłowym dla danej osoby, utrzymujący się przez większość dnia, w zasadzie niepodlegający wpływowi wydarzeń zewnętrznych i utrzymujący się przez co najmniej 2 tygodnie
Lowered of mood which lasts at least 2 weeks, during most of the day. The lowered mood varies little from day to day, is unresponsive to circumstances
- B2) Utrata zainteresowań lub zadowolenia w zakresie aktywności zwykle sprawiających przyjemność
Capacity for enjoyment, interest is reduced
- B3) Zmniejszenie energii lub zwiększona męczliwość
Reduction of energy, marked tiredness

III. Grupa C:
Group C:

- C1) Spadek zaufania lub szacunku dla siebie
Self-esteem and self-confidence are reduced
- C2) Nieracjonalne poczucie wyrzutów sumienia lub nadmiernej, a nieuzasadnionej winy
Ideas of guilt
- C3) Nawracające myśli o śmierci lub samobójstwie albo jakiegokolwiek zachowania samobójcze
Suicidal thoughts and acts

cd. na następnej stronie →
continued →

Tabela I. **Cd. Kryteria depresji poudarowej według *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems, 10th Revision (ICD-10)* [4]**
 Table I. **Continuation. Post-stroke depression diagnostic criteria according *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems, 10th Revision (ICD-10)* [4]**

- C4) Skargi na zmniejszoną zdolność myślenia lub skupienia się albo jej przejawy, takie jak niezdecydowanie lub wahanie się
Diminished ability to concentration
- C5) Zmiany w zakresie aktywności psychoruchowej w postaci pobudzenia lub zahamowanie (zauważalne subiektywnie lub obiektywnie)
Changing in psychomotor activity (psychomotor agitation or retardation)
- C6) Zaburzenia snu wszelkiego typu
Sleep disturbances
- C7) Zmiana łaknienia (wzrost lub spadek) wraz z odpowiednią zmianą masy ciała
Loss (or increase) of appetite

Zgodnie z kryteriami ICD-10 wymagane są oba ogólne kryteria epizodu depresyjnego
According to ICD-10 both general depressive episode criteria are needed

Kryteria według stopnia nasilenia są następujące:
Criteria by degree of symptoms intensity:

1. Łagodne — co najmniej 2 objawy z grupy B oraz dodatkowe objawy z listy C, dopełniające liczbę objawów do co najmniej 4
Mild depressive episode — at least two symptoms "B" and symptoms "C" up to four
2. Umiarkowane — co najmniej 2 objawy z grupy B oraz dodatkowe objawy z listy C, dopełniające liczbę objawów do co najmniej 6
Moderate depressive episode — at least two symptoms "B" and symptoms "C" up to six
3. Ciężkie — co najmniej 2 objawy z grupy B oraz dodatkowe objawy z listy C, dopełniające liczbę objawów do co najmniej 8
Severe depressive episode — at least two symptoms "B" and symptoms "C" up to eight

Tabela II. **Najczęstsze czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia depresji po udarze [9, 10]**
 Table II. **The most prominent risk factors for PSD [9, 10]**

Związane z udarem (swoiste) <i>Stroke related</i>	Niezwiązane z udarem (nieswoiste) <i>Stroke unrelated</i>
Uszkodzenie przednich okolic mózgu, zwłaszcza lewostronne <i>Lesion location within the frontal brain areas, mainly left-hemispheric</i>	Przedchorobowe zaburzenia osobowości <i>Pre-stroke personality disorders</i>
Udary lewopółkulowe <i>Left-hemispheric strokes</i>	Dodatni wywiad psychiatryczny, zwłaszcza dotyczący zaburzeń nastroju <i>Positive psychiatric history, with especially strong association with the history of affective disorders</i>
Zawał w zakresie unaczynienia tętnicy środkowej <i>Median artery infarct</i>	Płeć żeńska <i>Female sex</i>
Uszkodzenie okolicy jąder podstawy <i>Basal ganglia lesion</i>	Wyjściowa mała aktywność społeczna <i>History of social withdrawal</i>
Współistniejąca afazja <i>Co-existence of aphasia</i>	Psychologiczne czynniki reaktywne występujące już w okresie przed udarem <i>Exposure to psychosocial stressors in pre-stroke period</i>
Zanikowe zmiany podkorowe poprzedzające udar <i>Subcortical degenerative changes in neuroimaging preceding stroke</i>	Samotność lub inne rodzaje niekorzystnej sytuacji rodzinnej <i>Loneliness or other indicators of poor familial condition</i>

PSD, nieco ją modyfikowano. Shimoda i Robinson [16] w 1982 roku uznali, że udar lewopółkulowy ma znaczenie tylko w krótkim okresie po incydencie, a z czasem, czyli w perspektywie 1–2-letniej, zwiększa się znaczenie uszkodzeń prawej półkuli. Potem hipotezę niejako „rozszerzono”, przyjmując, że ryzyko wystąpienia depresji zwiększa się w przypadku udarów lewopółkulowych i udarów umiejscowionych według osi strzałkowej z przodu, a maleje w przypadku udarów prawopółkulowych i zwiększającej się odległości od biegunów przednich mózgu [17–19]. Ta korelacja potencjalnie miałaby być związana z asymetrią półkulową w przekąźnictwie

adrenergicznym i serotonergicznym, dotyczącym szlaków wychodzących z pnia mózgu i kierujących się do kory czołowej [20].

Jednak już od początku funkcjonowania tej hipotezy w wielu pracach przeciono i samej hipotezie, i jej licznym modyfikacjom [21–25]. Obecna literatura liczy około 200 pozycji, pojawiły się też dość liczne metaanalizy. Jedynie dwie z nich — Agrella i Dehlina [26] z 1994 roku oraz Narushima i wsp. [27] z 2003 roku — ją wsparły. Kolejne, Carsona i wsp. [28] z 2000 roku, Bhogala i wsp. [29] z 2004 roku oraz Hackett i Andersona [11], zdecydowanie jej zaprzeczyły.

Natomiast rola uszkodzeń jąder podkorowych w patogenezie PSD zawsze była niejako „w cieniu” głównego nurtu badań o znaczeniu lokalizacji. Jednak w metaanalizie Bhogala i wsp. [29] zwrócono uwagę na istnienie wielu doniesień sugerujących znaczenie lewostronnych udarów głębokich w patogenezie PSD. Potwierdzają to artykuły fińskie z lat 2001 i 2004, z których jeden nosi dość wymowny tytuł *Post-stroke depression and lesion location revisited*. Posługując się badaniami rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*), potwierdzono w nim znaczną rolę uszkodzeń struktur głębokich (iloraz szans [OR, *odds ratio*] = 7,2), ze wskazaniem na wyraźniejszy wpływ uszkodzeń lewostronnych. W komentarzu autorzy podnoszą rolę przerwania przede wszystkim połączeń czołowo-podkorowych [30, 31].

Leczenie depresji poudarowej

Leczenie PSD w zasadzie nie różni się od podawanego w standardach obowiązujących w leczeniu depresji w „pierwotnej” chorobie afektywnej. Dopuszczalne jest podawanie wszystkich leków przeciwdepresyjnych, jednak w ich wyborze trzeba uwzględnić współistniejący ciężki stan somatyczny. Wskazane jest również zastosowanie psychoterapii. Polecana jest terapia kognitywna. Pacjentów z depresją charakteryzuje negatywny obraz samego siebie, własnych doświadczeń, przyszłości. Fakt przebycia poważnej choroby, jaką jest udar, jest niejako „wkomponowany” w te negatywne emocje. W trakcie terapii ten negatywny wzorzec myślenia powinien być zastąpiony pozytywnym [32].

Etiologia depresji po udarze mózgu

Można się teraz zająć postawionym w tytule pytaniem. Zgodna z literą ICD-10 kwalifikacja chorych, jako cierpiących na *zaburzenia organiczne F06*, nie oddaje złożoności pojęcia „depresji po udarze mózgu”. Przebycie incydentu mózgowego wiąże się z wieloma zmianami również o charakterze psychogennym. Najważniejszymi są: pogorszenie funkcjonowania fizycznego i intelektualnego, potrzeba wsparcia oraz świadomość przebycia poważnego schorzenia. Dlatego tylko w niewielu przypadkach można mówić o czysto „organicznym” uwarunkowaniu PSD.

Jakie mechanizmy prowadzą do rozwoju depresji u chorych po udarze? Odpowiedzi na to pytanie nie ułatwia mnogość potencjalnych czynników ryzyka i brak zgodności uzyskiwanych w tym

zakresie danych. Poglądy dotyczące etiopatogenezy PSD są spolaryzowane. W części publikacji lansuje się pierwotny biologiczny mechanizm depresji, natomiast w innych — zazwyczaj podnoszących rolę takich czynników, jak stopień niesprawności — wspiera się psychologiczny (psychospołeczny) mechanizm jej rozwoju.

Teorię psychopochodnego uwarunkowania PSD wspiera mniejsza liczba argumentów. Jednak niektóre z nich są ugruntowane dość solidnymi podstawami badawczymi. Spośród czterech czynników korelujących z depresją po udarze, a potwierdzonych metaanalizą Hackett i Andersona [11], brak wsparcia społecznego silnie wspiera teorię psychospołecznego pochodzenia PSD. Natomiast stopień niesprawności fizycznej może być argumentem wspierającym obie teorie. Także skuteczność psychoterapii poznawczo-behawioralnej wspiera teorię o psychospołecznej etiologii, jakkolwiek — jak do tej pory — skuteczności tej nie dowiedziono w badaniach kontrolowanych [8]. W badaniach Abena i wsp. [33], z użyciem inwentarza osobowości *Neo-Five Factor Inventory*, wykazano, że w rozwoju depresji w okresie roku od wystąpienia udaru spośród cech osobowości jedynie neurotyzm ma znaczenie prognostyczne. Neurotyzm zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia PSD aż 4,6 razy, a jego wpływ jest silniej wyrażony u mężczyzn. W badanej przez Abena i wsp. grupie dodatkowym niezależnym czynnikiem zwiększającym ryzyko depresji był stopień niepełnosprawności. Nie miały natomiast znaczenia takie czynniki, jak: płeć, strona udaru, stopień niepełnosprawności intelektualnej. Poważnym ograniczeniem metodologii tego badania, silnie wspierającego teorię psychopochodną, jest ocenianie osobowości dopiero po wystąpieniu incydentu mózgowego.

Wiele argumentów wspiera obie teorie. Oprócz korelacji wystąpienia depresji ze stopniem niesprawności fizycznej, także i korelacja z ciężkością udaru może wspierać obie teorie, w zależności od zasugerowanej kolejności przyczynowo-skutkowej. Innymi słowy — dodatnia korelacja PSD z ciężkością udaru może wspierać teorię psychologiczną, ponieważ cięższy udar powoduje większy stopień niesprawności i przez to problemy psychologiczne (np. zależność od otoczenia). Jednocześnie cięższy udar jest przyczyną większego niedoboru neurotransmiterów, co wspierałoby teorię biologicznego powstania PSD. Analogicznie, obecność zaburzeń poznawczych czy afazji, jako czynnik ryzyka depresji, potraktowana w cytowanej pracy Whyte i Mulsant [3] jako wsparcie teorii psychospołecznej, wydaje się w gruncie rzeczy argumentem

wspierającym obie teorie. Z kolei obecność depresji w wywiadzie, jako kolejny czynnik skorelowany z PSD, nie musi automatycznie oznaczać genetycznego/biologicznego obciążenia tą chorobą. Może, przykładowo, świadczyć o większej podatności na zaburzenia reaktywne czy o gorszych mechanizmach radzenia sobie ze stresem (tzw. *coping mechanism*).

Nawet tak ważne przesłanki wspierające teorię biologiczną, jak na przykład, sugerowana jako typowa dla depresji, lokalizacja miejsc udaru (płat czołowe, struktury głębokie, lewa półkula mózgu), nie muszą wspierać tej teorii w sposób wyłączny. Uszkodzenie płatów czołowych czy struktur głębokich, z jednej strony, koreluje z danymi z piśmiennictwa podnoszącymi rolę samych miejsc uszkodzeń w patogenezie PSD. Z drugiej strony, może prowadzić do większych ubytków neurologicznych (zwłaszcza udary struktur głębokich) i następnie — na drodze psychologicznej — do rozwoju depresji. Supremacja terapii biologicznej nad psychoterapią nie potwierdza biologicznej przyczyny PSD, ponieważ farmakoterapia wykazuje skuteczność również i w depresjach reaktywnych. Dość typowy obraz kliniczny depresji po udarze, nieróżniący się wyraźnie od obrazu w „pierwotnej” chorobie afektywnej, również nie przesądza automatycznie o opcji biologicznej, ponieważ obecne systemy diagnostyczne są przede wszystkim nastawione fenomenologicznie, nie wypowiadając się o przyczynie.

Jednym z argumentów najsilniej wspierających koncepcję biologiczną jest — sugerowane przez Fujikawę i wsp. [34] — istnienie epizodów depresji będących przejawem tak zwanych niemych udarów mózgu. Są one jedynym przejawem udaru u osób nieświadomych przebycia incydentu mózgowego. W swoim badaniu Fujikawa i wsp. wykluczyli pacjentów nie tylko z wcześniej klinicznie stwierdzonym udarem, lecz także z jakimkolwiek neurologicznym objawem uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Badanie MRI ujawniło u osób z rozpoznaną depresją przedstarczą o początku w okresie przedstarczym obecność ognisk „niemych” udarów w przypadku 51,4% epizodów. Jest ona znamienne statystycznie częstsza niż wśród osób z początkiem depresji we wcześniejszym okresie życia. U osób z depresją starczą odsetki „niemych” udarów wyniosły odpowiednio: 65,9% w przypadkach początku przypadającego na wiek przedstarczy i aż 93,7% dla depresji o początku zachorowania w wieku starczym [34]. W kolejnych badaniach porównano grupę osób z depresją w przebiegu „niemego” udaru mózgu z grupą

pacjentów z depresją bez udaru. Grupę bez udaru cechowało większe obciążenie rodzinne, natomiast grupa z udarem była bardziej obciążona nadciśnieniem tętniczym; wielkość ogniska udaru korelowała dodatnio z punktacją uzyskaną w Skali Zunga [35]. W trwającej 3 lata obserwacji klinicznej wykazano, że grupa z „niemymi” udarami częściej zapadała powtórnie na depresję, częściej też rozwijały się w niej objawy delirium i typowe zaburzenia neurologiczne [36]. W kolejnym doniesieniu wskazano na możliwość wywoływania epizodów maniakalnych przez „nieme” udary. Oceniając za pomocą MRI 20 pacjentów z późnymi epizodami maniakalnymi, wykazano, że 13 z nich miało ognisko udaru „niemego”. W porównaniu ogniska „niemego” udaru miało zaledwie 5 z 20 pacjentów, u których pierwszy epizod maniakalny wystąpił przed 50. rokiem życia; różnica miała znaczenie znamienne statystycznie. Podobnie znamienne statystycznie było większe pole niedokrwienia w porównaniu pacjentów z epizodem maniakalnym z 20 osobami z udarami „niemymi” połączonymi z depresją o późnym początku [37].

W przypadku pacjenta pozbawionego nie tylko wiedzy o przebyciu udaru, ale nawet jakichkolwiek zaburzeń neurologicznych, trudno mówić o czynniku psychologicznym w rozwoju zaburzeń nastroju. Sytuacja nieco zbliżona do osób z „niemymi” udarami występuje u pacjentów z anozognozą udaru. W tym przypadku też część pacjentów zapada na depresję. Jednak chorzy ci nieco różnią się od osób z „niemymi” udarami, ponieważ brakuje im jedynie samoświadomości istoty swojego ciężkiego stanu neurologicznego.

Tabele III i IV mają charakter podsumowujący. Przedstawiono w nich argumenty „za” i „przeciw” biologicznemu modelowi rozwoju PSD i zestawiono modele z ewentualnymi czynnikami ryzyka.

Teoria biologiczna w ostatnim okresie znowu stała się modna, co sugeruje najświeższe piśmiennictwo. Depresja (jej postać związana z „pierwotną” chorobą afektywną) uchodziła za przyczynę zwiększonego ryzyka wystąpienia udarów mózgu [8, 38, 39]. W 2007 roku opublikowano dość reprezentatywną pracę związaną z bostońskim programem *Framingham Study*. Jest to prospektywne badanie o 8-letnim okresie obserwacji w próbie populacyjnej (*community samples*) 4120 osób. Udowodniono w nim, że obecność objawów depresyjnych u osób w wieku poniżej 65. roku życia 4,2 razy zwiększa ryzyko udaru lub wystąpienia przejściowego ataku niedokrwienego (TIA, *transient ischaemic*

Tabela III. **Przesłanki wspierające i negujące biologiczny mechanizm rozwoju depresji poudarowej (PSD) (za [3] — rozszerzono i zmodyfikowano)**

Table III. **Arguments for and against the biological etiology of post-stroke depression (PSD) (modified from [3])**

Argumenty „za” Arguments pros	Argumenty „przeciw” Arguments contra
Większa częstość depresji w porównaniu z chorobami, które w stopniu zbliżonym powodują niesprawność <i>Higher incidence of depression as related to other disabling disorders</i>	Brak pełnej zgodności badań <i>Inconsistent study results</i>
Czasowy odstęp między udarem a wystąpieniem depresji (szczególnie w przypadku uszkodzenia lewego bieguna czołowego mózgu) <i>Time-related incidence of depression subsequent to the stroke episode (most prominent for the left frontal lesion location)</i>	Podobny odstęp czasowy w przypadku reakcji żałoby czy reakcji psychologicznych na stres <i>Similar time relationship as in bereavement reaction and ASD</i>
Specyficzne miejsca uszkodzenia (lewy biegun czołowy, jądra podstawy, udary blisko bieguna czołowego) korelują z wystąpieniem PSD <i>Specific lesion location correlated with the incidence of PSD (left frontal location, basal ganglia, frontal area)</i>	Rezultaty nie są zgodne; pozostają również niepotwierdzone w większości metaanaliz <i>Inconsistent results — also from meta-analytic studies</i>
Zaburzenia w „pierwotnej” chorobie afektywnej w badaniach neuroobrazowych nieco zbliżone do stwierdzanych w PSD (rola płatów czołowych i struktur głębokich, być może asymetria przepływów) <i>Neuroimaging studies reveal similar results for affective disorders as in PSD (specific findings in frontal lobes, regional cerebral blood flow asymmetry)</i>	Rezultaty nie są zgodne, a także nie są potwierdzone przez większość metaanaliz <i>Inconsistent results — also from meta-analytic studies</i>
Odpowiedź na leczenie biologiczne; te same zasady, co w „pierwotnej” chorobie afektywnej <i>Treatment response to antidepressants in both PSD and affective disorders</i>	Odpowiedź na psychoterapię poznawczo-behawioralną <i>Response to CBT treatment</i>
Depresja występuje u chorych z anozognozą i zawałami „niemymi” <i>Depression occurs in patients with anosognosia and asymptomatic strokes</i>	Korelacja ze stopniem niepełnosprawności, brakiem wsparcia społecznego <i>Correlates with disability severity and poor social support</i>
Korelacja z ciężkością udaru/ <i>Correlates with stroke severity</i>	
Niespecyficzny obraz kliniczny depresji/ <i>Non-specific depression symptomatology</i>	

Tabela IV. **Hipotetyczne mechanizmy łączące czynniki ryzyka i depresji poudarowej (PSD) (wg [3])**

Table IV. **Hypothesized mechanisms associating risk factors with post-stroke depression (PSD) (acc. [3])**

Model Model	Hipotetyczny mechanizm rozwoju PSD Hypothesized mechanism for the PSD onset	Czynniki ryzyka Risk factors
Biologiczny <i>Biological</i>	Zaburzenia funkcjonowania obwodów neuronalnych, względnie zaburzenia neuroprzebieżnikowe związane z regulacją nastroju <i>Neuronal circuits dysfunction along with disorders in neurotransmission associated with mood regulation</i>	Specyficzne miejsca uszkodzenia: <i>Specific lesion location:</i> <ul style="list-style-type: none"> • lewy biegun czołowy/<i>left frontal area</i> • jądra podstawy/<i>basal ganglia</i> • okolice bieguna czołowego/<i>frontal area</i>
Psychosocjalny <i>Psychosocial</i>	Czynnik dziedziczny <i>Hereditary factors</i>	Odstęp czasowy po udarze/ <i>Time from stroke incident</i> Obciążenie depresją w anamnezie, względnie w rodzinie <i>Personal and/or familial history of depression</i>
	Wyjściowo niesprawne mechanizmy radzenia sobie ze stresem (tzw. <i>coping mechanism</i>) w wywiadzie <i>Poor copings skills in pre-stroke history</i>	Depresja w anamnezie <i>Positive history of depression</i> Przedchorobowa osobowość neurotyczna <i>Pre-stroke neurotic personality</i>
	Utrata wykształconej sprawności radzenia sobie ze stresem <i>Loss of stress coping skills</i>	Niesprawność fizyczna <i>Physical disability</i> Zaburzenia poznawcze lub afazja <i>Cognitive deficits or aphasia</i> Poważne wydarzenia życiowe spowodowane przez udar <i>Serious life event related to stroke</i> Brak wsparcia społecznego <i>Loss of social support</i> Odstęp czasowy po udarze <i>Time from stroke incident</i>

attack) [40]. Jest to zatem kolejny dowód na co najmniej wspólną etiologię udaru i depresji, zbliżony nieco do danych Fujikawy i wsp. dotyczących „niemych” udarów jako przyczyny depresji [34–36] (z jedną ważną różnicą — dane japońskie odnosiły się do osób w starszym wieku, niejako dopełnienia populacji z *Framingham Study*). Dlatego w obecnych hipotezach bardzo często rozpatruje się i depresję, i udar jako wynik zbliżonych procesów patofizjologicznych. W pracy z 2006 roku Spalletta i wsp. [41] sugerują, że prozapalne cytokiny wywołują obie choroby. Badacze ci uważają, że cytokiny, powodując udar, jednocześnie mogą prowadzić do procesu zapalnego w strukturach limbicznych i w rezultacie — do ubytku serotoniny w takich strukturach, jak część brzuszna-boczna kory czołowej, biegun płata skroniowego czy też w zakresie jąder podstawy [41]. Vale [42] sugeruje, że zarówno w przypadku depresji, jak i udaru mózgu może dochodzić do nieprawidłowej odpowiedzi na stres z nieprawidłową produkcją komponentów zapalnych (analogicznie jak w innych chorobach układu sercowo-naczyniowego). W sumie może to prowadzić i do udaru, i do depresji [42].

Należy jednak zadać pytanie, czy w ogóle dyskusja przeciwstawiająca model biologiczny modelowi psychospołecznemu ma głębszy sens. Depresja najprawdopodobniej stanowi heterogeniczną grupę schorzeń — zarówno u chorych po incydencie mózgowym, jak i w „pierwotnej” chorobie afektywnej. Poszczególnych chorych dotyczy różne spektrum uwarunkowań — i biologicznych, i psychospołecznych. Nie istnieją dowody wspierające którąkolwiek z tych teorii w sposób wyłączny. Z pewnością istnieje grupa pacjentów, u których PSD ma charakter czysto biologiczny, jest też grupa o uwarunkowaniu czysto psychopochodnym. U większości chorych PSD rozwija się zapewne wieloczynnikowo i uwzględnienie wszystkich czynników powinno prowadzić do lepszych algorytmów związanych z jej prewencją, wczesnym wykrywaniem i leczeniem.

Piśmiennictwo

- Hackett M.L., Yapa C., Parag V., Anderson C.S.: Frequency of depression after stroke: a systematic review of observational studies. *Stroke* 2005, 36, 1330–1340.
- Morris P.L., Robinson R.G., Andrzejewski P. i wsp.: Association of depression with 10-year post-stroke mortality. *Am. J. Psychiatry* 1993, 150, 124–129.
- Whyte E.M., Mulsant B.H.: Post-stroke depression: epidemiology, pathophysiology, and biological treatment. *Biol. Psychiatry* 2002, 52, 253–264.
- Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. 10 Rewizja. Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania. Badawcze kryteria diagnostyczne. Uniwersyteckie Wydawnictwo Medyczne „Vesalius”, Kraków, Warszawa 1998.
- Parnowski T.: Zespoły depresyjne wieku podeszłego. *Post. Psychiatr. Neurol.* 1995, 4, 267–276.
- de Coster L., Leentjens A.F.G., Lodder J., Verhey F.R.J.: The sensitivity of somatic symptoms in post-stroke depression: a discriminant analytic approach. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2005, 20, 358–362.
- Spalletta G., Ripa A., Caltagirone C.: Symptoms profile of DSM-IV major and minor depressive disorders in first-ever stroke patients. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 2005, 13, 108–115.
- Robinson R.G.: Post-stroke depression: prevalence, diagnosis, treatment and disease progression. *Biol. Psychiatry* 2003, 54, 376–387.
- Brola W., Szafranec L.: Depresja jako powikłanie udaru mózgu. *Przegl. Lek.* 1996, 53, 690–692.
- Jaracz J., Jaracz K.: Depresja po udarze mózgu. *Psychiatr. Pol.* 1995, 29, 263–272.
- Hackett M.L., Anderson C.S.: Predictors of depression after stroke: a systematic review of observational studies. *Stroke* 2005, 36, 2296–2301.
- Åström M., Adolfsson R., Asplund K.: Major depression in stroke patients. A 3-year longitudinal study. *Stroke* 1993, 24, 976–982.
- Robinson R.G., Kubos K.L., Starr L.B. i wsp.: Mood disorders in stroke patients: importance of location of lesion. *Brain* 1984, 107, 81–93.
- Robinson R.G., Price T.R.: Post-stroke depression disorders: a follow-up study of 103 patients. *Stroke* 1982, 13, 635–641.
- Robinson R.G., Szetela B.: Mood change following left hemispheric brain injury. *Ann. Neurol.* 1981, 9, 447–453.
- Shimoda K., Robinson R.G.: The relationship between post-stroke depression and location in long-term follow-up. *Psychiatry* 1999, 45, 187–192.
- Eastwood M.R., Rifat S.L., Nobbs H., Ruderman J.: Mood disorder following cerebrovascular accident. *Br. J. Psychiatry* 1989, 154, 195–200.
- Mayberg H.S., Robinson R.G., Wong D.F. i wsp.: PET imaging of cortical S2 serotonin receptors after stroke: lateralized changes and relationship to depression. *Am. J. Psychiatry* 1988, 145, 937–943.
- Robinson R.G., Kubos K.L., Starr L.B. i wsp.: Mood changes in stroke patients: relationship to lesion localisation. *Compr. Psychiatry* 1983, 24, 556–566.
- Starkstein S.E., Robinson R.G.: Affective disorders and cerebral vascular disease. *Brit. J. Psychiatry* 1989, 153, 170–182.
- Dam H., Pedersen H.E., Ahlgren P.: Depression among patients with stroke. *Acta Psychiatr. Scand.* 1989, 80, 118–124.
- Ebrahim S., Barer K.D., Nouri F.: Affective illness after stroke. *Br. J. Psychiatry* 1987, 151, 52–56.
- House A., Dennis M., Warlow C. i wsp.: Mood disorders after stroke and their relation to lesion location. A CT scan study. *Brain* 1990, 113, 1113–1130.
- Sharpe M., Hawton K., House A. i wsp.: Mood disorders in long-term survivors of stroke: associations with brain lesion location and volume. *Psychol. Med.* 1990, 20, 815–828.
- Sinyor D., Jacques P., Kaloupek D.G. i wsp.: Post-stroke depression and lesion location: an attempted replication. *Brain* 1986, 109, 537–546.
- Agrell B., Dehlin O.: Depression in stroke patients with left and right hemisphere lesions: a study in geriatric rehabilitation inpatients. *Aging Clin. Exp. Res.* 1994, 6, 49–56.
- Narushima K., Kosier J.T., Robinson R.G.: A reappraisal of post-stroke depression, intra- and inter-hemispheric lesion location using meta-analysis. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2003, 15, 422–430.
- Carson A.J., MacHale S., Allen K. i wsp.: Depression after stroke and lesion location: a systematic review. *Lancet* 2000, 356, 122–126.
- Bhagal S.K., Teasell R., Foley N., Speechley M.: Lesion location and post-stroke depression. Systematic review of the methodological limitation in the literature. *Stroke* 2004, 35, 794–802.
- Vataja R., Leppävuori A., Pohjasvaara T. i wsp.: Post-stroke depression and lesion location revisited. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2004, 16, 2, 156–162.
- Vataja R., Pohjasvaara T., Leppävuori A. i wsp.: Magnetic resonance imaging correlates of depression after ischemic stroke. *Arch. Gen. Psychiatry* 2001, 58, 925–931.
- Wichowicz H.: Leczenie depresji po udarze mózgu. *Terapia* 2007, 15, 23–27.

33. Aben I., Denollet J., Lousberg R. i wsp.: Personality and vulnerability to depression in stroke patients: A 1-year prospective follow-up study. *Stroke* 2002, 33, 2391–2395.
34. Fujikawa T., Yamawaki S., Touhouda Y.: Incidence of silent cerebral infarction in patients with major depression. *Stroke* 1993, 24, 1631–1634.
35. Fujikawa T., Yamawaki S., Touhouda Y.: Background factors and clinical symptoms of major depression with silent cerebral infarction. *Stroke* 1994, 25, 798–801.
36. Yanai I., Fujikawa T., Horiguchi J. i wsp.: The 3-year course and outcome of patients with major depression and silent cerebral infarction. *J. Affect. Disord.* 1998, 47, 25–30.
37. Fujikawa T., Yamawaki S., Touhouda Y.: Silent cerebral infarctions in patients with late-onset mania. *Stroke* 1995, 26, 946–949.
38. House A., Knapp P., Bamford J., Vail A.: Mortality at 12 and 24 months after stroke may be associated with depressive symptoms at 1 month. *Stroke* 2001, 32, 696–701.
39. Simons L.A.: Risk factors for ischaemic stroke. Dubbo study of elderly. *Stroke* 1998, 29, 1341–1346.
40. Salaycik K.J., Kelly-Hayes M., Beiser A. i wsp.: Depressive symptoms and risk of stroke: the Framingham Study. *Stroke* 2007, 38, 16–21.
41. Spalletta G., Bossù P., Ciarabella A. i wsp.: The etiology of post-stroke depression: a review of the literature and a new hypothesis involving inflammatory cytokines. *Mol. Psychiatry* 2006, 11, 984–991.
42. Vale S.: Depressive symptoms, risk of stroke and the stress response. *Stroke* 2007, 38, e34.