

Adam Wysokiński

Received: 19.05.2016

Accepted: 03.06.2016

Published: 30.09.2016

## Depresja poudarowa

### Post-stroke depression

Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź, Polska

Adres do korespondencji: Dr hab. n. med. Adam Wysokiński, Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych, Centralny Szpital Kliniczny, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź, tel.: +48 42 675 73 72, faks: +48 42 675 77 29, e-mail: adam.wysokinski@umed.lodz.pl

#### Streszczenie

Depresja poudarowa jest uznawana za najczęstsze neuropsychiatryczne powikłanie udaru mózgu. Definiuje się ją jako epizod depresyjny (o obrazie zbliżonym do epizodu depresji endogennej), który rozwija się w związku przyczynowym i czasowym z przebyłym udarem mózgu, krwotocznym lub niedokrwiennym. Częstość występowania depresji poudarowej wynosi 20–80%, a liczne dowody wskazują na to, że choroba jest zbyt rzadko rozpoznawana i leczona. U większości pacjentów objawy depresji rozwijają się w ciągu 3–6 miesięcy po udarze. Rokowanie zależy od nasilenia tych objawów: w ciągu 2 lat od udaru remisję osiąga od 30% (w przypadku mniejszego nasilenia) do 75% pacjentów (w przypadku dużego nasilenia). Depresja poudarowa w znacznym stopniu wpływa na przebieg i skuteczność rehabilitacji, jakość życia, poprawę sprawności ruchowej, codzienną aktywność oraz funkcjonowanie społeczne i relacje interpersonalne, a także istotnie zwiększa śmiertelność – u osób z depresją poudarową ryzyko zgonu w ciągu 10 lat od udaru jest ponad trzykrotnie większe niż u tych, u których po udarze depresja nie wystąpiła. W rozwoju depresji poudarowej biorą udział czynniki biologiczne i psychospołeczne. Jak wskazują wyniki badań, leki przeciwdepresyjne i psychostymulujące są w stanie nie tylko łagodzić nasilenie objawów depresji poudarowej, lecz także – być może – zapobiegać jej rozwojowi. Konieczne są dalsze badania w zakresie patofizjologii tej choroby oraz nowych metod leczenia i profilaktyki.

**Słowa kluczowe:** depresja, udar mózgu, osoby starsze

#### Abstract

Post-stroke depression is considered to be the most frequent neuropsychiatric brain stroke complication. It is defined as a depressive episode (with clinical picture similar to that of endogenous depression) that develops in the causal and temporal relation with a history of stroke (either haemorrhagic or ischaemic). The incidence of post-stroke depression ranges from 20% to 80%, and vast evidence suggests that this type of depression is still diagnosed not frequently enough and undertreated. In most patients, the symptoms of depression develop within 3–6 months following stroke. The prognosis depends on the severity of these symptoms – within two years after stroke remission is observed in the case of 30% (in the case of milder depression) to 75% (in the case of more severe depression) of the patients. Post-stroke depression significantly affects the course and the effectiveness of rehabilitation, the quality of life, locomotor improvement, daily activity, social functioning and interpersonal relations, and also significantly increases mortality (the risk of death within 10 years after stroke is more than threefold in patients with post-stroke depression compared with people who had stroke without depression). Biological and psychosocial factors are involved in the development of post-stroke depression. As indicated by the results of studies, antidepressants and psychostimulants are not only able to alleviate the symptoms of post-stroke depression, but perhaps they may also prevent its development. Further research is necessary regarding the pathophysiology of post-stroke depression and new methods of its treatment and prevention.

**Key words:** depression, stroke, the elderly

## WPROWADZENIE

**D**epresja poudarowa (*post-stroke depression*, PSD) jest uznawana za najczęstsze neuropsychiatryczne powikłanie udaru mózgu. Zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia udar mózgu to zespół objawów klinicznych związanych z nagłym wystąpieniem ogniskowego lub uogólnionego zaburzenia czynności mózgu, powstały w wyniku zaburzenia krążenia mózgowego i utrzymujący się ponad 24 godziny. Tradycyjnie udary dzieli się na niedokrwienne (85% wszystkich udarów), czyli wywołane zatrzymaniem dopływu krwi do mózgu, oraz krwotoczne (15%) – wywołane wylewem krwi do mózgu (zalicza się do nich krwotoki śródmózgowe i podpajęczynówkowe). Udary niedokrwienne mogą być wtórnie ukrwotocznione.

Udar mózgu jest trzecią, a po 70. roku życia – drugą co do częstości przyczyną zgonu, a zarazem jedną z wiodących przyczyn niesprawności (Curb *et al.*, 1996). Może wystąpić w każdym wieku, również w dzieciństwie, jednak najczęściej występuje u ludzi starszych. Uważa się, że wiek to jeden z głównych niemodyfikowalnych czynników ryzyka udaru mózgu. Od 55. roku życia ryzyko to podwaja się co 10 lat. W sumie dwie trzecie udarów stwierdza się u ludzi w wieku powyżej 65 lat (Feigin *et al.*, 2014), a 95% udarów – u pacjentów w wieku powyżej 45 lat. Częstość występowania udarów rośnie wykładniczo po przekroczeniu 30. roku życia. Z wiekiem wzrasta także ryzyko zgonu z powodu udaru (Ellekjaer *et al.*, 1997).

## DEFINICJA DEPRESJI POU DAROWEJ

Obraz kliniczny PSD odpowiada epizodowi depresji endogennej – z bardziej nasilonymi zaburzeniami poznawczymi i częstszym spowolnieniem psychoruchowym – lub dystymii. Według klasyfikacji ICD-10 depresję poudarową (F06.32) definiuje się jako epizod depresyjny (z kryteriami jak w epizodzie depresyjnym: F32), który wystąpił w związku (przyczynowym i czasowym) z udarem mózgu. W zakresie kryteriów diagnostycznych nie ma istotnej różnicy między udarami krwotocznymi i niedokrwiennymi. Nasilenie objawów depresyjnych w depresji poudarowej jest zazwyczaj łagodnie do umiarkowanego. W porównaniu z chorymi na depresję endogenną pacjenci z PSD mają mniejsze nasilenie takich objawów, jak obniżenie nastroju, anhedonia i myśli suicydalne (Cumming *et al.*, 2010; da Rocha e Silva *et al.*, 2013). Występujące powszechnie po udarze mózgu objawy wegetatywne (zaburzenia snu, łaknienia, popędu seksualnego) i uczucie zmęczenia mogą być bardziej nasilone w przebiegu PSD.

## EPIDEMIOLOGIA DEPRESJI POU DAROWEJ

Hackett i wsp. (2005b), którzy przeanalizowali dane z 51 badań, oszacowali, że depresja poudarowa występuje u 33% (29–36%) osób po przebytych udarze mózgu.

W innych pracach na ten temat częstość PSD podaje się w szerokim zakresie: 20–80% (Tharwani *et al.*, 2007). W przeszłości często postulowano związek między lewo-półkulową lokalizacją udaru a ryzykiem PSD. W ostatnich latach ukazało się jednak wiele publikacji (również o charakterze dużych metaanaliz), z których wynika, że brakuje dowodów wskazujących na związek lokalizacji ogniska udarowego z prawdopodobieństwem rozwoju depresji (Bhagal *et al.*, 2004; Carson *et al.*, 2000; Singh *et al.*, 1998; Wei *et al.*, 2015).

Carota i wsp. (2005) analizowali przebieg depresji poudarowej – po upływie 3 i 12 miesięcy od udaru – u 273 pacjentów i wyróżnili trzy czynniki predykcyjne. Czynnikiem w największym stopniu związanym z ryzykiem rozwoju PSD była niska punktacja w skali Barthel (wysoki stopień niesprawności) – iloraz szans (*odds ratio*, OR) wyniósł 4,31. Dwoma kolejnymi predyktorami okazały się: wiek <68 lat (OR = 2,32) i płacz w ciągu pierwszych dni po udarze (OR = 2,66). Autorzy nie stwierdzili wyraźnego związku między obiektywnymi i subiektywnymi przejawami depresji; niemal połowa pacjentów, którzy sprawiali wrażenie smutnych lub przygnębionych, zgłaszała dobry nastrój i brak objawów depresji. Obserwowany przez autorów płacz został podzielony na trzy typy: 1) płacz patologiczny, niezwiązany z PSD; 2) emocjonalizm (40% pacjentów, u których ten typ wystąpił, będzie miało PSD); 3) reakcja katastrofy (60% będzie miało PSD). Płacz patologiczny wiąże się z uszkodzeniem podstawy mostu i dróg korowo-opuszkowych oraz występuje w odpowiedzi na bodźce niezgodne z nastrojem. Emocjonalizm to płacz zgodny z nastrojem (smutkiem); pacjent nie jest w stanie kontrolować tego płaczu. Wreszcie reakcja katastrofy to płacz albo reakcja wycofania się wywołane zadaniem trudnym lub niemożliwym do wykonania z powodu deficytu neurologicznego (np. poruszenie porażoną kończyną).

## ETIOPATOGENEZA DEPRESJI POU DAROWEJ

Biopsychospołeczny model depresji poudarowej zakłada istnienie dwóch grup mechanizmów uczestniczących w etiopatogenezie tego zaburzenia. Są to czynniki biologiczne (będące następstwem udaru) i psychospołeczne (Whyte i Mulsant, 2002).

W zakresie czynników biologicznych należy uznać, że dokładny mechanizm neuroanatomiczny PSD nie jest znany. Jak już wspomniano, brakuje dowodów na związek między lokalizacją udaru a ryzykiem depresji poudarowej; prawdopodobnie większe znaczenie ma wielkość ogniska udarowego (Hackett i Anderson, 2005; De Ryck *et al.*, 2014). Dominuje hipoteza mówiąca o uszkodzeniu w obrębie ogniska udarowego regulujących nastrój szlaków aminobio-genicznych, głównie wstępujących neuronów noradrenergicznych i serotonergicznymi, co prowadzi do osłabienia aktywności tych układów w korze czołowej i zwojach podstawy (Tharwani *et al.*, 2007). Na udział szlaków serotonergicznymi w etiopatogenezie PSD wskazują m.in. wyniki

opublikowane przez Kohen i wsp. (2008) – pewne polimorfizmy (m.in. STin2 9/12 i 12/12) w obrębie genu transportera serotoniny (*serotonin transporter*, SERT) mogą nawet czterokrotnie zwiększać ryzyko rozwoju depresji po udarze (Fang *et al.*, 2011; Kohen *et al.*, 2008).

Dość nowa jest tzw. cytokinowa hipoteza depresji, w modelach zwierzęcych potwierdzona u szczurów. Zgodnie z tą teorią, opracowaną przez Spallettę i wsp., udar powoduje uwolnienie prozapalnych cytokin (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ), które w obrębie układu limbicznego i w innych obszarach mózgu zwiększają aktywność 2,3-dioksygenazy indoloaminy (enzymu katalizującego metabolizm tryptofanu), co zmniejsza pulę tryptofanu konieczną do syntezy serotoniny (Spalletta *et al.*, 2006). Skutkiem jest zmniejszenie przekazywania serotonergicznego, na którego udział wskazuje skuteczność leków z grupy SSRI (*selective serotonin reuptake inhibitors*, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny) w leczeniu depresji poudarowej.

Czynniki psychospołeczne związane z rozwojem depresji poudarowej obejmują wzór osobowości i styl radzenia sobie, niedostateczne wsparcie społeczne, w szczególności ze strony osób bliskich, oraz stopień niesprawności i deficytów poznawczych (De Ryck *et al.*, 2014). W grupie tej wymienia się również obecność depresji przed udarem – przy czym wówczas należy mówić raczej o depresji nawracającej, a nie poudarowej.

### SKUTKI DEPRESJI POU DAROWEJ

Depresja poudarowa niesie ze sobą poważne konsekwencje. Z jednej strony jest związana z typowymi dla przebytego udaru następstwami neurologicznymi w postaci różnych niesprawności ruchowych, z drugiej – z różnymi objawami z zakresu zaburzeń nastroju, emocji i funkcji poznawczych. Do negatywnych skutków PSD zalicza się: mniejszą poprawę funkcjonowania po przebytych udarze (w porównaniu z osobami po udarze bez depresji), gorsze funkcjonowanie społeczne, większy spadek jakości życia, słabsze efekty rehabilitacji ruchowej i większe nasilenie zaburzeń poznawczych. Zaburzenia poznawcze są częstym problemem w depresji (niezależnie od jej przyczyny: do 94% wszystkich pacjentów w trakcie epizodu i do 44% w fazie remisji) oraz wiążą się z istotnym pogorszeniem jakości życia (Conradi *et al.*, 2011) – nie dziwi zatem fakt, że większe ich nasilenie w PSD jeszcze mocniej wpływa na funkcjonowanie i jakość życia chorych.

Najpoważniejszym następstwem depresji poudarowej jest związany z nią wzrost umieralności. Według Morrisa i wsp. (1993) ryzyko zgonu w ciągu 10 lat od udaru jest u osób z PSD ponad trzykrotnie większe niż u tych, u których po udarze nie doszło do rozwoju depresji. Niezwykle istotną obserwacją opisaną przez autorów przywołanej pracy jest to, że największą umieralność pacjentów z depresją poudarową odnotowuje się wśród osób będących w izolacji społecznej.

### PRZEBIEG DEPRESJI POU DAROWEJ

U większości chorych objawy depresji rozwijają się w ciągu 3–6 miesięcy po udarze. U 30% osób bez objawów depresji po udarze PSD ujawnia się po wypisie ze szpitala. Po 6 miesiącach od udaru przeważająca część pacjentów nadal ma objawy depresji; możliwy jest tu związek z wielkością ogniska udarowego.

Co ciekawe, przebieg PSD różni się w zależności od nasilenia objawów depresyjnych. W przypadku depresji o dużym nasileniu rokowanie jest lepsze – do 75% chorych osiąga remisję w ciągu 2 lat od udaru. U osób z mniej nasiloną depresją rokowanie się pogarsza – w ciągu 2 lat od udaru remisja występuje u zaledwie 30% pacjentów (Chemersinski i Robinson, 2000). Prawdopodobnie ma to związek z mniejszą rozpoznawalnością PSD wśród chorych z mniej nasiloną depresją i rzadziej w związku z tym włączanym leczeniem przeciwdepresyjnym.

### JAK ROZPOZNAĆ PSD?

Lekarze innej specjalizacji niż psychiatry istotnie rzadziej rozpoznają depresję (Cepoiu *et al.*, 2008). W kontekście PSD problem ten okazuje się jeszcze wyraźniejszy: dostępne dane wskazują, że lekarze niebędący psychiatrami nie rozpoznają depresji poudarowej w 50–80% przypadków (Schubert *et al.*, 1992). Problemem jest nadal powszechny pogląd, że depresja to zrozumiała reakcja psychologiczna na trudności życiowe związane z przebytych udarem. Ponadto szereg objawów obecnych w przebiegu chorób prowadzących do udaru (nadciśnienie, cukrzyca, niewydolność krążenia) pokrywa się z objawami depresji (męczliwość, zaburzenia snu i uwagi). Niektóre objawy występujące po udarze bez depresji mogą utrudniać rozpoznawanie PSD (Gaete i Bogousslavsky, 2008). Zalicza się do nich zaburzenia poznawcze, zmęczenie i apatię (zaburzenie motywacji, obecne u 20–60% pacjentów z udarem). Co więcej, po udarze pojawia się niekiedy anozognozja – zaburzenie neurologiczne polegające na niezdolności zdania sobie sprawy z własnej choroby – która może tłumaczyć opisywaną wyżej rozbieżność między objawami obiektywnymi i subiektywnymi. Wreszcie depresja, prawdopodobnie w związku z przewlekłym stresem leżącym u jej podłoża, ponad trzykrotnie zwiększa ryzyko udaru mózgu (May *et al.*, 2002). W części przypadków będziemy zatem mieć do czynienia z depresją, która występowała jeszcze przed udarem, a po udarze doszło do jej nawrotu lub pogłębienia.

W związku z tym oprócz rutynowych metod diagnostycznych (badanie psychiatryczne, wywiad od rodziny i opiekunów) pomocne mogą być skale przesiewowe. Mają one jednak szereg ograniczeń (Gaete i Bogousslavsky, 2008): większość narzędzi jest wystarczająco czuła, by wykrywać objawy depresyjne, ale brakuje swoistości w różnicowaniu przyczyn; objawy somatyczne mogą zmniejszać swoistość diagnostyczną; anozognozja może negatywnie wpływać na czułość i swoistość; poudarowe deficyty ruchowe

Dla pacjentów bez zaburzeń komunikacji werbalnej	Dla pacjentów z zaburzeniami komunikacji werbalnej	Narzędzia obserwacyjne
1. Skala depresji Becka ( <i>Beck Depression Inventory, BDI-2</i> ) 2. Skala Lęku i Depresji ( <i>Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS</i> ) 3. Geriatryczna skala depresji ( <i>Geriatric Depression Scale, GDS</i> )	1. Skala wzrokowo-analogowa do oceny nastroju ( <i>Visual Analogue Mood Scale, VAMS</i> ) – brak walidacji w populacji z PSD	1. Skala PDRS ( <i>Post-Stroke Depression Rating Scale</i> ) 2. Skala SADQ-H ( <i>Stroke Aphasic Depression Questionnaire</i> ) 3. Skala ADRS ( <i>Aphasic Depression Rating Scale</i> )

Tab. 1. Narzędzia do diagnozowania depresji poudarowej

i poznawcze niekiedy uniemożliwiają użycie tych narzędzi. Ponadto część skal nie ma polskich adaptacji. W tab. 1 zebrano dostępne narzędzia diagnostyczne.

## LECZENIE DEPRESJI POU DAROWEJ

Wśród metod leczenia PSD kluczowe miejsce zajmują leki przeciwdepresyjne. Istnieje kilka (niezbyt aktualnych i omówionych poniżej) doniesień o zastosowaniu substancji psychostymulujących w leczeniu depresji poudarowej. Wreszcie część pacjentów na pewnym etapie leczenia może uzyskać korzyść ze wsparcia psychologicznego i psychoterapii.

### Leki przeciwdepresyjne

Wyniki badań i metaanaliz wskazują na skuteczność leków przeciwdepresyjnych w leczeniu PSD (Chen i Guo, 2006). Leki przeciwdepresyjne o budowie trójpierścieniowej są obecnie rzadko stosowane ze względu na większe ryzyko działań ubocznych. Przeważnie włącza się leki z grupy SSRI, a coraz częściej – SNRI (*serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*, inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny). Wobec braku dowodów na wyraźną przewagę któregoś z leków przeciwdepresyjnych preferowane są te o udowodnionej skuteczności, dobrej tolerancji i niskim ryzyku interakcji z innymi lekami (np. escitalopram, citalopram i sertralina). Przy wyborze leku przeciwdepresyjnego zawsze należy wziąć pod uwagę choroby współistniejące, powszechne wśród starszych pacjentów.

Trzeba również pamiętać o interakcjach między lekami przeciwdepresyjnymi i przeciwzkrzepowymi, mogących zwiększać ryzyko krwotoku (Wysokiński *et al.*, 2015). Ponieważ PSD częściej występuje u osób w podeszłym wieku, postępuje się według starej zasady *start low, go slow, but go*, czyli: zaczynaj od niskiej dawki, podnoś dawkę powoli, ale podnoś do poziomu terapeutycznego.

Kiedy dobiera się lek przeciwdepresyjny, należy też uwzględnić obecne objawy neurologiczne chorego. Jednym z częstych problemów osób po udarze (do 45% pacjentów) są zaburzenia połykania (dysfagia) (Bates *et al.*, 2005). W związku z tym przyjmowanie leków w postaci tabletek lub – w szczególności – kapsułek może być utrudnione. Preferowane są wówczas krople, a tylko jeden lek przeciwdepresyjny (escitalopram) jest dostępny w tej postaci. Alternatywa to leki przeciwdepresyjne w postaci tabletek rozpadających się w jamie ustnej (*orally disintegrating tablets, ODT*).

## Profilaktyczne zastosowanie leków przeciwdepresyjnych

Z najnowszej metaanalizy ( $n = 703$ , 10 badań) wynika, że profilaktyczne zastosowanie leku przeciwdepresyjnego po udarze wiąże się z niewielką, ale istotną redukcją ryzyka rozwoju depresji poudarowej. Obserwacja ta, w powiązaniu z dużą częstością PSD, skłania autorów metaanalizy do sformułowania sugestii, że u osób po udarze mózgu należy rozważyć profilaktyczne włączenie leku przeciwdepresyjnego (Chen *et al.*, 2007). Odmiennie wyniki opublikowali Hackett i wsp. (2005a), którzy stwierdzili, że dostępne dane nie uzasadniają rutynowego stosowania leków przeciwdepresyjnych w zapobieganiu PSD.

### Leki psychostymulujące

Badania z użyciem psychostymulantów w leczeniu depresji poudarowej są nieliczne, brak też nowych badań w tym zakresie. Więcej prac dotyczy roli tych leków w łagodzeniu apatii po udarze mózgu.

Masand i wsp. (1991) ocenili skuteczność metylofenidatu lub dekstroamfetaminy w leczeniu PSD w grupie 17 pacjentów. Poprawę obserwowano u 82% chorych, u większości poprawa była znacząca i szybka (u >80% uczestników pojawiła się w ciągu 2 dni od włączenia leczenia), w trakcie terapii odnotowano zaledwie 2% nawrotów. Ponadto leczenie było dobrze tolerowane – tylko 15% pacjentów miało działania uboczne. Nie stwierdzono zaburzeń łaknienia, a co więcej, wraz z poprawą nastroju łaknienie również się poprawiło. Dostępne są także wyniki nowszego, randomizowanego badania klinicznego z użyciem metylofenidatu (Grade *et al.*, 1998). W badaniu tym wzięło udział 21 pacjentów z PSD, którzy przez 3 tygodnie otrzymywali metylofenidat w dawce maksymalnej 30 mg na dobę albo placebo. W grupie przyjmującej metylofenidat odnotowano statystycznie większą poprawę w zakresie wszystkich skal użytych do oceny nasilenia depresji, a samo leczenie okazało się bezpieczne i dobrze tolerowane. Otwarte pozostaje pytanie o potencjalne ryzyko zaburzeń rytmu serca i epizodów sercowo-naczyniowych związanych z leczeniem metylofenidatem.

### Interwencje niefarmakologiczne

We wczesniej fazie depresji poudarowej wsparcie psychologiczne i psychoterapia przynoszą nieznaczne efekty. W późniejszym okresie, kiedy pojawiają się problemy adaptacyjne, psychoterapia ma większą skuteczność.

Psychoterapia z udziałem osób bliskich przynosi wyraźniejszą poprawę funkcjonowania pacjentów i może redukować objawy PSD. Podobnie jak w innych rodzajach depresji, psychoterapia jest skuteczniejsza u pacjentów z łagodniejszym nasileniem objawów depresyjnych i zaburzeń poznawczych.

## PODSUMOWANIE

Depresja poudarowa jest częstym problemem psychiatrycznym, szczególnie w podgrupie pacjentów starszych – w związku z rosnącą wraz z wiekiem częstością udarów mózgu. Niesie ze sobą ryzyko poważnych komplikacji zdrowotnych (w szczególności wiąże się ze znacznym wzrostem śmiertelności) dla osoby po udarze, jak również zwiększa ryzyko depresji u opiekuna osoby chorej (Cameron *et al.*, 2011). Za rozwój PSD odpowiadają czynniki zarówno biologiczne, jak i psychospołeczne. Dostępne interwencje farmakologiczne, głównie leki przeciwdepresyjne z grupy SSRI, nie tylko pozwalają na skuteczne leczenie, lecz także mogą być stosowane w profilaktyce depresji po przebytym udarze mózgu.

### Konflikt interesów

*Autor nie zgłasza żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji.*

### Piśmiennictwo

- Bates B, Choi JY, Duncan PW *et al.*: US Department of Defense; Department of Veterans Affairs: Veterans Affairs/Department of Defense Clinical Practice Guideline for the Management of Adult Stroke Rehabilitation Care: executive summary. *Stroke* 2005; 36: 2049–2056.
- Bhagal SK, Teasell R, Foley N *et al.*: Lesion location and poststroke depression: systematic review of the methodological limitations in the literature. *Stroke* 2004; 35: 794–802.
- Cameron JI, Cheung AM, Streiner DL *et al.*: Stroke survivor depressive symptoms are associated with family caregiver depression during the first 2 years poststroke. *Stroke* 2011; 42: 302–306.
- Carota A, Berney A, Aybek S *et al.*: A prospective study of predictors of poststroke depression. *Neurology* 2005; 64: 428–433.
- Carson AJ, MacHale S, Allen K *et al.*: Depression after stroke and lesion location: a systematic review. *Lancet* 2000; 356: 122–126.
- Cepoiu M, McCusker J, Cole MG *et al.*: Recognition of depression by non-psychiatric physicians – a systematic literature review and meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2008; 23: 25–36.
- Chemerinski E, Robinson RG: The neuropsychiatry of stroke. *Psychosomatics* 2000; 41: 5–14.
- Chen Y, Guo JJ: Meta-analysis of antidepressant treatment for patients with poststroke depression. *Stroke* 2006; 37: 1365–1366; author reply 1367.
- Chen Y, Patel NC, Guo JJ *et al.*: Antidepressant prophylaxis for post-stroke depression: a meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol* 2007; 22: 159–166.
- Conradi HJ, Ormel J, de Jonge P: Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: a 3-year prospective study. *Psychol Med* 2011; 41: 1165–1174.
- Cumming TB, Churilov L, Skoog I *et al.*: Little evidence for different phenomenology in poststroke depression. *Acta Psychiatr Scand* 2010; 121: 424–430.
- Curb JD, Abbott RD, MacLean CJ *et al.*: Age-related changes in stroke risk in men with hypertension and normal blood pressure. *Stroke* 1996; 27: 819–824.
- De Ryck A, Franssen E, Brouns R *et al.*: Poststroke depression and its multifactorial nature: results from a prospective longitudinal study. *J Neurol Sci* 2014; 347: 159–166.
- Ellekjaer H, Holmen J, Indredavik B *et al.*: Epidemiology of stroke in Innherred, Norway, 1994 to 1996. Incidence and 30-day case-fatality rate. *Stroke* 1997; 28: 2180–2184.
- Fang J, Yan W, Jiang GX *et al.*: Serotonin transporter gene polymorphism in Chinese patients with poststroke depression: a case-control study. *Stroke* 2011; 42: 1461–1463.
- Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R *et al.*: Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2014; 383: 245–254.
- Gaete JM, Bogousslavsky J: Post-stroke depression. *Expert Rev Neurother* 2008; 8: 75–92.
- Grade C, Redford B, Chrostowski J *et al.*: Methylphenidate in early poststroke recovery: a double-blind, placebo-controlled study. *Arch Phys Med Rehabil* 1998; 79: 1047–1050.
- Hackett ML, Anderson CS: Predictors of depression after stroke: a systematic review of observational studies. *Stroke* 2005; 36: 2296–2301.
- Hackett ML, Anderson CS, House AO: Management of depression after stroke: a systematic review of pharmacological therapies. *Stroke* 2005a; 36: 1098–1103.
- Hackett ML, Yapa C, Parag V *et al.*: Frequency of depression after stroke: a systematic review of observational studies. *Stroke* 2005b; 36: 1330–1340.
- Kohen R, Cain KC, Mitchell PH *et al.*: Association of serotonin transporter gene polymorphisms with poststroke depression. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 1296–1302.
- Masand P, Murray GB, Pickett P: Psychostimulants in post-stroke depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1991; 3: 23–27.
- May M, McCarron P, Stansfeld S *et al.*: Does psychological distress predict the risk of ischemic stroke and transient ischemic attack? The Caerphilly Study. *Stroke* 2002; 33: 7–12.
- Morris PL, Robinson RG, Andrzejewski P *et al.*: Association of depression with 10-year poststroke mortality. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 124–129.
- da Rocha e Silva CE, Alves Brasil MA, Matos do Nascimento E *et al.*: Is poststroke depression a major depression? *Cerebrovasc Dis* 2013; 35: 385–391.
- Schubert DS, Taylor C, Lee S *et al.*: Detection of depression in the stroke patient. *Psychosomatics* 1992; 33: 290–294.
- Singh A, Herrmann N, Black SE: The importance of lesion location in poststroke depression: a critical review. *Can J Psychiatry* 1998; 43: 921–927.
- Spalletta G, Bossu P, Ciaramella A *et al.*: The etiology of poststroke depression: a review of the literature and a new hypothesis involving inflammatory cytokines. *Mol Psychiatry* 2006; 11: 984–991.
- Tharwani HM, Yerramsetty P, Mannelli P *et al.*: Recent advances in poststroke depression. *Curr Psychiatry Rep* 2007; 9: 225–231.
- Wei N, Yong W, Li X *et al.*: Post-stroke depression and lesion location: a systematic review. *J Neurol* 2015; 262: 81–90.
- Whyte EM, Mulsant BH: Post stroke depression: epidemiology, pathophysiology, and biological treatment. *Biol Psychiatry* 2002; 52: 253–264.
- Wysokiński A, Margulska A, Sobów T: Bleeding complications in the course of treatment with antidepressants in elderly patients. *Curr Psychiatry Rev* 2015; 11: 244–249.