

Wartość kliniczna wybranych parametrów w przewidywaniu depresji po udarze mózgu w czasie rocznej obserwacji

Clinical utility of chosen factors in predicting post-stroke depression: a one year follow-up

Hubert M. Wichowicz¹, Dariusz Gąsecki², Piotr Lass³, Jerzy Landowski¹,
Małgorzata Świerkocka², Grzegorz Wiśniewski⁴, Waldemar N. Nyka²,
Alina Wilkowska¹

¹ Klinika Chorób Psychicznych i Zaburzeń Nerwicowych
Katedry Chorób Psychicznych GUM w Gdańsku

² Katedra i Klinika Neurologii Dorosłych GUM w Gdańsku

³ Zakład Medycyny Nuklearnej GUM w Gdańsku

⁴ Graduate Entry Medical School, University of Limerick, Limerick, Irlandia

Summary

Aim. The aim of the study was to identify possible interrelation between the presence of post-stroke depression (PSD) and chosen clinical and demographic parameters.

Method. Initially 116 patients (61.4±12.6 years, women N = 42) hospitalized in Neurology Department, Medical University of Gdańsk (April 2003 – December 2005) due to first ischemic stroke, were included in the study. We analysed demographic data, the lesion's side and location according to neuroimaging and global neurological deficit estimated on the first day after the stroke and at discharge using NIHSS (*National Institutes of Health Stroke Scale*) and Barthel Index of Activity of Daily Living.

Psychiatric evaluation was done: 6 (42±3 days) and 12 weeks (84±7 days), as well as 6 (±14 days) and 12 months (±14 days) after stroke based on ICD-10 and functional assessment scale (Rankin Scale).

Results. Depression was diagnosed in 29 patients (27.6%). No correlation was found between PSD and sex or age. On the first day and at discharge patients without PSD were functioning slightly better but the difference was not statistically significant. We found association between the presence of PSD and the results of Rankin scale with the exception of degree of improvement during whole observation. In the group of patients with PSD left hemisphere strokes were slightly more common, but the difference did not reach statistical significance. The location of lesions in frontal lobes and basal ganglia was associated with presence of depression.

Conclusions. We found the association between the presence of PSD and location of lesions (frontal lobes or basal ganglia), as well as with the degree of functional improvement during 12 months after stroke.

Słowa kluczowe: depresja poudarowa, badanie tomokomputerowe, rezonans magnetyczny

Key words: post-stroke depression, computed tomography, magnetic resonance

Wstęp

Wyodrębnienie spośród pacjentów po przebytych udarach grupy o podwyższonym ryzyku depresji poudarowej (DPU) z pewnością pozwoliłoby na bardziej skuteczną prewencję oraz wcześniejsze zastosowanie leczenia [1, 2]. Według metaanalizy Hackett i Andersona z 2005 r. potencjalnych czynników można wyliczyć aż 87 i wszystkie zasługują na dalsze badania. Jednak na obecnym poziomie badań zależność podwyższonego ryzyka DPU można ograniczyć wyłącznie dla trzech czynników: stopnia niepełności fizycznej, ciężkości samego udaru oraz obecności zaburzeń poznawczych. Pewne znaczenie prognostyczne mogą mieć także czynniki społeczne jak samotność i brak wsparcia społecznego [3]. Pięć lat później, Robinson i Spelletta, dokonując przeglądu piśmiennictwa z ostatnich 20 lat badań DPU (baza MEDLINE i PubMed, 2 905 pozycji literaturowych), dochodzą do bardzo zbliżonych konkluzji [4]. Najnowsza metaanaliza z 2013 r. podaje te same dane, uzupełniając predykatory o duży poziom lęku i obciążenie depresją w wywiadzie [5].

Z czynników prognostycznych najbardziej dyskutowane jest hipotetyczne wiązanie częstszego występowania DPU z uszkodzeniem lewopółkulowym. Robinson i wsp. od 1984 r. przez wiele lat starali się dowieść, że wystąpienie udaru w lewej półkuli mózgu, zwłaszcza w okolicy czołowej, wiąże się z wyższym ryzykiem DPU [4, 6–8], jakkolwiek w większości artykułów, zwłaszcza opartych na większym materiale chorych bądź metaanalizy, nie udało się tego potwierdzić [9–14].

Opublikowano nieliczne doniesienia o rozpowszechnieniu DPU i czynnikach do niej usposabiających w populacji Polski. W chronologicznie pierwszym z nich, w czasie 6-miesięcznej szpitalnej obserwacji 72 chorych rozpowszechnienie depresji mierzone skalą Zunga wynosiło 46% [15]. W 2007 r. J. Białkowska i B. Idzikowska przeprowadziły 9-miesięczną obserwację 67 chorych z oddziału rehabilitacji za pomocą Geriatrycznej Skali Oceny Depresji (Geriatric Depression Scale – GDS), depresję rozpoznały u 10 osób, nie badały czynników prognostycznych [16].

W Polsce z czynników potencjalnie skorelowanych z DPU najczęściej badano funkcje poznawcze wraz z oceną strony udaru. Nowakowska i wsp. w 2009 r., badając je u 52 chorych, w ponad 50% przypadków stwierdzili „poważne nasilenie objawów depresyjnych” mierzonych skalą Becka (Beck Depression Inventory – BDI), których obecność nie korelowała z nasileniem deficytów poznawczych, a korelowała z lewopółkulową lokalizacją lezji. Udary we wszystkich tych przypadkach wiązały się ze współistnieniem niedowładu prawych kończyn, a w niektórych – z zaburzeniami afatycznymi, co powodowało, iż osoby z tym udarem były w cięższym stanie somatycznym [17]. Borkowska i wsp., badając 42 chorych po udarze, stwierdzili również gorsze

funkcjonowanie poznawcze u chorych po udarze lewopółkulowym oraz korelacje tych zaburzeń z obecnością depresji, rozpoznaną za pomocą Skali Depresji Hamiltona [18]. W badaniu Sienkiewicz-Jarosz i wsp. zastosowano skalę GDS, odsetek DPU 82/242. W badaniu tym nie potwierdzono związku depresji z płcią, wiekiem, miejscem udaru, potwierdzono go jedynie ze zmiennymi socjoekonomicznymi [19].

W polskich badaniach zwraca uwagę preferowanie jako narzędzi diagnostycznych kwestionariuszy samoopisowych, względnie skal klinicznych, z pominięciem systemów klasyfikacyjnych. W metaanalizie 44 prac anglojęzycznych Pékala i Sobów wykazali, że wartość tych 3 metod jest różna i zależy od typu badanej populacji [20]. Według naszych informacji nie ukazało się do tej pory żadne polskie badanie z zastosowaniem systemu klasyfikacyjnego, nie była również badana zależność wystąpienia DPU od stanu funkcjonalnego, badanie prospektywne o liczebności powyżej 100 osób wykonano tylko raz [19].

Cel

Celem badania była ocena ewentualnej zależności wystąpienia DPU od wybranych parametrów klinicznych oraz demograficznych.

Założono następujące hipotezy badawcze:

1. Wybrane dane demograficzne (płeć żeńska, wyższy wiek zachorowania) oraz globalny deficyt neurologiczny w okresie okołoudarowym wiążą się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia depresji.
2. Pacjentów z depresją poudarową charakteryzuje gorszy stan funkcjonalny w okresie poudarowym.
3. Lokalizacja udaru w lewej półkuli oraz w części przedniej mózgu wiąże się z wyższym ryzykiem wystąpienia depresji w okresie rocznym po wystąpieniu udaru.

Material

Badaną grupę stanowili pacjenci hospitalizowani od kwietnia 2003 r. do grudnia 2005 r. w Klinice Neurologii AMG z powodu pierwszego, niedokrwiennego udaru mózgu (w dalszej części pracy określanego skróconym terminem „udar”). Zgodnie z obowiązującą definicją udaru wymagany był 24-godzinny okres trwania objawów [21]. Obecność, charakter i lokalizację uszkodzenia mózgu potwierdzono za pomocą tomografii komputerowej (TK,) i/lub rezonansu magnetycznego (MRI). Wykluczono przypadki: przemijających napadów niedokrwiennych (transient ischemic attack – TIA), udarów krwotocznych, powtórnych, ex post wykluczono jeden przypadek postaci rzekomoudarowej glejaka mózgu. Pacjenci otrzymywali pisemną informację o istocie badania i wyrazili ustną zgodę. Wstępnie zakwalifikowano 116 osób (średnia wieku wynosiła: $61,4 \pm 12,6$ roku, zakres: 24–89 lat). W grupie tej były 42 kobiety (36,2%, $66,5 \pm 14,0$, 29–89 lat) i 74 mężczyzn (63,8%, $58,5 \pm 10,7$, 24–80 lat).

Badanie uzyskało zgodę Niezależnej Komisji Bioetycznej do Spraw Badań Naukowych przy Akademii Medycznej w Gdańsku. Częstkowe wyniki były wcześniej publikowane [22–24].

Metoda

W okresie okołoudarowym oceniono następujące dane:

1. płeć, wiek zachorowania, wywiad lekarski (obecność zaburzeń psychicznych w przeszłości),
2. stronę i miejsce uszkodzenia (wg płaszczyzny strzałkowej) udaru według badań neuroobrazowych (TK, MRI).
3. globalny deficyt neurologiczny – oceniany dwukrotnie: w okresie pierwszej doby po udarze i ok. 14 dni po udarze, tj. w terminie wypisu z kliniki, względnie przeniesienia do ośrodka rehabilitacji. Oceniany był on skalami: NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) i Wskaźnikiem Barthel (Barthel Index of Activity of Daily Living – BI).

NIHSS stanowi skalę obiektywizującą dane dotyczące niesprawności wywołanej udarem (m.in. poziom świadomości, spełnianie poleceń, mowa, elementy oceny stanu neurologicznego). Jej zakres wynosi od 0 (pełna sprawność) do maksymalnej ilości 42 pkt [25]. BI ocenia funkcjonowanie w zakresie aktywności dnia codziennego (m.in. mycie, ubieranie się, spożywanie posiłków), użyliśmy jej pierwotnej wersji o zakresie punktacji od 0 (całkowita zależność od otoczenia) do 20 pkt (czyli pełna niezależność) [26].

Badania psychiatryczne wykonano (H.M.W.): 6 (42 ± 3 dni) i 12 tygodni (84 ± 7 dni) oraz 6 (± 14 dni) i 12 miesięcy (± 14 dni) po udarze. Pacjenci na żądanie własne lub rodziny mieli możliwość wcześniejszej wizyty.

Rozpoznanie epizodu depresyjnego ustalono na podstawie kryteriów ICD-10, wykonano również ocenę za pomocą skali Hamiltona (Hamilton Rating Scale for Depression – HRSD). W trakcie badania psychiatrycznego oceniano dodatkowo stopień sprawności funkcjonalnej za pomocą zmodyfikowanej skali Rankina. Jest ona prostą, krótką skalą, oceniającą całościowo stopień niesprawności. Zakres punktacji wynosi od 0 pkt (brak objawów), poprzez odpowiednio: niewielkie skargi niewpływające na funkcjonowanie, niesprawność niewielką, umiarkowaną i umiarkowanie ciężką, aż do ciężkiej niesprawności (5 pkt), z koniecznością stałej opieki [27].

Kryteria wyłączenia na późniejszym etapie badania stanowiły:

1. Brak zgody pacjenta bądź jego najbliższej rodziny na udział w badaniu psychiatrycznym;
2. Wystąpienie poważnej choroby somatycznej, mogącej skutkować pojawieniem się depresji, w przypadku badanej grupy były to: powtórny udar, zawał serca w trakcie obserwacji, zdiagnozowana choroba nowotworowa lub wznowa procesu nowotworowego;
3. Utrata kontaktu z pacjentem, względnie jego zgon.

Przed pierwszym badaniem doszło do 5 zgonów. Wyeliminowano dodatkowo 6 chorych (1 osoba z rozsiewem nowotworowym, 3 odmowy, 2 przypadki ciężkiego stanu psychosomatycznego uniemożliwiającego ocenę wg ICD-10). Ostatecznie analizie przeprowadzono u 105 chorych, a z analizy wyników badań TK/MRI wykluczono jeszcze 4 pacjentów obu- i leworęcznych.

W analizie statystycznej użyto programu Statistica PL w wersji 7.1.

Wyniki

W 17 przypadkach badani lub ich rodziny zażądali wcześniejszej wizyty, tylko w 4 z nich podyktowane to było rzeczywiście epizodem depresji, zawsze miało to miejsce przed pierwszą wizytą. Dane dotyczące stopnia nasilenia i przebiegu DPU w czasie kolejnych wizyt przedstawia tabela 1.

Tabela 1. **Rozpowszechnienie i nasilenie DPU w czasie kolejnych wizyt**

		Wizyta 1	Wizyta 2	Wizyta 3	Wizyta 4
Liczba przypadków	Lekki	10	11	10	1
	Umiarkowany	12	4	1	3
	Ciężki	2	0	0	0
Nowe przypadki		24*	1	3	1
Poprawa (w odniesieniu do poprzedzającej wizyty)		-	9	5	8
Pogorszenie (w odniesieniu do poprzedzającej wizyty)		-	1	0	2
HDRS średnia \pm odch. standardowe	DPU(+)	17,0 \pm 6,8	11,1 \pm 5,2	10,5 \pm 5,4	10,1 \pm 5,9
	DPU(-)	6,6 \pm 5,2	5,2 \pm 4,7	4,7 \pm 5,1	3,3 \pm 3,1

*4 przypadki wizyty przed zaplanowanym terminem

Znacząca większość depresji (83%) miała początek w czasie pierwszych 3 miesięcy po udarze, później wystąpiły nieliczne przypadki, o łagodniejszym stopniu nasilenia. Osobom z rozpoznaną depresją zaproponowano leczenie, 27 (93%) wyraziło zgodę. Zalecono następujące leki: sertralinę (odpowiednio osób: 11), paroksetynę (8), fluoksetynę (3), mianserynę (3), citalopram (1) i fluwoksaminę (1). Trzy osoby (2 zażywające sertralinę, 1 paroksetynę) miały niepełny *compliance* (dane od rodziny), zatem pełne kuracje przeprowadzono u 83% chorych z DPU.

Nie stwierdzono statystycznie znamiennej różnicy pomiędzy płciami (χ^2 Yatesa: $\chi^2 = 0,292$, $df = 1$, $p = 0,589$) i wiekiem (DPU(+)) $61,3 \pm 10,0$ lat vs DPU(-) $60,3 \pm 13,3$ roku). Depresja w anamnezie występowała u 3 pacjentów (2 kobiety), w żadnym przypadku nie stosowano zapobiegawczo leczenia przeciwdepresyjnego. Dwie osoby były obciążone padaczką (obaj mężczyźni, jeden z nich stosował leki przeciwpadaczkowe), u kolejnych 2 mężczyzn padaczka rozwinęła się po udarze. Ewentualny wpływ eliminacji tych osób na późniejsze wyniki był minimalny, dlatego osoby te włączono do ostatecznej analizy statystycznej.

Nie potwierdzono znaczącego statystycznie wpływu stanu klinicznego ocenianego skalami BI i NIHSS w dniu udaru i wypisu na późniejsze wystąpienie DPU, jakkolwiek osoby z podgrupy DPU(-) były w tych dniach nieco sprawniejsze (tab. 2). Zwracamy uwagę na przeciwną punktację: gorszy stan chorego podwyższa wynik skali NIHSS i obniża wynik skali BI.

Tabela 2. Wartości (średnia \pm odch. stand.) deficytu neurologicznego i sprawności funkcjonalnej w dniu udaru i w 14. dniu po udarze

Skale:	Dzień udaru		Dzień wypisu	
	NIHSS	BI	NIHSS	BI
DPU(+)	10,4 \pm 6,2	8,1 \pm 8,4	4,9 \pm 4,6	11,3 \pm 8,5
DPU(-)	8,4 \pm 6,1	11,5 \pm 8,0	4,2 \pm 4,7	13,8 \pm 7,8
P	0,112	0,079	0,258	0,183

P: statystyka U Manna–Whitneya DPU(-) vs DPU(+)

W okresie rocznej obserwacji stwierdzono wyraźną zależność pomiędzy obecnością DPU a wynikami skali Rankina. Natomiast różnica wyników pomiędzy pierwszą i ostatnią wizytą (stopień poprawy) była niezależna od obecności DPU (tab. 3).

Tabela 3. Stopień sprawności funkcjonalnej (średnia \pm odch. stand. w skali Rankina w czasie rocznej obserwacji oraz stopień osiągniętej poprawy w grupie DPU(-) i DPU(+))

	DPU(-)	DPU(+)	P
Wizyta 1	2,4 \pm 1,3	3,3 \pm 1,1	0,006
Wizyta 2	1,9 \pm 1,3	2,6 \pm 1,1	0,021
Wizyta 3	1,8 \pm 1,3	2,5 \pm 1,1	0,022
Wizyta 4	1,7 \pm 1,2	2,5 \pm 1,2	0,017
Różnica wizyt 1 i 4	0,81 \pm 0,73	0,77 \pm 1,07	0,646

P: statystyka U Manna–Whitneya DPU(-) vs DPU(+)

Badając zależność DPU od strony udaru, wstępnie porównano udary lewo-, prawo- i obupółkulowe w zakresie stanu funkcjonalnego w czasie rocznej obserwacji. Nie zaobserwowano znamiennej zależności pomiędzy stroną udaru a osiągniętą w czasie rocznej prospektywnej obserwacji maksymalną punktacją w skali Rankina (test Kruskala-Wallisa: $H = 4,204$, $df = 2$, $p = 0,122$), dokładną prezentację wyników pomijamy. Nie była to zatem grupa obciążona cięższym przebiegiem udaru lewostronnego, jak np. w cytowanym badaniu Nowakowskiej i wsp. [17].

W grupie osób z depresją udary lewopółkulowe były nieco częstsze (tab. 4). Jednak odsetek ten nie był na tyle duży, aby stwierdzono znaczącą statystycznie różnicę rozkładów na założonym poziomie istotności (χ^2 Pearsona, $\chi^2 = 1,753$, $df = 2$, $p = 0,208$ dla całej tabeli; $\chi^2 = 1,746$, $df = 1$, $p = 0,093$ przy wyliczeniu udary lewopółkulowe vs pozostałe; testy jednostronne).

Tabela 4. Obecność DPU a strona udaru (N = 101)

Strona udaru	Lewopółkulowy	Prawopółkulowy	Obustronny	Razem
DPU(-)	42 (66,6%)	22 (78,6%)	8 (80,0%)	72
DPU(+)	21 (33,3%)	6 (21,4%)	2 (20,0%)	29
Suma	63 (100%)	28 (100%)	10 (100%)	101

Tabela 5 przedstawia liczbę chorych z depresją w zależności od miejsca (częściej miejsc) uszkodzenia w płaszczyźnie strzałkowej.

Tabela 5. Obecność DPU w odniesieniu do obecności zmian w danej strukturze wg płaszczyny strzałkowej (N = 101), odsetki liczone do liczebności podgrup DPU(+) i DPU(-)

	Liczebność grupy N (%)				χ^2	p
	DPU(-), N = 72		DPU(+), N = 29			
	Ze zmianami	Bez zmian	Ze zmianami	Bez zmian		
Platy czołowe	23 (31,9%)	49 (68,1%)	18 (62,1%)	11 (37,9%)	7,780	0,005
Platy skroniowe	27 (37,5%)	45 (62,5%)	13 (44,8%)	16 (55,2%)	0,464	0,496
Platy potyliczne †	23 (31,9%)	49 (68,1%)	7 (24,1%)	22 (75,9%)	0,287	0,592
Platy ciemieniowe	26 (36,1%)	46 (63,9%)	12 (41,4%)	17 (58,6%)	0,244	0,621
Jądra podstawy †	19 (26,4%)	53 (73,6%)	15 (51,7%)	14 (48,3%)	4,862	0,027
Wzgórze ††	4 (5,6%)	68 (94,4%)	0 (0%)	29 (100%)		0,322
Mózdzek/pień ††	1 (1,4%)	71 (98,6%)	1 (3,4%)	28 (96,6%)		0,494

p: test χ^2 Pearsona z wyjątkiem: † test χ^2 z poprawką Yatesa, †† test dokładny Fishera, dwustronny

Obecności zmian w badaniu TK/MRI w obrębie płatów czołowych i jąder podstawy towarzyszyło częstsze występowanie depresji. Dołączenie strony udaru jako zmiennej dodatkowej do wyników z tabeli 4 nie zwiększało wartości p.

Omówienie wyników

Przedstawiony typ badania to oparta na materiale szpitalnym (tzw. acute inpatient sample) prospektywna ocena o rocznym okresie obserwacji, zawężona do chorych po pierwszorazowym udarze niedokrwiennym, bez innych warunków wstępnej selekcji. Zastosowana metodologia najbliższa była badaniu włoskiemu o nazwie DESTRO, chociaż zachodzą drobne różnice (w DESTRO: ostatnia wizyta po 2 latach, dopuszczenie udarów krwotocznych, stanowiących co prawda zaledwie 10% materiału) [28]. W ostatnim okresie zbliżoną procedurę oceny zaproponowali Belgowie, opublikowali pierwszą pracę dotyczącą rozpowszechnienia depresji w ciągu pierwszych 3 miesięcy po udarze (28,1%) [29].

Sugeruje się, że najwyższy odsetek depresji występuje w badaniach opartych na danych z ośrodków rehabilitacji (rehabilitation-based), najniższy w badaniach popu-

lacyjnych (population based) [30]. Rozpowszechnienie depresji w badanym materiale wynosiło 27,6%. Nasze rezultaty odpowiadają najczęstszym wynikom metaanaliz (Robinson: 16–47% [31], Hackett i wsp.: 1/3 [32]) i mieszczą się w środkowych wartościach, potwierdzając regułę o przeciętnym rozpowszechnieniu DPU w materiale szpitalnym. Są również zbliżone do wielu cytowanych tutaj przy innych okazjach doniesień [28, 29, 33–35].

Depresje mogą zaczynać się w różnych okresach po udarze i w zależności od tego związane są potencjalnie ze specyficzną konstelacją czynników sprawczych. [30]. Już Aström i wsp. wykazali to w jednej z pierwszych prac dotyczących rozpowszechnienia DPU (N = 80, obserwacja 3-letnia). Bezpośrednio po udarze najsilniejszymi predyktorami były: udar lewej okolicy czołowej, dysfagia i bycie samotnym, zatem czynniki zarówno psychologiczne, jak i biologiczne. W 3. miesiącu od udaru istotny stał się czynnik psychologiczny: zależność od otoczenia w codziennych czynnościach, potem jego rola wzrasta aż do 3 lat po udarze, by po tym czasie znowu znaczenie uzyskał czynnik biologiczny – atrofia mózgu. Największe rozpowszechnienie depresji (31%) miało miejsce w pierwszych 3 miesiącach po udarze, ponad połowa osób po roku była w remisji [33]. Dane z South London Stroke Register (lata 1995–2009, N = 4 022, 15-letnia obserwacja) również pokazują, że przeważająca większość DPU zaczyna się w ciągu roku od udaru, głównie w ciągu pierwszych 3 miesięcy. Autorzy doniesienia podkreślają dynamiczny przebieg schorzenia, znowu po roku znaczna część chorych wyzdrowiała; donoszą jednak o jego nawrotowości [34]. Podobnie w badaniu DESTRO (N = 1 064) 80% depresji wystąpiło w ciągu pierwszych 3 miesięcy [28]. Z kolei badanie The Sunnybrook Stroke Study (N = 436) podaje jednolite rozpowszechnienie depresji w ciągu całego roku po udarze [35], podobnie jak metaanaliza Ayerba i wsp., która jednak zupełnie pomija kwestie leczenia pacjentów [5]. Prezentowany materiał potwierdza dane o w miarę wczesnym początku większości epizodów DPU. W okresie pierwszych 6 tygodni rozpoczęło się 24/29 epizodów depresji, później ilość nowych przypadków DPU była minimalna, nienadająca się do analizy. Potwierdziła się także skłonność do poprawy stanu psychicznego.

Płeć żeńska zwyczajowo uchodziła za czynnik sprzyjający DPU, analogicznie do „pierwotnych” zaburzeń afektywnych. Jednak badania już we wczesnym okresie zaczęły temu przeczyć [33, 36], nawet pojawiły się sugestie, iż brak przewagi kobiet wynika z odrębności etiologicznej DPU [37]. Korelacji płci żeńskiej z DPU nie potwierdziły metaanalizy oparte na największym materiale chorych [3, 4]. Jednak ostatnio ponownie pojawiły się doniesienia mówiące o wyższym odsetku kobiet niż mężczyzn z DPU [38, 39], co więcej, metaanaliza 24 artykułów z lat 1995–2012 zasugerowała tę zależność [40]. Nasz materiał tego nie potwierdza – płeć nie miała wartości rokowniczej, podobnie jak (obarczony również niespójnymi wynikami w piśmiennictwie) wiek chorych.

Jeśli chodzi o badane przez nas kolejne czynniki: stopień niesprawności fizycznej oraz ciężkość samego udaru (oba potwierdzone w metaanalizach [3–5]), nasze dane wykazały związek znamieny statystycznie tylko dla pierwszego z nich. Co do drugiego, tj. ciężkości udaru (w znaczeniu globalnego deficytu neurologicznego) ocenianego w dniu udaru i wypisu w grupie osób, u których później rozwinęła się DPU,

wyniki w skalach NIHSS i BI były gorsze, jednak różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej.

Zaskakujący może wydać się rezultat dotyczący stopnia osiągniętej poprawy sprawności funkcjonalnej. Stopień poprawy, mierzony skalą Rankina, w grupie chorych z DPU był zaledwie o 5% niższy niż w grupie bez depresji (bez znaczenia statystycznego). Wydaje się, iż pozostaje to w sprzeczności z licznym piśmiennictwem mówiącym o negatywnym wpływie DPU na proces nie tylko powrotu do sprawności fizycznej [35, 41–44], lecz nawet i na przeżywalność [45]. Jednak nie zapominajmy, że większość pacjentów z DPU było leczonych pełnymi dawkami leków przeciwdepresyjnych i stan psychiczny większości z nich uległ poprawie. Nie tylko liczba przypadków z DPU zmalała z 24 w czasie pierwszej do 5 w czasie ostatniej wizyty, ale i nasilenie w pozostałej grupie stało się znacznie niższe (tab. 1). Wynik ten wskazuje, iż leczenie DPU może zwiększać szanse chorych na osiągnięcie poprawy funkcjonalnej zbliżonej do poprawy obserwowanej u osób bez depresji.

Strona udaru a wystąpienie DPU to zagadnienie z wieloma już zestawieniami i metaanalizami o sprzecznych rezultatach. Zestawiając chronologicznie: Agrell i Dehlin (1994 r., 25 prac) oraz Singh i wsp. (1998 r., 12 prac) w swoich zestawieniach wykazali, iż nieznacznie większa ilość doniesień wskazuje na częstsze występowanie DPU w udarach lewostronnych [9, 12]; najczęściej cytowana metaanaliza Carsona i wsp. (2000 r., 35 prac) nie wykazała istnienia zależności strona udaru–wystąpienie DPU ani też z czasami sugerowanej korelacji z odległością od bieguna przedniego mózgu [11]; Narushima i wsp. (2003 r., 14 prac wybranych z potencjalnych 356 (sic!)) udowadniają istnienie korelacji udaru lewostronnego z DPU, podobnie jak rok później Bhogal i wsp. (2004 r., 26 prac) – jednak oni tylko w odniesieniu do badań opartych na populacji szpitalnej [7, 10]. Kolejna praca autorstwa Yu i wsp. (2004 r., N = 3 668, 52 badania), podająca nieznaczną korelację z udarami prawopółkulowymi, wskazuje na obciążenie tych badań poprzez eliminację z nich osób z dysfunkcjami mowy, zatem najczęściej z udarami lewostronnymi [14]. Najnowsza, po 10 latach przerwy, to praca Wei i wsp. (2014 r., N = 5 507, 43 badania), znowu sugerująca nieznaczną korelację z udarami prawopółkulowymi, ale jedynie DPU rozpoczynającego się w fazie podostrej [13].

Podsumowując, wyniki dostępnych badań wskazują, że sugerowana zależność DPU–lewa strona udaru, jeśli w ogóle istnieje, jest niewielka i zazwyczaj wymyka się analizom statystycznym. Nasze rezultaty są zgodne i z tą konkluzją.

Lokalizacja udaru w płatach czołowych i jądrach podstawy w prezentowanym materiale jest częstsza u osób z DPU. Płaty czołowe są strukturą, o znaczeniu której w patologii DPU pisze się wiele, dyskutują o niej niektóre podane poprzednio metaanalizy (np. [4, 11]). W zaprezentowanym materiale znaczenie ich uszkodzenia w DPU potwierdziło się.

Z jądrami podstawy okolice czołowe mają liczne połączenia, jądra podstawy uznawane są za element struktur i obwodów związanych z nastrojem. Rola ich uszkodzeń w patogeniezie DPU pozostaje ciągle „w cieniu” głównego nurtu badań nad znaczeniem lokalizacji udaru. Jednak już metaanaliza Bhogala i wsp. z 2004 r. sugerowała korelację udarów lewostronnych jąder podstawy z DPU, cytując 3 w miarę wczesne publikacje

[10]. Należy podkreślić, iż wszystkie te prace badały wystąpienie depresji w krótkim okresie po udarze (do 2 miesięcy), analogicznie jak w niniejszej pracy gros depresji wystąpiło w okresie do 3 miesięcy po incydencie mózgowym. Dodatkowo w 2004 r. o znaczeniu uszkodzenia jąder podstawy w DPU raportował artykuł fiński. Posługując się badaniami MRI, donosił o istotnej roli uszkodzeń struktur głębokich w późniejszym wystąpieniu DPU, również w okresie 3 miesięcy po udarze (iloraz szans OR = 7,2), podkreślając większe znaczenie uszkodzeń lewostronnych. W komentarzu autorzy podkreślają rolę przerwania połączeń czołowo-podkorowych [46].

W 2007 r. Japończycy, bazując na swoim materiale klinicznym (N = 126 z DPU/243), wystąpili z koncepcją 2 wymiarów DPU (afektywnego i apatycznego) i uszkodzenie jąder podstawy wiązali właśnie z depresją apatyczną [47]. Sześć lat później opisali kolejne 149 przypadków z DPU, gdzie znowu lokalizacja zmian w jądrach podstawy korelowała z apatyczną depresją [48]. Znaczenia jakiegokolwiek miejsca uszkodzenia w rozwinięciu się apatii jako izolowanego objawu po udarze nie potwierdziła jednak jedyna jak na razie metaanaliza tego objawu (19 badań, N = 2 221) [49]. Prezentowany materiał potwierdza znaczącą statystycznie wyższą liczbę osób z uszkodzeniem jąder podstawy spośród chorych po udarze z DPU.

Ograniczenia metodologiczne

1. W przypadku DPU problemem jest nie brak, lecz nadmiar badań. Są one często nieporównywalne w metodologii, a bywa że zupełnie sprzeczne w rezultatach. Dodatkowo duża liczba kofaktorów potencjalnie warta jest zbadania. Każde badanie musi mieć jakieś ograniczenia, gdyż praktycznie niemożliwa jest analiza w jednej pracy nawet wszystkich najważniejszych z nich.
2. Wiele danych klinicznych zostało również tutaj pominiętych. Spośród nich najważniejsze to brak wolumetrycznej oceny ogniska oraz brak uwzględnienia w stanie wyjściowym chorób współistniejących, potencjalnie skutkujących depresją, jak np. choroba niedokrwienna serca. Nie analizowano również danych związanych z czasem pomiędzy udarem a początkiem DPU.

Odnosząc się do pierwszego ograniczenia, wynikało ono z przebiegu badania. Początkowo chorzy byli diagnozowani zgodnie z procedurą przyjęcia na oddział neurologiczny, część miała badanie TK, część MRI, co utrudniało gromadzenie ujednoliconych danych. W odniesieniu do drugiego – sporadycznie spotyka się pacjenta z udarem nieobciążonego tego typu schorzeniem. Ponad 90% pacjentów wykazywało przynajmniej jeden element zespołu metabolicznego, stopień nasilenia zmian miażdżycowych w tej grupie był wysoki, z potencjalnym zagrożeniem epizodem depresji. Pominięto analizę danych w zakresie czasu udaru–początku DPU ze względu na niewielką liczbę przypadków (tylko 5), w których depresja wystąpiła w okresie dłuższym niż 3 miesiące po udarze.

Wnioski

1. Globalny deficyt neurologiczny w czasie udaru, a także płeć i wiek zachorowania nie wiązały się istotnie ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia depresji poudarowej.
2. Pacjentów z depresją poudarową cechuje gorszy stan funkcjonalny w okresie poudarowym.
3. Lokalizacja udaru mózgu w jego części przedniej (płatach czołowych) lub strukturach głębokich (jądrach podstawy) wiąże się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia zespołu depresyjnego w ciągu roku od wystąpieniu udaru. Nie stwierdzono istotnego statystycznie związku między udarem lewopółkulowym a wystąpieniem depresji poudarowej.

Piśmiennictwo

1. Iovieno N, Tedeschi E, Ameral VE, Rigatelli M, Papakostas GI. *Antidepressants for major depressive disorder in patients with a co-morbid axis-III disorder: a meta-analysis of patient characteristics and placebo response rates in randomized controlled trials*. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2011; 26: 69–74.
2. Flaster M, Sharma A, Rao M. *Poststroke depression: a review emphasizing the role of prophylactic treatment and synergy with treatment for motor recovery*. *Top Stroke Rehabil.* 2013; 20(2): 139–510.
3. Hackett ML, Anderson CS. *Predictors of depression after stroke: A systematic review of observational studies*. *Stroke* 2005; 36: 2296–2301.
4. Robinson RG, Spalletta G. *Poststroke depression: a review*. *Can. J. Psychiatry* 2010; 55: 341–349.
5. Ayerbe L, Ayis S, Wolfe CD, Rudd AG. *Natural history, predictors and outcomes of depression after stroke: systematic review and meta-analysis*. *Br. J. Psychiatry* 2013; 202(1): 14–21.
6. Robinson RG, Shoemaker WJ, Schlumpf M, Valk T, Bloom FE. *Effect of experimental cerebral infarction in rat on catecholamines and behaviour*. *Nature* 1975; 255: 332–334.
7. Narushima K, Kosier JT, Robinson RG. *A reappraisal of poststroke depression, intra- and inter-hemispheric lesion location using metaanalysis*. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2003; 15: 422–430.
8. Robinson RG, Kubos KL, Starr LB, Rao K, Price TR. *Mood disorders in stroke patients: importance of location of lesion*. *Brain* 1984; 107: 81–93.
9. Agrell B, Dehlin O. *Depression in stroke patients with left and right hemisphere lesions: a study in geriatric rehabilitation in-patients*. *Aging Clin. Exp. Res.* 1994; 6: 49–56.
10. Bhogal SK, 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.
11. Carson AJ, MacHale S, Allen K, Lawrie SM, Dennis M, House A. *i wsp. Depression after stroke and lesion location: a systematic review*. *Lancet* 2000; 356: 122–126.
12. Singh A, Herrmann N, Black SE. *The importance of lesion location in post-stroke depression: a critical review*. *Can. J. Psychiatry* 1998; 43: 921–927.

13. Wei N, Yong W, Li X, Zhou Y, Deng M, Zhu H. i wsp. *Post-stroke depression and lesion location: a systematic review*. J. Neurol. 2015; 262(1): 81–90.
14. Yu L, Liu CK, Chen JW, Wang SY, Wu YH, Yu SH. *Relationship between post-stroke depression and lesion location: a meta-analysis*. Kaohsiung J. Med. Sci. 2004; 20: 372–380.
15. Jaracz J, Kozubski W. *Quality of life in stroke patients*. Acta Neurol. Scand. 2003; 107: 324–329.
16. Białkowska J, Idzikowska B. *Ocena występowania zespołów depresyjnych u chorych po udarze mózgu w oddziale rehabilitacyjnym*. Rocz. Med. 2007; 1: 49–52.
17. Nowakowska K, Adamiak G, Jabłkowska K, Lewandowska A, Stetkiewicz A, Borkowska A. *Deficyty poznawcze i zaburzenia depresyjne u chorych po udarze mózgu*. Post. Psychiatr. Neurol. 2009; 18: 255–262.
18. Borkowska A, Warwas I, Wilkość M, Dróżdż W. *Neuropsychologiczna ocena dysfunkcji poznawczych w depresji po udarze mózgu*. Psychiatria 2007; 4(2): 39–44.
19. Sienkiewicz-Jarosz H, Milewska D, Bochyńska A, Chełmniak A, Dworek N, Kasprzyk K. i wsp. *Predictors of depressive symptoms in patients with stroke – a three-month follow-up*. Neurol. Neurochir. Pol. 2010; 44(1): 13–20.
20. Pękala K, Sobów T. *Rodzaj narzędzi diagnostycznych a rozpoznanie depresji poudarowej*. Post. Psychiatr. Neurol. 2012; 21(1): 23–30.
21. World Health Organization. *Recommendations on stroke prevention, diagnosis, and therapy. Report of the WHO Task Force on Stroke and other Cerebrovascular Disorders*. Stroke 1989; 20: 1407–1431.
22. Wichowicz H, Gąsecki D, Landowski J, Lass P, Nyka WM, Kozera G. *Ocena wartości wybranych parametrów udaru, ze szczególnym uwzględnieniem asymetrii przepływu mózgowego krwi mierzonego metodą SPECT, jako czynników prognostycznych wystąpienia depresji poudarowej*. Psychiatr. Pol. 2006; 40(3): 539–550.
23. Wichowicz H, Gąsecki D, Landowski J, Lass P, Nyka WM, Świerkocka-Miastkowska M. *Depresja poudarowa u pacjentów leczonych w Klinice Neurologii Dorosłych Akademii Medycznej w Gdańsku*. Ann. Acad. Med. Gedan. 2004; 34: 329–339.
24. Wichowicz H, Gąsecki D, Landowski J, Nyka WM, Kozera G, Cubała WJ. *Regional cerebral blood flow (SPECT) asymmetry as a prognostic factor for post-stroke depression: a preliminary observation*. Neurol. Psychiatr. Brain Res. 2006; 13: 165–167.
25. Adams HP Jr, Davis MD. *Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)*. Neurology 1999; 53: 126–131.
26. Mahoney FI, Barthel DW. *Functional evaluation: The Barthel Index*. Md. State Med. J. 1965; 14: 61–65.
27. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. *Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients*. Stroke 1988; 19: 604–607.
28. Paolucci S, Gandolfo C, Provinciali L, Torta R, Toso V, DESTRO Study Group. *The Italian multicenter observational study on post-stroke depression (DESTRO)*. J. Neurol. 2006; 253: 556–562.
29. De Ryck A, Brouns R, Franssen E, Geurden M, Van Gestel G, Wilssens I. i wsp. *A prospective study on the prevalence and risk factors of poststroke depression*. Cerebrovasc. Dis. Extra 2013; 3(1): 1–13.
30. Whyte EM, Mulsant BH. *Post stroke depression: Epidemiology, pathophysiology, and biological treatment*. Biol. Psychiatry 2002; 52: 253–264.

31. Robinson RG. *Poststroke depression: prevalence, diagnosis, treatment and disease progression*. Biol. Psychiatry 2003; 54: 376–387.
32. Hackett ML, Yapa C, Parag V, Anderson CS. *Frequency of depression after stroke: A systematic review of observational studies*. Stroke 2005; 36: 1330–1340.
33. Åström M, Adolfsson R, Asplund K. *Major depression in stroke patients. A 3-year longitudinal study*. Stroke 1993; 24: 976–982.
34. Ayerbe L, Ayis S. *The natural history of depression up to 15 years after stroke: the South London Stroke Register*. Stroke 2013; 44(4): 1105–1110.
35. Hermann N, Black SE, Lawrence J, Szekely C, Szalai JP, The Sunnybrook Stroke Study. *A prospective study of depressive symptoms and functional outcome*. Stroke 1998; 29: 618–624.
36. Berg A, Palomäki H, Lehtihalmes M, Lönnqvist J, Kaste M. *Poststroke depression: an 18-month follow-up*. Stroke 2003; 34: 138–143.
37. Aben I, Verhey F, Honig A, Lodder J, Lousberg R, Maes M. *Research into the specificity of depression after stroke: a review on an unresolved issue*. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2001; 25: 671–689.
38. Alajbegovic A, Djelilovic-Vranic J, Nakicevic A, Todorovic L, Tiric-Campara M. *Post stroke depression*. Med. Arch. 2014; 68(1): 47–50.
39. Broomfield NM, Quinn TJ, Abdul-Rahim AH, Walters MR, Evans JJ. *Depression and anxiety symptoms post-stroke/TIA: prevalence and associations in cross-sectional data from a regional stroke registry*. BMC Neurol. 2014; 14: 198.
40. De Ryck A, Brouns R, Geurden M, Elseviers M, De Deyn PP, Engelborghs S. *Risk factors for poststroke depression: identification of inconsistencies based on a systematic review*. J. Geriatr. Psychiatry Neurol. 2014; 27(3): 147–158.
41. Pan JH, Song XY, Lee SY, Kwok T. *Longitudinal analysis of quality of life for stroke survivors using latent curve models*. Stroke 2008; 39(10): 2795–2802.
42. Paolucci S, Antonucci G, Pratesi L, Trallesi M, Grasso MG, Lubich S. *Poststroke depression and its role in rehabilitation of inpatients*. Arch. Phys. Med. Rehabil. 1999; 80: 985–990.
43. Parikh RM, Robinson RG, Lipsey JR, Starkstein SE, Fedoroff JP, Price TR. *The impact of poststroke depression on recovery in activities of daily living over a 2-year follow up*. Arch. Neurol. 1990; 47: 785–789.
44. Sinyor D, Amato P, Kaloupek DG, Becker R, Goldenberg M, Coopersmith H. *Post-stroke depression: relationship to functional impairment, coping strategies, and rehabilitation outcome*. Stroke 1986; 17: 1102–1107.
45. Bartoli F, Lillia N, Lax A, Crocarno C, Mantero V, Carrà G. i wsp. *Depression after stroke and risk of mortality: a systematic review and meta-analysis*. Stroke Res. Treat. 2013; 2013: 862978.
46. Vataja R, Leppävuori A, Pohjasvaara T, Mäntylä R, Aronen HJ, Salonen O. i wsp. *Poststroke depression and lesion location revisited*. J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 2004; 16: 156–162.
47. Hama S, Yamashita H, Shigenobu M, Watanabe A, Hiramoto K, Kurisu K. i wsp. *Post-stroke affective or apathetic depression and lesion location: left frontal lobe and bilateral basal ganglia*. Int. J. Geriatr. Psychiatry 2007; 22(10): 1046–1051.
48. Murakami T, Hama S, Yamashita H, Onoda K, Kobayashi M, Kanazawa J. i wsp. *Neuroanatomic pathways associated with poststroke affective and apathetic depression*. Am. J. Geriatr. Psychiatry 2013; 21(9): 840–847.

-
49. Caeiro L, Ferro JM, Costa J. *Apathy secondary to stroke: a systematic review and meta-analysis*. Cerebrovasc. Dis. 2013; 35(1): 23 –39.

Adres: Hubert M. Wichowicz
Klinika Chorób Psychiczych i Zaburzeń Nerwicowych
Katedra Chorób Psychiczych GUM
08-952 Gdańsk, ul. Dębinki 7

Otrzymano: 30.03.2014
Zrecenzowano: 10.11.2014
Otrzymano po poprawie: 24.12.2014
Przyjęto do druku: 9.02.2015