

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Dr. Kellermann Mónika

**A post-stroke depresszió jellegzetességei:
Hosszútávú prospektív vizsgálat magyar populáción**

DEBRECENI EGYETEM

KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2021

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

A post-stroke depresszió jellegzetességei: Hosszútávú prospektív vizsgálat magyar populáción

Dr. Kellermann Mónika

Témavezető: Prof. Bereczki Dániel



DEBRECENI EGYETEM

KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2021

TARTALOM

TARTALOM.....	3
1. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE.....	4
2. BEVEZETÉS.....	6
3. IRODALMI ÁTTEKINTÉS.....	8
3.1 A PSD gyakorisága	8
3.2. A stroke utáni depresszív zavart befolyásoló tényezők, prediktorok	11
3.3. A PSD pathomechanizmusa	14
3.4. PSD szerepe a stroke utáni esethalálkozásban	15
3.5. A PSD szűrése és felismerése.....	15
3.6 A post-stroke depresszió kezelése	16
3.7 A post-stroke depresszió megelőzése	17
4. CÉLKITŰZÉSEK	19
5. MÓDSZEREK.....	20
5.1. A post-stroke depresszió osztályozása, kritériumai.....	20
5.2. A stroke meghatározása, osztályozása	22
5.3. Beteg kiválasztás kritériuma és a vizsgálat körülményei	23
5.4. Alkalmazott klinikai tesztek és skálák	24
5.5. Statisztikai módszerek.....	25
6. EREDMÉNYEK	26
6.1. Az akut szakaszban történt vizsgálat eredményei	26
6.1.1. A vizsgálati minta jellemzői: demográfiai, klinikai jellemzők.....	26
6.1.2. A depressziós tünetek gyakorisága és súlyossága	28
6.1.3. Összefüggés a PSD és a beteg kora, illetve a stroke súlyossága között	30
6.1.4. Összefüggés és lézió helye, típusa és a PSD között.....	31
6.2. A négyéves követéses vizsgálat eredményei	32
6.2.1. A vizsgálati minta jellemzői.....	32
6.2.2. Depressziós tünetek előfordulása és súlyossága.....	32
6.2.3. Összefüggés a PSD és a stroke súlyossága között.....	32
6.3. A 18 éves követés eredményei	33
6.3.1. Post-stroke depresszió és az esethalálkozás kapcsolata	34
7. MEGBESZÉLÉS.....	37
8. ÖSSZEFOGLALÁS	43
9. SUMMARY	44
10. IRODALOMJEGYZÉK.....	45
11. SAJÁT KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE.....	56
12. TÁRGYSZAVAK.....	59
13. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	59
14. FÜGGELÉK.....	60

1. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

APA = American Psychiatric Association

BDI = Beck's Depression Inventory

BDNF = Brain Derived Neurotrophic Factor

BI = Barthel index

BNO = Betegségek Nemzetközi Osztályozása

CES-D = Center for Epidemiological Studies-Depression Scale

CIDI = Composite International Diagnostic Interview

CSD = Cornwell Scale of Depression

CT = Computertomográfia

DEGAM = Deutsche Gesellschaft für Allgemeinärzte

DE OEC = Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum

DSM = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

ECT = Electroconvulsive therapy

GHQ-8 = Patient Health Questionnaire-8

GLM = Generalized Linear Model

HDRS = Hamilton Depression Rating Scale

HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale

ICD = International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

MADRS = Montgomery Åsberg Depression Rating Scale

mRS = módosított Rankin skála

N/A =Nincs adat

ORG = Orgogozo stroke scale

PSD = Post-stroke depresszió

RIND = Reverzibilis Iszkémiás Neurológiai Deficit

PRIND = Prolongált Reverzibilis Iszkémiás Neurológiai Deficit

SAV = Subarachnoidealis vérzés

SCID-I= Structured Clinical Interview for DSM

SD = Standard deviáció

SSNS = Scandinavian Neurological Stroke Scale

SSRI = Selective Serotonin Reuptake Inhibitor

TIA = Tranziens Iszkémiás Attack

VBI = Vertebrobasiláris Insufficiencia

WHO = World Health Organization

Zung = Zung Self-Rating Depression Scale

2. BEVEZETÉS

Mind a cerebrovaszkuláris megbetegedések mind pedig a depresszió világszerte népbetegségnek számítanak. Magyarországon a vizsgálatunk kezdetén (1995) évente 40-50 ezer ember szenvedett el stroke-ot, az incidencia azóta számottevően csökkent, de a stroke jelenleg is az egyik legjelentősebb népegészségügyi probléma. Az agyérbetegség még 2019-ben is, mind a nőknél, mind a férfiaknál a 3. leggyakoribb halálok volt (Központi Statisztikai Hivatal, 2019). A javuló akut ellátásnak, a stroke osztályok elterjedésének, valamint az elsődleges prevenció javuló hatékonyságának köszönhetően határozott javulás figyelhető meg - főleg a fejlett ipari országokban - az agyvérzést és az agyi iszkémiás keringészavart követő mortalitásban (Lloyd-Jones és mtsai, 2010), de a stroke továbbra is az egyik leggyakoribb oka a tartós vagy maradandó súlyos egészségkárosodásnak (Feigin és mtsai, 2017).

A World Health Organisation (WHO) 2020-ban megjelent adatai szerint jelenleg a depresszió a hát- és fejfájás mellett, a rokkantság leggyakoribb oka (WHO, 2020). Az Eurostat 2014-es felmérése szerint az Európai Unió felnőtt lakossága 6,8%-ának, Magyarországon 10,5%-ának vannak depressziós tünetei, ezzel hazánk az Európai Unióban az első helyen áll.

A stroke és a depresszió kapcsolata epidemiológiailag két szempontból vizsgálható: emeli-e a depresszió a stroke kockázatát; illetve milyen gyakori a depresszió előfordulása az agyérkatasztrófa után. Az első kérdésre több összefoglaló vizsgálat ad pozitív választ. Everson és munkatársai (1998) egy, közel 3 évtizedes követéses vizsgálatban már 1998-ban felhívták a figyelmet arra, hogy a depresszív tünetek jelenléte növeli a stroke mortalitását. Hetezer személy átlagosan 16 éven át tartó követéses vizsgálatában Jonas és Mussolino (2000) azt találták, hogy a vizsgálat kezdetén tapasztalt depresszió jelentősen növeli a stroke kockázatát a követés során. Hellmann-Regen és munkatársai (2013) eredményei szintén azt mutatták, hogy a major depresszió növeli a stroke kialakulásának kockázatát és negatív hatással van annak kimenetelére. Pan és munkacsoportja (2011) egy áttekintő vizsgálatban pedig ugyancsak arra a következtetésre jutott, hogy a depresszió jelenléte szignifikánsan növeli a stroke morbiditását és mortalitását.

A stroke és a depresszió kapcsolatának másik irányára vonatkozóan Kraepelin már 1910-ben leírta a gutaütést követő depresszív hangulatzavart, majd Adams és Hurwitz 1963-ban felhívta a figyelmet arra, hogy a stroke pszichés következményei gátolják a sikeres rehabilitációt (Adams és Hurwitz, 1963). Az 1980-as években történtek meg az első célzott vizsgálatok a

post-stroke depresszió (PSD) tanulmányozására (Feibel és Springer, 1982; Robinson és mtsai, 1986; Shinar és mtsai, 1986; Sinyor és mtsai, 1986), az évtized végétől pedig számos összefoglaló közleménnyel bővült a PSD irodalma (House, 1987; Primeau, 1988; Medeiros és mtsai, 2020). A PSD jellegzetességeit magyar nyelvű szakmai fórumokon az elmúlt 2 évtized során több alkalommal összefoglaltuk (Bereczki és mtsai, 1999; Kellerman és mtsai, 1999; Kellerman és mtsai, 2001; Bereczki és Kellermann, 2006; Schulte-Altendorneburg és Bereczki, 2014).

A további vizsgálatok arra mutattak rá, hogy a PSD-t gyakran nem ismerik fel és így nem is kezelik (El Husseini és mtsai, 2012; Padberg és mtsai, 2020). Ez annak ellenére így van, hogy az irodalomban számos utalást találhatunk arra, hogy a depresszív irányú hangulatzavar meghosszabbítja a kórházi akut ellátás időtartamát és növeli a kórházi kezelés költségeit (Cushman, 1988, Husaini és mtsai, 2013), csökkenti a beteg rehabilitációjának hatékonyságát, funkcionális felépülését (Herrmann és mtsai, 1998; Kotila és mtsai, 1999; Karaahmet és mtsai, 2017; Schöttke és mtsai, 2020), napi aktivitását (De Ryck és mtsai, 2014), életminőségét (Ayerbe és mtsai, 2014) és növeli a stroke utáni esethalálózást (Robinson és Spaletta, 2010; Ayerbe és mtsai, 2014; Bartoli és mtsai, 2013; Robinson és Jorge, 2016; Razmara és mtsai, 2017). Ezen kívül a post-stroke depresszió negatív hatással van a párcapcsolatra (De Ryck és mtsai 2014) és növeli egy újabb stroke kockázatát (Sibolt és mtsai, 2013; Pan és mtsai, 2011; Dong és mtsai, 2017).

3. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

Az agyérkatasztrófát követő neuropszichiátriai szövődmények közül leggyakrabban depresszió, szorongásos zavarok, apátia és krónikus fáradtságszindróma (fatigue) figyelhető meg (Hackett és mtsai, 2014a). Demencia, delírium, agitáltság, alvászavarok, pszichotikus zavarok, mániás állapot, kényszernevetés, kényszersírás és post-stroke (organikus) személyiségváltozás bár ritkábban fordulnak elő, szerepük azonban nem elhanyagolható a stroke-ot követő kezelésben (Robinson és mtsai, 1995). Az agyérkatasztrófát követő depresszív hangulatzavarra már Kraepelin is (1910) felfigyelt és a PSD okaként egy depresszióra hajlamos premorbid személyiség és a stroke következtében fellépő funkcionális károsodás komplex szerepét emelte ki. Babinski (1914) a jobb agyfélteke károsodása után fellépő "emocionális indifferenciára" hívta fel a figyelmet. Goldstein (1939) az 1930-as években leírt egy, elsősorban baloldali léziót követő "katasztrófareakciót". Ironside (1956) az "affektinkontinenciát" írta le a piramispályák bilaterális sérülésekor. Felmerül a kérdés, hogy más fizikai funkciókárosodást okozó megbetegedés után is gyakoribb-e a depresszív hangulatzavar. Folstein és munkatársai (1977) azt találták, hogy stroke-on átesett betegeknél 4-5-ször gyakrabban alakul ki depresszió, mint hasonló mozgáskárosodással járó ortopédiai betegségben szenvedő betegeknél. Az amerikai stroke adatbázis áttekintésekor Ramusubbu és kollégái (1998) csak a PSD-ben szenvedő betegek 52%-ánál találtak funkcionális károsodást, tehát a PSD kialakulása nem a neurológiai deficit közvetlen következménye.

3.1 A PSD gyakorisága

A stroke-ot követő hangulatzavarok gyakoriságára vonatkozó szakirodalmi adatok a PSD definíciójától, a vizsgált betegcsoporttól, a vizsgálat időpontjától és a vizsgálatban használt tesztektől függően nagyon eltérőek (Hackett és mtsai, 2005; Berg és mtsai, 2009; Robinson és Spalletta, 2010). A legalacsonyabb érték 1,5%-ban (Cushman, 1988), a legmagasabb értéket tartalmazó tanulmány 78,5%-ban (Safro és mtsai, 2019) jelöli meg a stroke-ot követő depresszió előfordulási gyakoriságát. A PSD prevalenciájával foglalkozó vizsgálatokat az *1. táblázat* foglalja össze.

Hackett és munkatársai (2014b) 61 követéses vizsgálat elemzése után a stroke-on átesett betegek 31%-ánál (28-35%) találtak depressziós tüneteket. Hasonló eredményre jutottak Ayerbe és munkatársai (2013a) is: a stroke-ot követő első hónapban a betegek 28%-ánál, 1-6 hónappal az agyérkatasztrófa után 31%-ánál, 6-12 hónappal 33%-ánál, egy évnél hosszabb

követéses vizsgálatokban pedig 25%-ánál volt PSD megfigyelhető. A stroke-ot követő első öt évben a betegek 39-52%-a esik át depresszív hangulatzavaron.

Robinson és Spalletta (2010) is áttekintették a téma akkor több, mint 20 éves irodalmát. A PSD gyakorisága az otthoni ellátásban részesülő betegeknél volt a legalacsonyabb: major depresszió a betegek 14%-ánál, minor depresszió pedig a betegek 9%-ánál volt megfigyelhető. Az akut kórházi ellátásban részesülők, illetve rehabilitációs betegek körében major depresszió 21,6%-ban, minor depresszió pedig 20%-ban fordult elő. A PSD gyakorisága az agyérkatasztrófát követő legalább 3 hónappal (vagy akár évekkel) végzett követéses vizsgálatokban volt a legmagasabb: mind a major mind a minor depressziót a betegek 24%-ánál figyeltek meg.

Vizsgálat	Betegminta	N	Stroke óta eltelt idő	A diagnózis alapja	A vizsgált depressziós szindróma	PSD gyakorisága (%)
Cushman 1988	osztályos betegek	1493	2-6 hét	BNO-9	major depresszió reaktív depresszió	1,5 22,7
Herrmann és mtsai 1998	rehabilitáció (Sunnybrook Stroke Study)	150	3 hónap	MADRS, Zung	depresszív hangulat	27
		136	12 hónap			22
Kotila és mtsai 1998	rehabilitáció követés (Finnstroke Study)	321	3 hónap	BDI	depresszív hangulat	48
		311	12 hónap			47
Schubert és mtsai 1992	rehabilitáció	15	3-6 hét	DSM-III R	major depresszió egyéb depresszió	26 42
Gesztelyi és mtsai 1999	ambuláns betegek	119	2 hétnél több	DSM-IV, BDI, HDRS	major depresszió, depresszív hangulat	26
Kellermann és mtsai 1999	osztályos betegek	82	1 hét	DSM-IV, BDI, HDRS	alkalmazkodási zavar depresszív hangulattal	27
De Ryck és mtsai 2013	osztályos betegek	135	3 hónap	CSD, MADRS	CSD \geq 8	28
El Husseini és mtsai 2012	stroke után követés Avail Study	1450	3 hónap	GHQ-8 Score \geq 10	depresszív hangulat	18
			1 év			16,4
White és mtsai 2014	stroke után	134	<1 hét	HADS	depresszív hangulat	22
Sibolt és mtsai 2013	stroke után	223	3 hónap	MADRS, DSM III-R	depresszív hangulatzavar	37
Zhang és mtsai 2013	iszkémiás stroke után	91	<2 hét	HAMD	depresszív hangulatzavar	27,5
Yang és mtsai 2013	stroke után	75	<2 hét	HAMD \geq 20	depresszív hangulatzavar	16
Rajashekaran és mtsai 2013	stroke után	62	2 hét - 6 hónap	BDI, MADRS, DSM-IV	major depresszió alkalmazkodási zavar	45
						21
Kouwenhoven és mtsai 2013	stroke után	109	<15 nap	BDI-II	depresszív hangulatzavar	27
De Ryck és mtsai 2014	stroke után	125	18 hónap	CSD, MADRS	depresszív hangulatzavar	28
De Man-van Ginkel és mtsai 2013	stroke után	410	6-8 hét	CIDI	major depresszió	14
Srivastava és mtsai 2010	stroke után	51	3 hónap<	HDRS	depresszív hangulatzavar	35
Karaahmet és mtsai 2017	stroke után	93	30-120 nap	BDI	depresszív hangulatzavar	53
Arwert és mtsai 2018	stroke után ambuláns betegek	566	2-5 év	HADS	depresszív hangulatzavar	34
Sarfó és mtsai 2019	stroke után	60	<1 hónap	HDRS	HDRS>7	78,5
			3 hónap			43,6
			6 hónap			41,1
			9 hónap			18,2
Morsund és mtsai 2019	stroke után	324	3 hónap	HADS	HADS \geq 8	9
			12 hónap			12
Schöttke és mtsai 2020	stroke után	174	<24 hét	SCID-I, CSD	depresszív hangulatzavar	32,2

1. táblázat. A PSD gyakorisága különböző vizsgálatokban

3.2. A stroke utáni depresszív zavart befolyásoló tényezők, prediktorok

Számos tanulmány keresett rizikófaktorokat, hajlamosító tényezőket, melyek kapcsolatban állhatnak a PSD megjelenésével és a depresszió súlyosságával. A leggyakrabban vizsgált tényezők a beteg neme, életkora, a stroke után eltelt idő, a funkcionális károsodás mértéke, a lézió típusa, helye, oldalisága és mérete, a szociális támogatottság mértéke, az afázia, a kortikális atrófia, a kognitív deficit súlyossága és depresszió a beteg anamnézisében.

Az egyik leggyakrabban vizsgált és sokat vitatott kérdés a PSD és az agyi károsodás lokalizációja közötti összefüggés. Ugyanazon munkacsoport tagjai a bal frontális pólushoz való közelség, illetve a jobb okcipitális lézió és a depresszió összefüggését egyaránt hangsúlyozták (Robinson és mtsai, 1984; Robinson és Spaletta, 2010). Murakami és munkatársai (2013) az agytörzs, a bal bazális ganglionok és a bal frontális lebeny sérülésekor gyakoribbnak találták a PSD kialakulását. Úgy tűnik, hogy a lokalizáció és a PSD közötti kapcsolat függhet a stroke után eltelt időtől: azok a vizsgálatok, melyek összefüggést találtak a PSD és a stroke lokalizációja között, többnyire a stroke-ot követő szubakut fázisban (legalább 15 nappal, de maximum 6 hónappal a stroke után) készültek (Robinson és mtsai, 2010; Douven és mtsai, 2017; Mederios és mtsai 2020). Mitchell és mtsai (2017) az általuk vizsgált betegcsoportban az afázia és a prestroke depresszió mellett a domináns félteke sérülését is a PSD rizikófaktorának találták. Kevés adatot találunk az irodalomban a lézió típusa (agyvérzés vagy lágyulások infarktusa) és a PSD közötti összefüggésre. Zeng és munkatársai (2021) egy hónappal az agyérkatasztrófa után szignifikánsan gyakrabban találtak depressziós tünetet agyvérzésen átesett betegnél, mint az iszkémiás stroke-ot szenvedett csoportban.

A legtöbb vizsgálat azonban nem talált szignifikáns kapcsolatot a PSD és a károsodott agyi terület oldalisága, antero-posterior elhelyezkedése vagy a lézió típusa között (Kouwenhoven és mtsai, 2013; Zhang és mtsai, 2013; Douven és mtsai, 2017; Sagnier és mtsai, 2019). Robinson és munkatársai (2010) PSD-vel foglalkozó vizsgálatok áttekintő elemzése után úgy találták, hogy a stroke-ot követő első 6 hónapban nincs összefüggés a depresszió súlyossága és a kognitív deficit, az afázia, valamint a funkcionális károsodás mértéke között, viszont a lézió baloldali frontális lebenyhez való közelsége összefüggésben volt a depresszió súlyosságával. A PSD és a kognitív károsodás, illetve a funkcionális működési zavarok között egy reciprok összefüggés figyelhető meg (Robinson és Jorge, 2016).

Protektív tényezőnek tekinthető a beteg által igénybe vett szociális támogatottság mértéke, a depresszió hiánya az anamnézisben és az énhatékonyság (*self efficacy*) (Lewin és mtsai, 2013).

Kutlubaev (2014) 23 vizsgálat (18 374 beteg) elemzésekor a legerősebb összefüggést a post-stroke depresszió és stroke súlyossága, valamint a stroke következtében kialakult funkcionális károsodás mértéke között találta. Valószínű a premorbid depresszió szerepe is a stroke-ot követő hangulatzavar kialakulásában. Ugyanebben az áttekintő vizsgálatban nem volt összefüggés a beteg neme, életkora a lézió helye, típusa és mérete között.

Az eredményeket a pro és kontra közlemények felsorolásával a 2. táblázat foglalja össze.

Vizsgált tényező	Szerepét alátámasztó vizsgálatok	Összefüggést nem találó vizsgálatok
Az agykárosodás helye	<i>Baloldali kortikális és szubkortikális lézió:</i> Rajashekaran 2013 <i>Bal törzsdúc, agytörzs, bal frontális lebeny:</i> Murakami 2013 <i>Jobb okcipitális:</i> Robinson 1984 <i>Temporális lebeny:</i> Yang 2013 <i>Baloldali frontális lebenyhez való közelség:</i> Parikh, 1987; Robinson 2010	Kellermann 1999 Gesztelyi 1999 Carson 2000 Kouwenhoven 2013 Zhang WN 2013 Srivastava 2010 Douven 2017 Sagnier 2019 Douven,2020
Életkor	<i>Fiatalabb életkor</i> El Hussein 2012 <i>Fiatalabb életkor</i> Karaahmet 2017	Sibolt 2013 Kellermann 1999 De Ryck 2013 Kouwenhoven 2013 Yang 2013
Nem	<i>Női nem:</i> Zhang WN 2013, El Hussein 2012, Lee 2020 <i>Férfi nem:</i> Srivastava 2010	Sibolt 2013 Gesztelyi 1999 De Ryck 2013 Kouwenhoven 2013 Yang 2013 Dong, 2020
A stroke súlyossága	Hermann 1998 Ayerbe 2013a De Ryck 2013	De Ryck 2014 Towfighi 2016
A funkcionális károsodás mértéke	White 2014 Zhang WN 2013 El Hussein 2012 De Ryck 2013 Mirolovics 2020	Srivastava 2010 De Ryck 2014 Towfighi 2016
Depresszió az anamnézisben	Ayerbe 2013a de Man-van Ginkel 2013 Towfighi 2016 Mirolovics 2020	De Ryck 2013 De Ryck 2014
Kognitív károsodás	Ayerbe 2013a Lewin 2013 Yang 2013 Robinson 2010 De Ryck 2013 Towfighi 2016	Spalletta 2002 Srivastava 2010
Egyedül élő beteg	Towfighi 2016	De Ryck 2013 Kouwenhoven 2013
Dohányzás	N/A	Sibolt 2013 Yang 2013
Alkohol	N/A	Yang 2013
Kulturális különbségek	Arwert 2018	N/A
Foglalkoztatottság hánya	Mirolovics 2020	N/A
Alacsonyabb iskolai végzettség	Mirolovics 2020	N/A

2. táblázat. A PSD kialakulásával, illetve súlyosságával kapcsolatban vizsgált tényezők összefoglalása.

3.3. A PSD pathomechanizmusa

A post-stroke depresszió pathomechanizmusa - az egyre nagyobb számban megjelenő közlemények ellenére - nem tisztázott (Loubinoux és mtsai, 2012; Medeiros és mtsai, 2020). Elavultnak tekinthető az a nézet, miszerint a PSD az agy sérülésének következményeire, a betegségre adott törvényszerű reakció, mely az állapot javulásával magától megszűnik. Valószínű egy komplex multifaktoriális pathomechanizmus, melyben örökletes tényezők, az agyi keringészavar következtében kialakuló neurobiológiai funkciózavarok mellett a beteg pszichoszociális problémái is szerepet játszanak (Villa és mtsai, 2018; Medeiros és mtsai, 2020).

Az irodalomban több lehetséges neurobiológiai hipotézisre is találunk példát: a monoaminerg elmélet szerint az iszkémiás károsodás következtében csökken a szerotonin és noradrenalin szintézise, mely depressziós tünetek kialakulásához vezethet (Terroni és mtsai, 2011). Több szerző a hipotalamusz-hipofízis-mellékvese tengely és a neuroendokrin rendszerek szerepét hangsúlyozza. A megnövekedett glukokortikoidszint következtében károsodik a neurogenesis és az idegsejtek anyagcseréje, csökken az idegsejtek élettartama, különösen a hippokampuszban (Aström és mtsai, 1993; Spalletta és mtsai, 2006; Murakami és mtsai, 2013; El Husseini és mtsai, 2014; Villa és mtsai 2018). A neuroinflammatorikus válasz elmélete a mikroglia-sejtek, az asztrociták fokozott aktivitásának és a proinflammatorikus citokinek up-regulációjának szerepét hangsúlyozza a PSD kialakulásában (Spalletta és mtsai 2006; Jawaid és mtsai, 2016). Áttekintő vizsgálatukban Chen és munkacsoportja (2020) a stroke akut szakaszában az interleukin-6-ot és a tumornekrózis-faktor- α -t találták a PSD lehetséges biomarkerének. Több vizsgálat is rámutat a Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) és a depresszió közötti kapcsolatra (Noonan és mtsai, 2013; Zhang és Liao, 2020). A BDNF a neuronok által termelt fehérje, mely fontos szerepet játszik a neurogenesisben, a neuronok növekedésében, differenciálódásában, új szinapszisok létrejöttében és protektív szerepe van a korai sejtelhalásban. Li és munkacsoportja (2014) szoros összefüggést talált az agyi iszkémiát követő hipoxia következtében csökkent plazma BDNF koncentráció és a PSD kialakulása között a stroke-ot követő 3 hónapban.

3.4. PSD szerepe a stroke utáni esethalálózásban

Több áttekintő vizsgálat és metaanalízis is arra az eredményre jutott, hogy a PSD növeli a stroke-on átesett betegek esethalálózását, illetve a követéses vizsgálatokban rövidebb volt a depressziós tüneteket mutató betegek túlélési ideje, mint azoké, akiknél nem találtak PSD-t (Ayerbe és mtsai, 2013a; Bartoli és mtsai 2013). A kapcsolat a depressziós tünetek és a stroke-ot követő elhalálózási arány között azonban függ az agyérkatasztrófa után eltelt időtől. Az agyérkatasztrófát követő első 2 évben Bartoli és munkatársai (2013) nem találtak szignifikáns összefüggést a PSD és a stroke-ot követő esethalálózás között. A 2-5 éves és az 5 évnél hosszabb követéses vizsgálatokban azonban a depressziós tünetek és az esethalálózás kapcsolata már szignifikáns volt. A PSD-s betegek rövidebb túlélési idejének egyik lehetséges magyarázata a rosszabb adherencia a kezeléseik során (Dossa és mtsai, 2011). Ezenkívül a depressziós betegek többet dohányoznak, kevesebbet mozognak, egészségtelenebbül táplálkoznak és kevésbé rendszeresen szedik a szükséges gyógyszereket (Strine és mtsai, 2008), mely szintén negatív hatással van a halálózási mutatókra. A depresszió továbbá kapcsolatban áll a cukorbetegség, a magas vérnyomás, neuroendokrin megbetegedések, a trombocita-aggregáció zavarának (Musselmann és mtsai, 1998) és a gyulladáshoz vagy immunológiai betegségek kialakulásával (Shimbo és mtsai, 2005).

3.5. A PSD szűrése és felismerése

A post-stroke depresszió idejében történő felismerése és kezelése döntően befolyásolhatja a beteg rehabilitációját és életminőségét. A Deutsche Gesellschaft für Allgemeinärzte (DEGAM 2012) javasolja a stroke-ot követő első 4 hétben majd stroke utáni 3-6 hónapban a depresszió szűrését. A PSD felismerésére az önbecslő skálák, illetve interjú formájában kitöltendő kérdőívek állnak rendelkezésre. Az agyérkatasztrófát követő depresszió felismerésére megbízhatóan alkalmazhatók a Hamilton Depresszió Becslő Skála (Hamilton Depression Rating Scale, HDRS), a Beck Depresszió Skála (Beck's Depression Inventory, BDI) (Berg és mtsai, 2009), valamint a Montgomery–Åsberg Depresszióértékelő Skála (Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale, MADRS) (Kang és mtsai, 2013). Két újabb, áttekintő tanulmány (Meader és mtsai, 2014; Towfighi és mtsai, 2017) azt találta, hogy a depresszió skálák megbízható eszközök lehetnek a PSD szűrésében és felismerésében, de a különböző vizsgálatokban kapott eredmények nem feltétlenül általánosíthatóak, illetve egyes skálák bonyolultságuk, és időigényes használati módjuk miatt nem optimálisak a mindennapi klinikai

gyakorlatban. Towfighi munkacsoportja leginkább a Depresszió Szűrő Kérdőív (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale-t, CES-D), a Hamilton Depresszió Becslő Skálát és a Kérdőív az Ön egészségi állapotáról (Patient Health Questionnaire 9 kérdéses változatát, PHQ-9) találta a gyakorlatban jól alkalmazható, magas szenzitivitású skáláknak, de további vizsgálatokat javasolnak a szűrés optimális idejének meghatározására.

3.6 A post-stroke depresszió kezelése

Az agyi keringészavart követő depresszió kezelése az érintett betegcsoport sajátosságai miatt (magasabb életkor, komorbid betegségek, lehetséges gyógyszerinterakciók) különös odafigyelést és óvatosságot igényel. Amennyiben a depressziós tünetek súlyosbodnak vagy perzisztálnak a stroke-ot követően, mindenképpen mérlegelendő egy antidepresszáns kezelés elkezdése (NHS, 2011).

Több randomizált, kettős vak kontrollált vizsgálat is hatékonynak találta az antidepresszívumokat a PSD kezelésére, de a klinikai gyakorlatban főleg a kedvezőbb mellékhatásprofilú szerotonin visszavétel gátló (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor, SSRI) készítmények alkalmazása javasolt (Andersen és mtsai, 1994; Wiart és mtsai 2000; Cole és mtsai, 2001; Frühwald és mtsai, 2003; Li és Zhang, 2020). SSRI készítmények mellett kisebb esetszámú vizsgálatokban hatásosnak bizonyult a mirtazapin (Li és Zhang, 2020), a reboxetin (Rampello és mtsai, 2005) és a trazodon is (Raffaele és mtsai, 1996).

A pszichoterápiás lehetőségek közül elősorban a kognitív magatartásterápia vonatkozásában történtek nagyobb betegszámú vizsgálatok, melyek eredményei biztatóak (Kneebone és Dunmore, 2000; Kootker és mtsai, 2012). Lincoln és munkatársa (2003) azonban nem találtak szignifikáns különbséget a betegek hangulatára, a fizikai korlátozottság mértékére és a kezeléssel való elégedettségre vonatkozólag a pszichoterápiás és a kontroll csoport között. Bucur és Papagno (2018) 7 vizsgálat szisztematikus elemzése után azt találták, hogy a transzkraniális mágneses stimuláció (TMS) egy biztonságos alternatíva a PSD kezelésében. Allida és munkatársai (2020) 49 terápiás vizsgálat (gyógyszeres kezelés, pszichoterápia, nem invazív agyi ingerlési módszerek) adatait elemezve arra a következtetésre jutottak, hogy az antidepresszívumok, a pszichoterápiás intervenciók, a nem invazív agyi ingerlési módszerek és ezek kombinációi csak kismértékben javítják az agyérkatasztrófa után fellépő depressziós tüneteket. A beteg kórelőzményében fellelhető agyi vérkeringési zavar nem képezi az elektrokonvulzív kezelés (ECT) ellenjavallatát, alkalmazása azonban csak megfelelő

indikációk és feltételek mellett javasolt. Murray és munkacsoportja (1986) 14 PSD-ben szenvedő beteget kezeltek ECT-val: mindössze egy esetben lépett fel súlyos mellékhatás, 12 betegnél viszont határozott javulás mutatkozott a kezelést követően.

3.7 A post-stroke depresszió megelőzése

A PSD felismerése és kezelés mellett egyre nagyobb figyelmet kap a prevenció lehetősége (Hackett és mtsai, 2008b). Jorge és munkatársai (2003) azt találták, hogy egy 12 hetes antidepresszáns kezelés (fluoxetinnel vagy nortriptilinnel) a stroke után szignifikánsan csökkentette mind depressziós és nem depressziós betegek esethalálását 6 hónappal a stroke után. Bár egy kisebb vizsgálat felvetette a fluoxetin potenciális előnyös hatását a mozgató funkciók fejlesztésére a stroke rehabilitációja során (Chollet és mtsai, 2011), egy nagyobb vizsgálat és a fluoxetin vizsgálatok szisztematikus összefoglaló elemzése ezt a hatást nem tudta megerősíteni (Mead és mtsai, 2020; FOCUS 2019). Zhou és munkatársai (2020) egy metaanalízisben hatásosnak találták a korai szelektív szerotonin visszavétel gátlókkal (SSRI) történő kezelést a PSD prevenciójában. Az SSRI-knek azonban nem volt szignifikáns hatása a motoros funkciókra. Egy multicentrikus, randomizált vizsgálat során a citaloprám szignifikánsan javította a stroke-ot követő rokkantság mértékét és a kardiovaszkuláris esethalálást (Kraglund 2015). Salter és munkatársai (2013) metaanalízisükben arra a következtetésre jutottak, hogy a korai antidepresszáns kezelés a nem depressziós betegeknél csökkentheti a PSD kialakulásának valószínűségét. Mikami és munkacsoportja (2011) a stroke kimenetelét vizsgálta a módosított Rankin skálával (mRS) placebóval, nortriptilinnel és fluoxetinnel kezelt betegeknél. Egy évvel a kezelés megkezdése után szignifikánsan jobb mRS értékek mutatkoztak az antidepresszíval kezelt betegcsoportokban függetlenül attól, hogy a betegnél a vizsgálat valamelyik szakaszában depresszió alakult-e ki vagy sem. Jorge és Robinson (2003) nortriptilinnel, fluoxetinnel vagy placebóval kezeltek stroke-on átesett betegeket. Az antidepresszíval kezelt csoportokban az agyi vérkeringésszavart követő 7-9 évvel szignifikánsan alacsonyabb volt az esethalálzás függetlenül a beteg életkorától, a stroke típusától és a komorbid betegségektől. Watkins és kollégái (2011) azt találták, hogy stroke-on átesett betegeknél motivációs beszélgetések után szignifikánsan ritkábban alakult ki depresszív hangulatzavar és alacsonyabb volt a halálzás, mint a kontrollcsoportban. Yi és munkatársai (2010) áttekintő vizsgálatukban arra következtetésre jutott, hogy a fluoxetin csökkentette a PSD gyakoriságát, segíti a motoros funkciók javulását és pozitív hatása van a beteg napi aktivitására, de nincs hatása a depresszív tünetek súlyosságára.

Végezetül érdekes megemlíteni Robinson és munkatársai (2008) vizsgálatát: 12 hónapig kezeltek 5-10 mg eszitaloprámmal stroke-on átesett betegeket. A kezelt betegcsoportban szignifikánsan ritkábban alakult ki post-stroke depresszió, mint a placebócsoportban. A vizsgálat harmadik betegcsoportja egy évig problémamegoldó pszichoterápiában részesült. Ebben a csoportban nem volt szignifikáns különbség a placebókontrollhoz képest a PSD gyakoriságában. Egy 9 évvel későbbi follow-up vizsgálatban azt találták, hogy a pszichoterápiás csoport betegeinek túlélési ideje szignifikánsan hosszabb volt (Robinson és mtsai 2017).

4. CÉLKITŰZÉSEK

Témaválasztásunk egyik legfontosabb indoka az volt, hogy post-stroke depresszív hangulatváltozásokkal kapcsolatban hazai tartós követéses adatok nem álltak rendelkezésre. A szakirodalomban megjelent, részben ellentmondásos eredményeket mutató vizsgálatok szolgálták alapul a munkánk megtervezéséhez.

Célkitűzéseinket következőképpen fogalmaztuk meg:

1. A post-stroke depresszió előfordulásának felmérése a hazai betegpopulációban az agyérkatasztrófa akut és krónikus szakaszában.
2. A beteg nemének, életkorának, a stroke lokalizációjának, típusának, súlyosságának, a funkcionális károsodás mértékének és a kórelőzményben szereplő depresszió lehetséges szerepének vizsgálata a post-stroke depresszió kialakulásában.
3. A post-stroke depresszió szerepének vizsgálata a stroke-ot követő esethalálozásban a világirodalomban egyedülállóan hosszú (18 éves) követéssel.

5. MÓDSZEREK

5.1. A post-stroke depresszió osztályozása, kritériumai

Mivel a PSD-val kapcsolatos számos ellentmondás oka az eltérő diagnosztikus kritériumok alkalmazása, a stroke utáni hangulatzavarok csoportosítására, diagnosztizálására a World Health Organization (WHO) által kiadott International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD), magyarul Betegségek Nemzetközi Osztályozása (BNO) és az American Psychiatric Association (APA) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM, magyarul Mentális Betegségek Diagnosztikai és Statisztikai Kézikönyve) kritériumait célszerű használni az egységes szemlélet miatt. Mivel a tudományos jellegű pszichiátriai vizsgálatokban a DSM az Amerikai Pszichiátriai Társaság (APA) diagnosztikus rendszere terjedt el, a klinikai gyakorlatban viszont a BNO használatos, így célszerű mindkét diagnosztikus rendszerben elhelyezni a stroke után jelentkező depressziót.

A stroke utáni depresszív hangulatzavarok a DSM-IV (APA, 1994; magyar fordítás 1997) és a DSM-5 (APA, 2013; magyar kiadás 2014) kritériumai szerint a valamilyen általános egészségi állapot következtében kialakuló hangulatzavarok csoportjába sorolandók és a hangulatzavart kiváltó szervi betegség megnevezése is kódolandó az affektív zavar diagnózisával együtt. Két alcsoportja a hangulatzavar depresszív jegyekkel, és a hangulatzavar major depressziós epizóddal. Mivel ezen diagnózisokhoz a depressziós tüneteknek legalább két héten át fenn kell állniuk, így az osztályon az akut betegcsoportban jelentkező depressziós zavarok nem ide, hanem a depresszióval járó alkalmazkodási zavarok közé sorolhatók. A DSM 5-ben az alkalmazkodási zavarok a „Traumával és stresszorzal összefüggő zavarok” kategóriában találhatók (3. táblázat).

293.83 Szervi betegség következtében kialakuló hangulatzavar
a./ depresszív jegyekkel
b./ major depressziós epizóddal
309. Alkalmazkodási zavarok
a./ nyomott hangulattal (309.0)
b./nyomott hangulattal és szorongással (309.28)
c./ érzelmi és életvezetési zavarral (309.4)

3. táblázat A PSD besorolása a DSM-IV és DSM-5 diagnosztikus rendszerben.

A BNO és a DSM rendszerek közeledése következtében a PSD besorolása a BNO-10 rendszerben (BNO, 1995) is hasonló, mint a DSM rendszerben (4. táblázat). A még előkészületben lévő BNO-11-ben (ICD-11, 2019) az alkalmazkodási zavarok bekerültek a „Traumás és disszociatív” zavarok csoportjába és az aldiagnózisok (rövid, illetve elnyújtott depresszív reakcióval) itt már nem szerepelnek. Az organikus affektív zavar helyett a „másodlagos hangulatzavar” (secondary mood syndrome) került bevezetésre az aldiagnózisok átvétele nélkül.

BNO-10
F43.2 Alkalmazkodási zavar
• rövid depresszív reakcióval F43.20
• elnyújtott depresszív reakcióval F43.21
F06.3 Organikus affektív zavar
• depresszív jegyekkel F06.31
• major depresszióval F06.32
BNO-11
6B43 Alkalmazkodási zavar
6E62 Másodlagos hangulatzavar

4. táblázat A PSD besorolása a BNO-10 és BNO-11 rendszerben.

Organikus depresszív irányú hangulatzavar akkor diagnosztizálható, ha:

- A. Tartós hangulatzavar (nyomott hangulat vagy jelentősen csökkent érdeklődés és öröm) jellemzi a klinikai képet
- B. A zavar valamilyen általános egészségi állapot közvetlen következménye
- C. Nem magyarázható jobban más mentális zavarral
- D. A zavar nem kizárólag delírium során észlelhető
- E. A tünetek klinikailag jelentős szenvedést vagy a mindennapi tevékenységek jelentős romlását okozzák

A major depresszív epizód tünetei (legalább 5 vagy több tünet áll fenn legalább 2 hétig és az első két tünetből legalább az egyik mindenképp jelen van) (DSM-IV, 1994; DSM 5, 2013; BNO, 1995):

1. depresszív hangulat, levertség
2. érdeklődés, örömképesség elvesztése
3. jelentősebb súlycsökkenés vagy gyarapodás
4. inszomnia vagy hiperszomnia
5. motoros agitáltság vagy gátoltság
6. fáradtság vagy anergia
7. értéktelenség érzése, inadekvát büntudat vagy önvád
8. csökkent gondolkodási, összpontosítási képesség
9. a halál gondolatával való gyakori foglalkozás, öngyilkossági gondolatok, terv vagy kísérlet

A WHO vizsgálatunk kezdetekor a stroke-ot a következőképpen definiálta: az agyműködés globális vagy fokális zavarával jellemezhető, gyorsan kialakuló tünetegyüttes, melynek nincs más bizonyítható oka, mint az agy vérkeringésében kialakult kóros eltérés (Aho és mtsai; 1980).

5.2. A stroke meghatározása, osztályozása

A stroke gyűjtőnév, mely több a fenti kritériumoknak megfelelő tünetegyüttest/ kórképet foglal magában, az átmeneti tünetekre utaló elnevezések egy részének már csak történelmi jelentősége van, illetve jelentésük az elmúlt évtizedben megváltozott (Easton és mtsai, 2009)

- tranziens iszkémiás attack (TIA), reverzibilis iszkémiás neurológiai deficit (RIND), illetve annak prolongált formája (PRIND)
- iszkémiás agylágyulás (emollitio cerebri)
- roncsoló agyállományi/kamrai vérzés
- szubarachnoidális vérzés (SAV)
- vertebrobasiláris insufficiencia (VBI)

The Stroke Council of American Heart Association/American Stroke Association szakértőcsoportjának átdolgozott definíciója figyelembe veszi mind a klinikai, mind a szövettani kritériumokat és egyaránt használható a klinikai gyakorlatban és a kutatásban is (Sacco és mtsai, 2013). Ez alapján a következő stroke formákat különböztethetjük meg:

- központi idegrendszer infarktusa

- iszkémiás stroke
- tünetmentes („silent“) központi idegrendszeri infarktus
- intracerebrális vérzés
- intracerebrális vérzés okozta gyorsan kialakuló stroke
- tünetmentes („silent“) cerebrális vérzés
- szubarachnoidális vérzés
- szubarachnoidális vérzés okozta gyorsan kialakuló stroke
- cerebrális vénás trombózis okozta stroke
- egyéb stroke, mely a fenti kritériumok egyikének sem felel meg

5.3. Beteg kiválasztás kritériuma és a vizsgálat körülményei

Vizsgálatunkba azokat a betegeket vontuk be, akik 1995. szeptember 19. és 1996. január 17. között akut iszkémiás, vagy vérzéses stroke diagnózissal kerültek felvételre a Debreceni Orvostudományi Egyetem Neurológiai Klinikájára. Átmeneti keringési zavar (TIA), tudatzavar (szomnolencia, szopor, kóma), súlyos afázia és demencia kizáró tényezők voltak. A vizsgálatokat a felvételt követő hetedik (7 ± 2 nap) napon végeztük el. Azok a betegek sem kerültek be a vizsgálatba, akik a tervezett vizsgálati időpont előtt valamilyen okból elhagyták az osztályt, nem kívántak részt venni a vizsgálatban vagy elhaláloztak. A vizsgálatban résztvevő minden beteg tájékoztatást kapott a vizsgálat céljáról és alkalmazott módszerekről és hozzájárulása esetén beleegyező nyilatkozatot írt alá, majd egy pszichiátriai és neurológiai vizsgálaton vett részt.

A vizsgálat az Orvos Világszövetség (WMA) Helsinkii Egyezményének – az embereken végzett kutatások etikai alapelveit összefoglaló kódex – megfelelően készült a DE OEC Tudományos Bizottság Regionális és Intézményi Kutatásetikai Bizottsága engedélyével.

Négy évvel az osztályos kezelés után lakóhelyükön kerestük fel az akut fázisban vizsgált betegeket és beleegyezésük esetén ismét elvégeztük a pszichiátriai és neurológiai vizsgálatokat. A résztvevők fizikai és pszichés állapotát az akut fázisban is használt önbecslő és klinikai becslő skálák segítségével mértük.

A stroke után 18 évvel az egészségügyi dokumentációk alapján követtük tovább a vizsgálatban résztvevők túlélési státuszát.

5.4. Alkalmazott klinikai tesztek és skálák

A vizsgálatban a következő depressziót becsülő skálákat használtuk:

- A Beck Önértékelő skála (Beck's Depression Inventory, BDI): 21 kérdést tartalmazó önbecslő skála a depresszió meglétének és súlyosságának megítélésére, kitöltése 5-10 percet vesz igénybe, széles körben alkalmazható. A kérdések rövidek, könnyen megérthetőek, a beteg 0-3 pont között ítélni meg a tünetei súlyosságát (a magasabb pontszám jelzi a súlyosabb tünetet) (Beck és mtsai, 1961). 10 vagy annál magasabb pontszám depresszió jelenlétére utal. A Beck-féle skálának használatos egy rövidített változata is, mely az eredeti kérdőív 13 kérdését tartalmazza (Beck és Beck, 1972). A kérdések a DSM diagnosztikus kritériumai alapján lettek összeállítva, és a BDI a stroke-on átesett betegeknél is validált (House és mtsai, 1989; Dam és mtsai, 1989).
- A Hamilton-féle depresszió skála, eredeti nevén Hamilton Depression Rating Scale (HDRS): Klinikai depresszióbecslő skála, melyet a beteggel történő beszélgetés során a vizsgáló tölt ki. Több verziója létezik (24, 21 és 17 állítást tartalmazó skála), mi a 24 kérdést tartalmazó tesztet alkalmaztuk. A depressziós tünetek 0-4 pont között értékelhetőek, a magasabb pontszám súlyosabb tünetek jelenlétét jelzi (Hamilton, 1960). Nincs általánosan elfogadott cut-off érték, a HDRS 17-es változatánál a vizsgálatok általában 9 vagy annál magasabb pontszám esetén feltételezik depresszió jelenlétét.

A vizsgálatban alkalmazott, a neurológiai tünetek súlyosságát mérő stroke skálák:

- Orgogozo stroke skála (Orgogozo stroke scale, ORG): Nullától százig terjedő pontszámmal értékeli a neurológiai tüneteket, a 0 érték jelenti a legsúlyosabb állapotot (Orgogozo, 1989).
- Skandináv neurológiai stroke skála (Scandinavian Neurological Stroke scale, SNSS): a neurológiai tünetek meglétének és súlyosságának becslésére szolgáló skála, mely a legsúlyosabb 0 pontszámtól 58-ig terjed (Scandinavian Stroke Study Group, 1985; Bessenyei és mtsai, 2001).

- A stroke-ot követően kialakult neurológiai tünetek súlyosságának összehasonlítására a vizsgálatba bevont és a vizsgálatból kizárt betegcsoport között a Mathew score-t használtuk. 0-100-ig terjedő skálán a kevesebb pont súlyosabb károsodást jelent (Mathew 1972).

A mindennapi funkciók korlátozottságát mérő skála:

- Barthel index (BI): a vizsgált személy önállóságát, korlátozásait a mindennapi életben és az ápolásra szorultság mértékét becsülő skála. A 100-as skálán a 0 érték jelzi a legsúlyosabb állapotot (Mahoney és Barthel, 1965).

5.5. Statisztikai módszerek

A depressziós tünetek súlyosságát leíró statisztikai analízissel értékeltük. A változók normáleloszlását Kolmogorov-Smirnov teszttel ellenőriztük. Az életkor, a Beck-féle skála, a stroke skálák, valamint a mindennapi aktivitás (Barthel index) akut és a 4-éves értékeit Wilcoxon párosított teszttel hasonlítottuk össze, míg a kapcsolatukat Spearman korrelációs teszttel vizsgáltuk. A kezdeti életkor, a stroke és a depressziós tünetek súlyosságát a 4. évben túlélők és az elhunytak között paraméteres t-teszttel (az életkor esetében) és nem-paraméteres Mann-Whitney teszttel (skála értékek) hasonlítottuk össze. Kruskal-Wallis varianciaanalízissel (ANOVA) vizsgáltuk, hogy a lézió helyének volt-e szignifikáns hatása a különböző skála értékekre. A PSD és az esethalálozás kapcsolatának vizsgálatára túlélési görbéket szerkesztettünk Kaplan-Meier módszerrel és a betegcsoportok túlélési görbéinek összehasonlítására log-rank tesztet alkalmaztunk. Az Általános Lineáris Modell (Generalized Linear Model, GLM) többváltozós elemzésben az életkort (az akut stroke idején), a nemet, a stroke súlyosságát (SNSS) és a depresszió mértékét (BDI skála) használtuk bemeneti adatként, hogy a túlélés (években mérve) független prediktív tényezőit meghatározhatjuk. A túlélés (években mérve) független prediktív tényezőinek meghatározására a GLM többváltozós elemzést használtuk. A vizsgált változók az életkor (az akut stroke idején), a beteg neme, a stroke súlyossága (SNSS pontszám) és a depresszió mértéke (BDI pontszám) voltak.

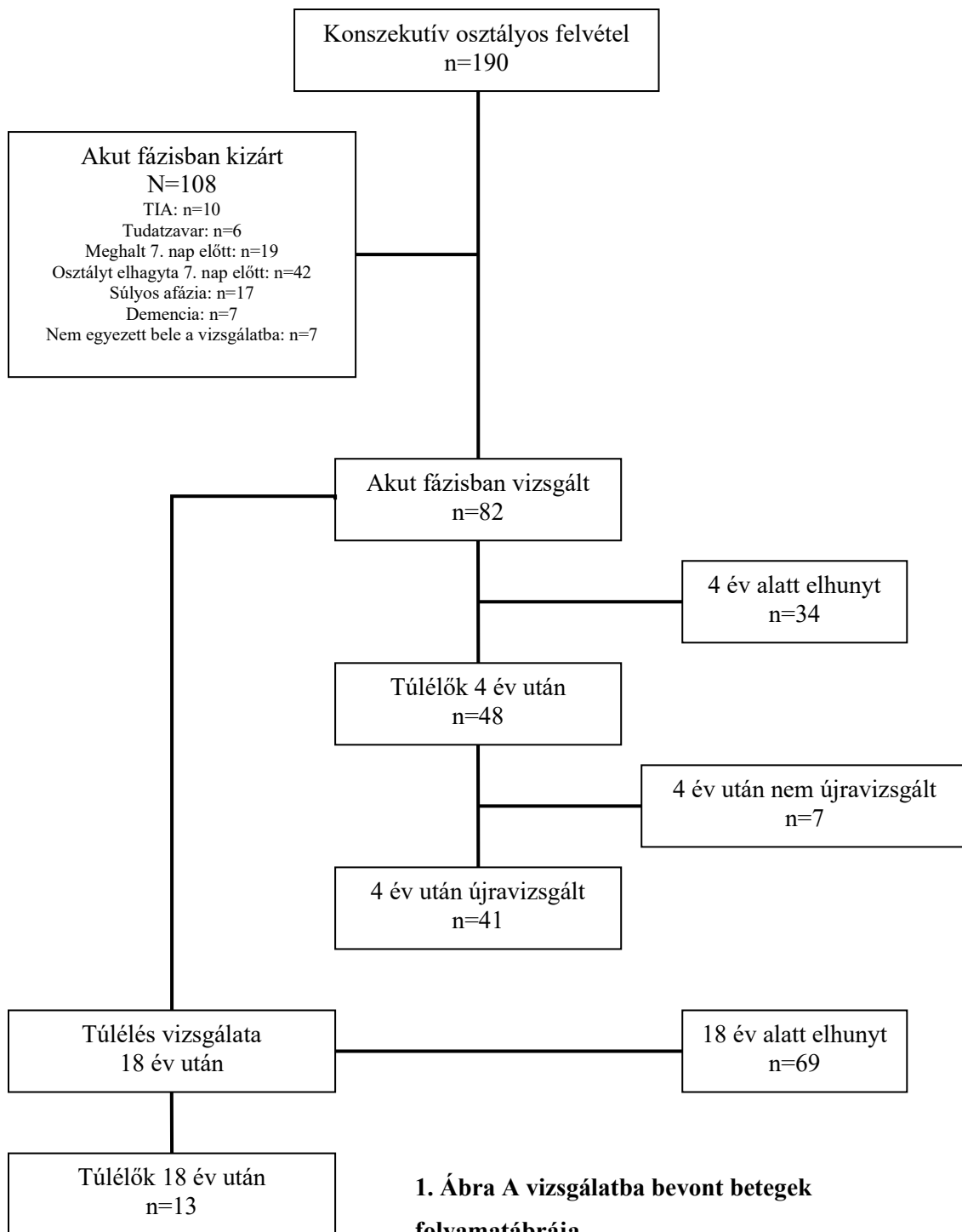
A Statistica for Windows v.11 (StatSoft, Tulsa, USA) szoftvert használtuk a statisztikai elemzéshez. Az értékeket átlag \pm standard deviációban (SD) adjuk meg. A $p < 0,05$ értéket tekintettük statisztikai szignifikancia határának.

6. EREDMÉNYEK

6.1. Az akut szakaszban történt vizsgálat eredményei

6.1.1. A vizsgálati minta jellemzői: demográfiai, klinikai jellemzők

A vizsgálat elrendezését és a lefolyását az 1. ábra mutatja.



1. Ábra A vizsgálatba bevont betegek folyamatábrája

A vizsgálati időszak alatt összesen 190 beteget vettek fel stroke vagy TIA diagnózissal a Debreceni Orvostudományi Egyetem Neurológiai Klinikájára. 19 beteg elhalálozott, 42 beteget pedig vagy hazabocsátottak, vagy más osztályra helyeztek, és emiatt a tervezett vizsgálati nap előtt elhagyták a klinikát. 10 beteget TIA diagnózis, 6 beteget súlyos afázia, 17 beteget tudatzavar, 7-et demencia, további 7 beteget pedig beleegyező nyilatkozat hiánya miatt ki kellett zárunk a vizsgálatból. A 82, vizsgálatba bevont beteg átlagéletkora 65,8 év volt és senkit sem kezeltek a stroke előtt depressziós tünetekkel. 24 beteg egyedül élt a stroke előtt, 41 beteg nem tudott a stroke-ot követő 7±2 napon egyedül járni és 22 betegnek volt afáziája (1. ábra). A betegcsoport legfontosabb jellemzőit az akut fázisban az 5. táblázatban foglaltuk össze. A nők és férfiak paraméterei között nem volt szignifikáns különbség.

Jellemzők	Férfiak	Nők
n	48	34
Kor	64,5 ± 9,4	67,6 ± 16,0
Orgogozo skála	77,8 ± 23,7	73,2 ± 24,3
SNSS	46,6 ± 12,4	43,3 ± 12,7
Barthel Index	70,1 ± 32,8	57,8 ± 34,9
BDI 13	4,6 ± 5,0	4,1 ± 4,2
HDRS 24	5,0 ± 6,9	4,6 ± 6,4

Átlag ± SD

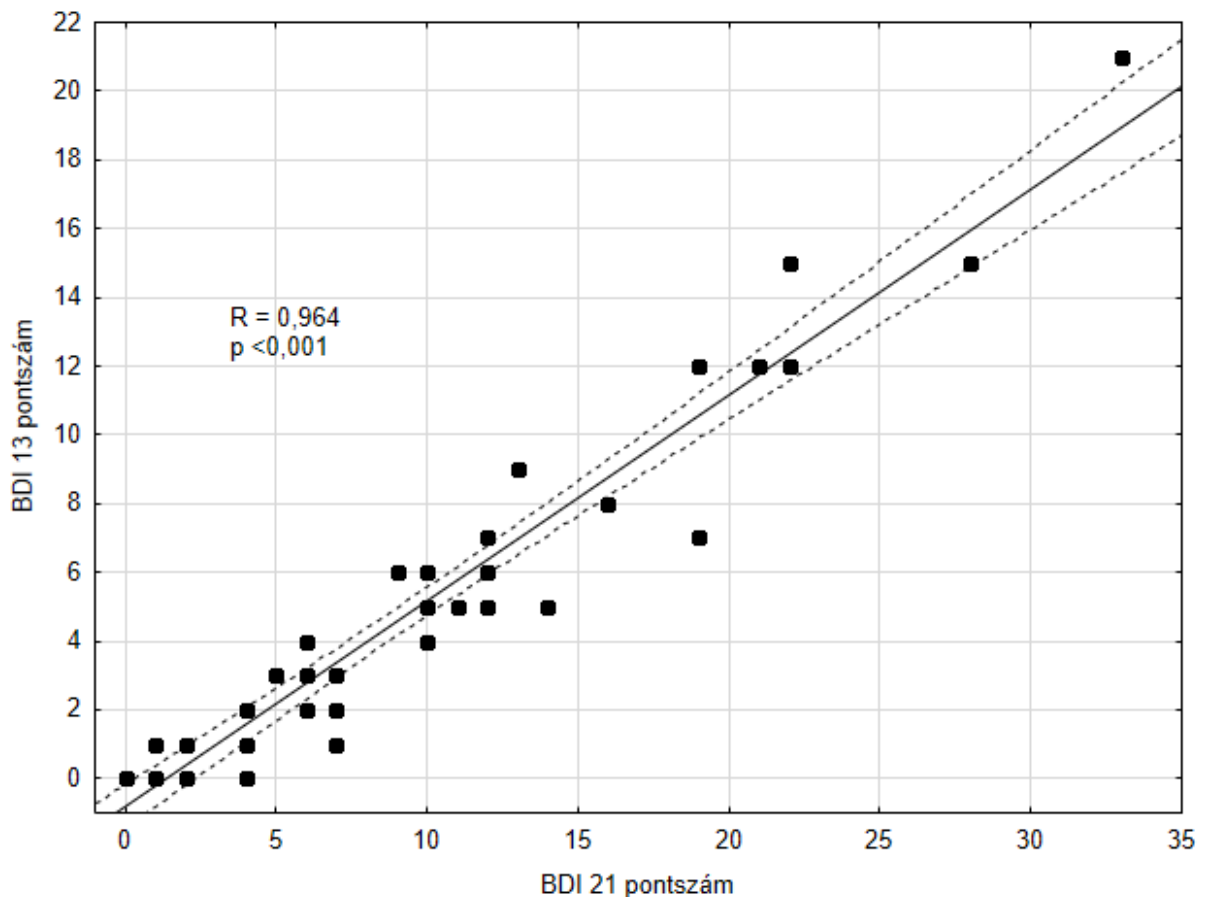
Nem szignifikáns

5. táblázat Betegek mutatói nemek szerint az akut fázisban

A stroke unit adatbázisa segítségével megállapítható volt, hogy a vizsgálatba be nem volt betegek (N=108) átlagosan 4 évvel idősebbek voltak; a stroke tünetei felvételkor nem voltak szignifikánsan súlyosabbak (Mathew scores 65,4±26,1 vs. 70,7±13,9, p=0,09) (Mathew 1972), de a kórházi tartózkodás alatti halálozás szignifikánsan magasabb volt a vizsgálatból kizárt betegeknél (Chi-négyzet teszt p<0,0001).

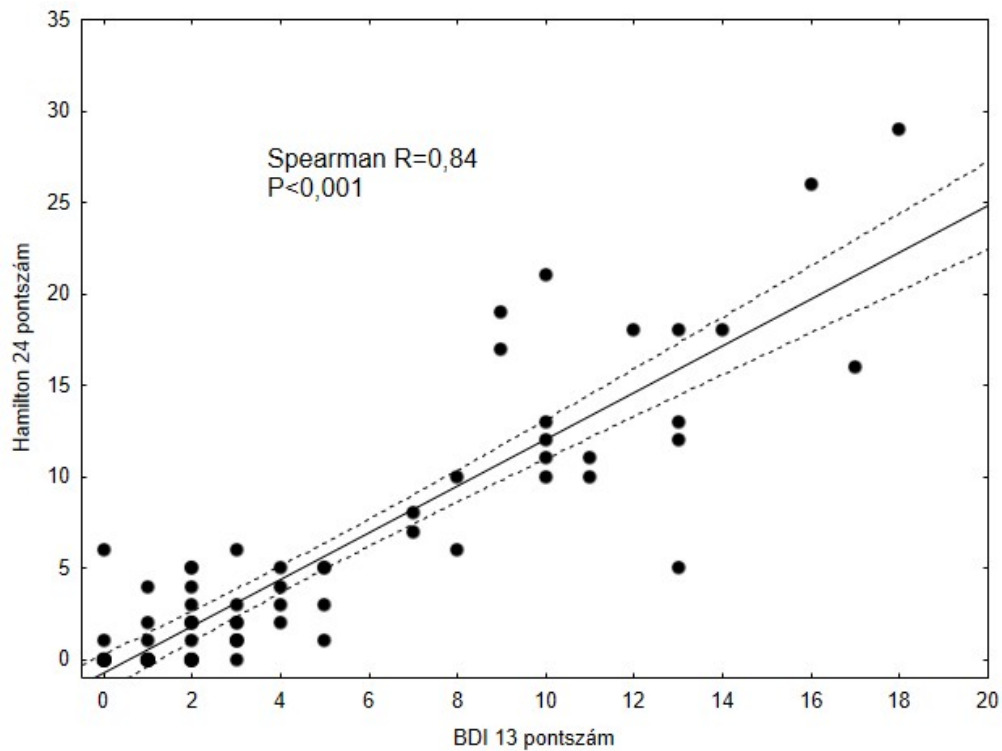
6.1.2. A depressziós tünetek gyakorisága és súlyossága

Az akut vizsgálat során a BDI 13 kérdéses, a követéses vizsgálatnál a 21 kérdéses verzióját töltöttük ki, mely egyben magában foglalja a rövid, 13 pontot tartalmazó változatot is. Jó megfelelést találtunk a BDI 13 és a BDI 21 kérdéses verziója között (2. ábra). Hasonlóan szoros korrelációt találtunk a BDI 13 és a Hamilton 24 skálák értékei között. (3. ábra)

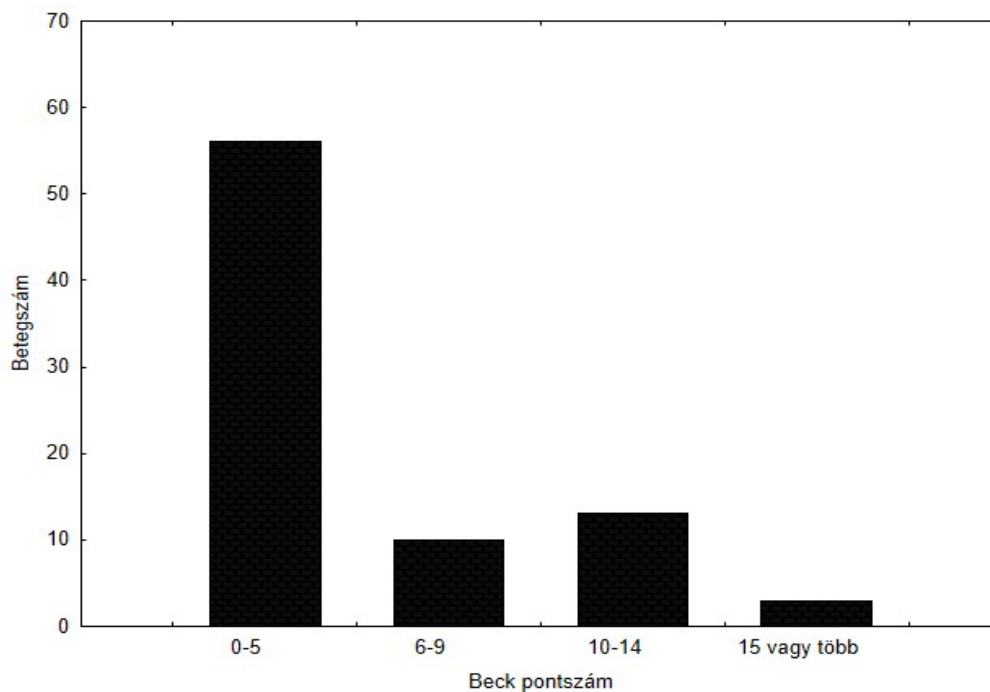


2. ábra A BDI 13 és 21 kérdéses verzió értékeinek korrelációja

Szomatikus betegségeknel a javasolt cut-off érték a BDI 21 kérdéses verziójánál 10 pont (Beck, 1967; Kendall és mtsai, 1987), ami a BDI rövid, 13 kérdéses verziójánál a korreláció alapján 5 pontnak felel meg. 22 betegnél találtunk legalább enyhe depressziós tüneteket a stroke utáni 7±2 napon. A depresszió súlyosságának eloszlását a Beck pontszám alapján az 3. ábra mutatja.



4. **ábra.** A BDI és a Hamilton skála értékének kapcsolata a stroke akut szakaszában. Egy-egy pont egy-egy beteg értékét jelöli. Szaggatott vonal: 95%-os megbízhatósági tartomány.



5. **ábra** A Beck pontszám eloszlása a stroke utáni 7(\pm 2). napon. 0-5 pont: nem depressziós, 6-9 pont: enyhe depressziós tünetek, $10 \leq$ pont_ közepesen-súlyos depressziós tünetek.

Klinikai szempontból azok a betegek tekinthetők közepesen vagy súlyosan depressziósoknak, akiknek legalább 10 pontja volt a BDI-13-as skálán (Stukenberg és mtsai, 1990). Ez a kritérium 16 betegnél teljesült. Három beteg 15 vagy több pontot ért el, ami klinikailag súlyos (major) depressziónak felel meg.

6.1.3. Összefüggés a PSD és a beteg kora, illetve a stroke súlyossága között

Az akut szakaszban a PSD-s betegek korban nem különböztek a nem depressziós betegcsoporttól, viszont súlyosabb neurológiai tüneteik voltak a Skandináv és Orgogozo neurológiai skálák és a Barthel index szerint. Szignifikáns korrelációt találtunk a Beck-féle pontszám és a stroke súlyossága között: a Spearman r érték -0,56 volt a Scandinavian, -0,58 az Orgogozo és -0,54 a Barthel index esetében ($p < 0,001$ minden esetben) (6. táblázat).

Jellemzők	Depressziós tünetekkel	Depressziós tünetek nélkül
n	22	60
kor	66,4 ± 11,0	65,6 ± 13,2
Orgogozo skála	58,6 ± 22,6	82,2 ± 21,2*
SNSS	35,0 ± 12,6	48,9 ± 10,4*
Barthel index	37,5 ± 23,8	75,1 ± 31,7*
BDI 13	11,3 ± 3,1	1,8 ± 1,4*
HDRS 24	14,1 ± 6,2	1,4 ± 1,9*

Átlag+SD.

*szignifikáns különbség a két csoport között

6. táblázat A depressziós tüneteket mutató betegek jellemzői a vizsgálat akut szakaszában.

Az BDI pontok átlaga szignifikánsan magasabb volt azoknál a betegeknél, akik nem tudtak önállóan járni a járóképes betegekéhez képest (6,3±5,1 versus 2,4±3,1, $p < 0,001$) illetve azoknál, akiknek afáziája volt összehasonlítva a nem afáziás betegekkal (7,0±5,8 versus 3,4±3,9, $p < 0,01$). Azoknál a betegeknél, akik egyedül éltek, a Beck-féle pontszám tendenciájában magasabb volt,

szignifikáns különbséget azonban nem sikerült megállapítani ($5,79 \pm 5,50$ versus $3,78 \pm 4,20$, $p=0,075$).

6.1.4. Összefüggés és lézió helye, típusa és a PSD között

Az akut szakaszban vizsgált 82 betegből 79-nél készült computertomográfias (CT) vizsgálat. A betegeket öt csoportba osztottuk a lézió lokalizációja szerint: bal agyfélteke, jobb agyfélteke, multiplex léziók, agytörzs/kisagyi régió és szubarachnoidális vérzés. A 79 betegből 14-nek parenchimás vérzése volt (7 jobbféltekei, 4 balféltekei, 3 kisagyi vérzés). 3 betegnél agyvérzést egyértelműen ki lehetett zárni a CT alapján, viszont nem ábrázolódott iszkémiás lézió sem egyértelműen. Ezeket a betegeket a klinikai tüneteik alapján soroltuk be az öt lehetséges csoport egyikébe. Így a lézió lokalizációja és a depressziós tünetek súlyossága között nem volt szignifikáns összefüggés (7. táblázat). Az agyvérzett betegeknél a BDI átlagosan súlyosabb depressziós tüneteket jelzett (6,4 vs 3,8), de összességében a vérzéses és az agyinfarktusos betegek összehasonlításakor a két csoport között nem volt statisztikailag szignifikáns különbség (Mann-Whitney teszt $p=0,1$). A stroke tünete súlyosságát és a lokalizációt is figyelembe vevő többváltozós teszthez nem volt elég nagy az esetszám.

Lézió helye	N	SNSS	Barthel index	BDI
Bal féleteke	27	43±14	67±34	5,0
Jobb félteke	26	43±14	55±36	4,9±5,2
Agytörzs/kisagy	9	46±14	67±33	2,8±4
Multiplex	13	48±7	71±32	2,8±3,3
SAV	4	56±4	95±7	2,3±1,3

7.táblázat A lézió lokalizációja és a klinikai tünetek az akut fázisban.

6.2. A négyéves követéses vizsgálat eredményei

6.2.1. A vizsgálati minta jellemzői

A stroke-ot követő 4. évben 48 beteg (59%) volt még életben, közülük 41 beteget tudtunk bevonni a követéses vizsgálatba. 7 beteg elköltözött, illetve többszöri megkereséskor sem tartózkodott otthonában vagy nem egyezett bele a vizsgálatba. A 41 betegből 7-nek volt ismételt stroke-ja. Azon betegek, akik a 4-éves követéses vizsgálatnál életben voltak, szignifikánsan fiatalabbak voltak az elhalálozott betegeknél ($63,0 \pm 13,9$ versus $70,0 \pm 9,4$, $p < 0,05$).

6.2.2. Depressziós tünetek előfordulása és súlyossága

4 évvel a stroke után a 41-ből 14 betegnél találtunk depressziós tüneteket, melyek 6 betegnél közepes, vagy súlyos depresszió tüneteinek feleltek meg. Antidepresszív (mianszerin, illetve szertralin) kezelésben azonban csak 3 vizsgált személy részesült.

6.2.3. Összefüggés a PSD és a stroke súlyossága között

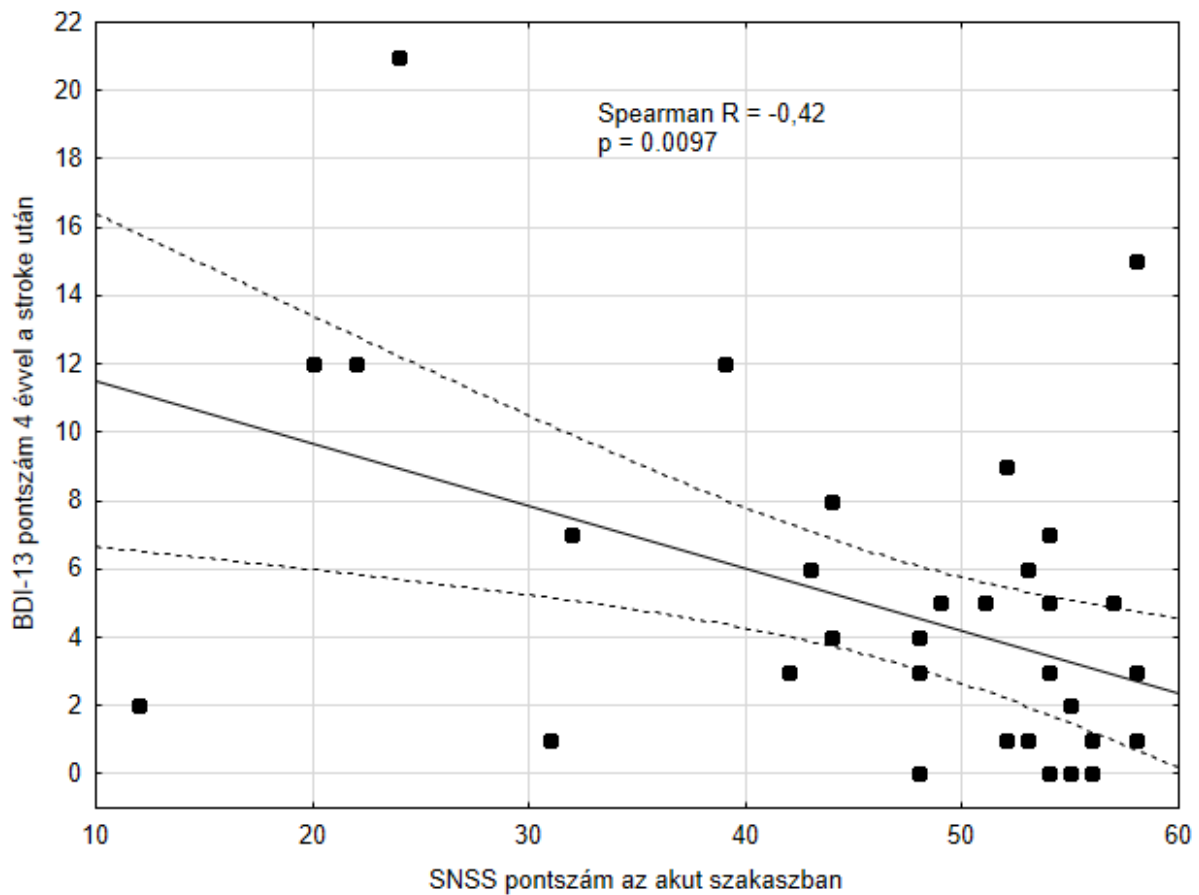
A stroke súlyosságának és depressziós tüneteinek mutatóit a stroke-ot követő 7 ± 2 napon és 4 évvel később a 8. táblázatban foglaltuk össze

	7±2 nappal a stroke után		Eredmények 4 évvel a stroke után (n=41)	p (Wilcoxon matched pairs test)	Spearman r (p)
	Összes beteg (n=82)	A 4. évnél követett betegek értékei az akut szakaszban (n=41)			
Barthel index	65 ± 34	72 ± 33	86 ± 24	0,002	0,55 (<0,001)
BDI-13	4,4 ± 4,7	4,2 ± 4,9	4,5 ± 4,7	0,7	0,47 (0,002)
HDRS	4,8 ± 6,7	5,2 ± 6,7	9,2 ± 7,8	0,004	0,44 (0,009)
ORG	76 ± 24	79 ± 23	87 ± 18	0,002	0,64 (<0,001)
SNSS	45 ± 12	47 ± 12	52 ± 9	<0,001	0,69 (<0,001)

Átlag+SD

8. táblázat A stroke és a depressziós tünetek súlyossága a követett betegeknél akut szakaszban és 4 évvel a stroke után

A négyéves követéses vizsgálat eredményei korreláltak az akut fázisban mért stroke súlyosságával és a depressziós tünetek súlyosságával. Ezenkívül azt találtuk, hogy az akut állapotban súlyosabb neurológiai deficithez súlyosabb depressziós tünetek társultak 4 évvel az agyérkatasztrófa után is (4. ábra).



5. ábra Korreláció a stroke akut fázisú tünete súlyossága és a stroke után 4 évvel a depresszió tüneteinek súlyossága között.

6.3. A 18 éves követés eredményei

A stroke után 18 évvel az egészségügyi dokumentációk alapján követtük tovább a vizsgálatban résztvevők túlélési státuszát. A stroke után 18 évvel 13 beteg volt még életben (13%), 69-en elhaláloztak (1. ábra).

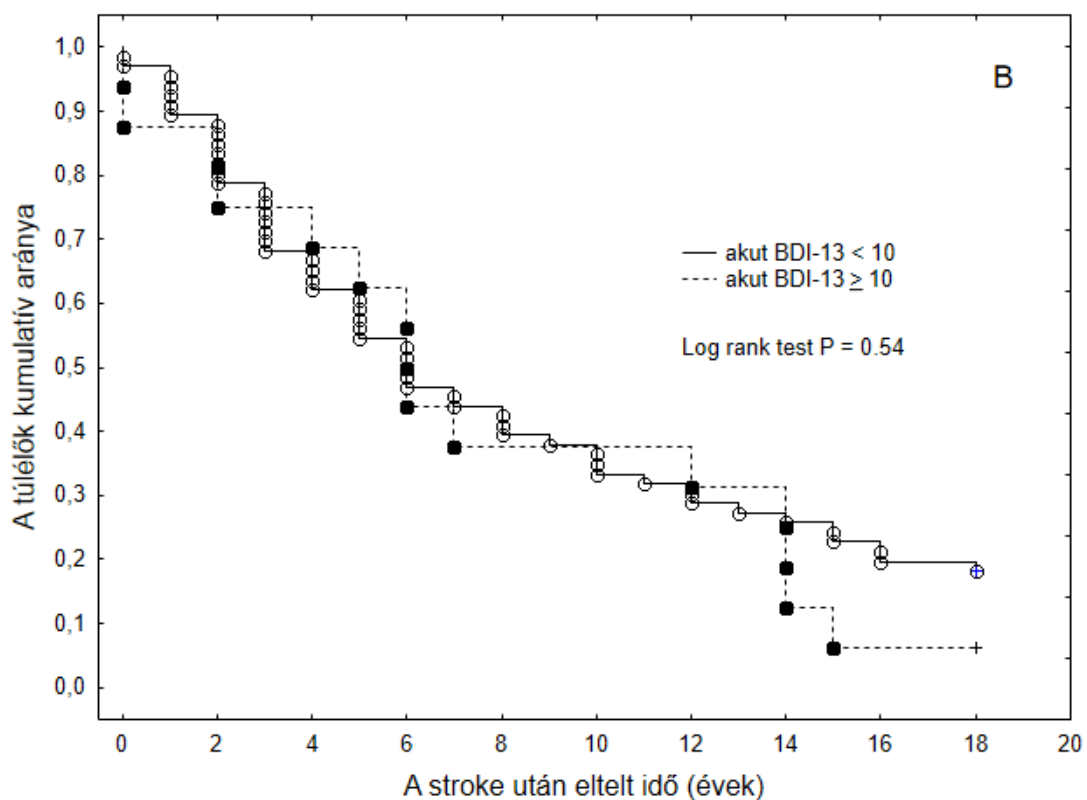
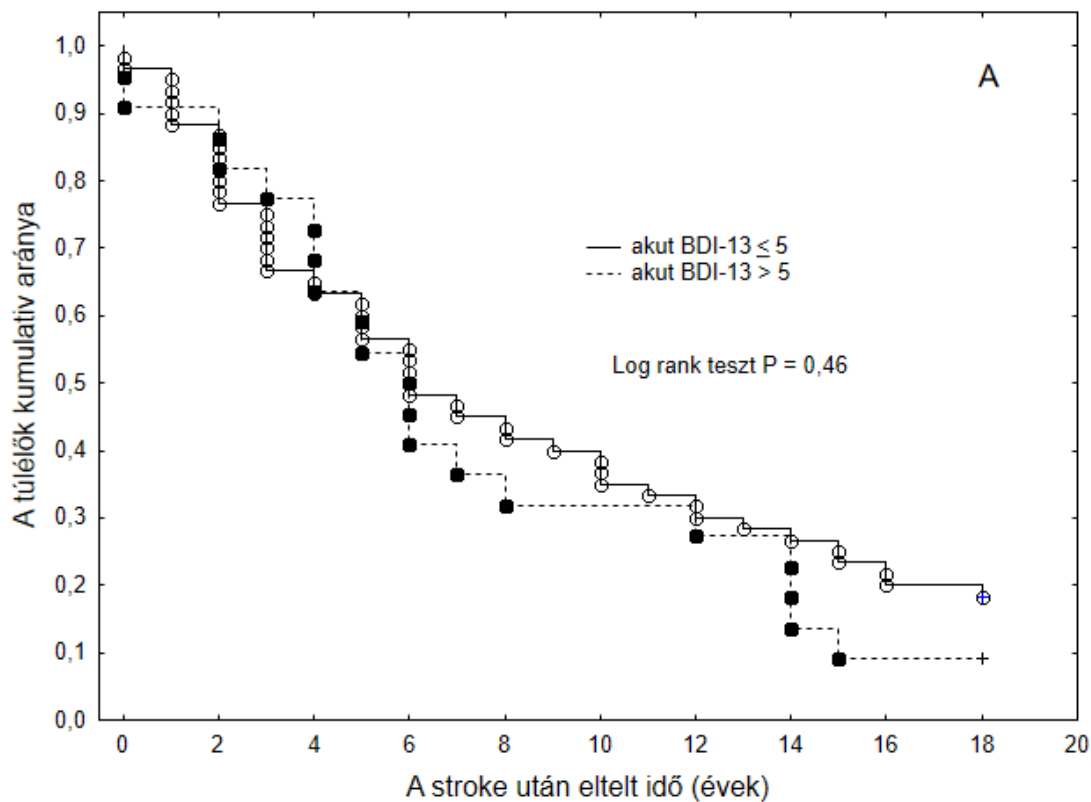
6.3.1. Post-stroke depresszió és az esethalálozás kapcsolata

Azok a betegek, akiknek közepesen súlyos vagy súlyos depressziója (BDI-13 pontszám ≥ 10) volt a négyéves követéses vizsgálat során, rövidebb ideig éltek túl az agyérkatasztrófát a 4-18 éves követési időszakban, mint azok, akiknek a pontszáma a követés 4. évében 10 alatt volt. ($7,2 \pm 1,9$ versus $12,7 \pm 5,1$ év, $p=0.022$). Egyváltozós analízisben, összefüggést találtunk a kor, a stroke súlyossága az akut szakaszban és a depresszió súlyossága a 4 éves követéses vizsgálat során és a stroke utáni túlélési idő között. A túlélési idő és a depressziós tünetek között az akut szakaszban ez az összefüggés nem volt megfigyelhető (9. táblázat).

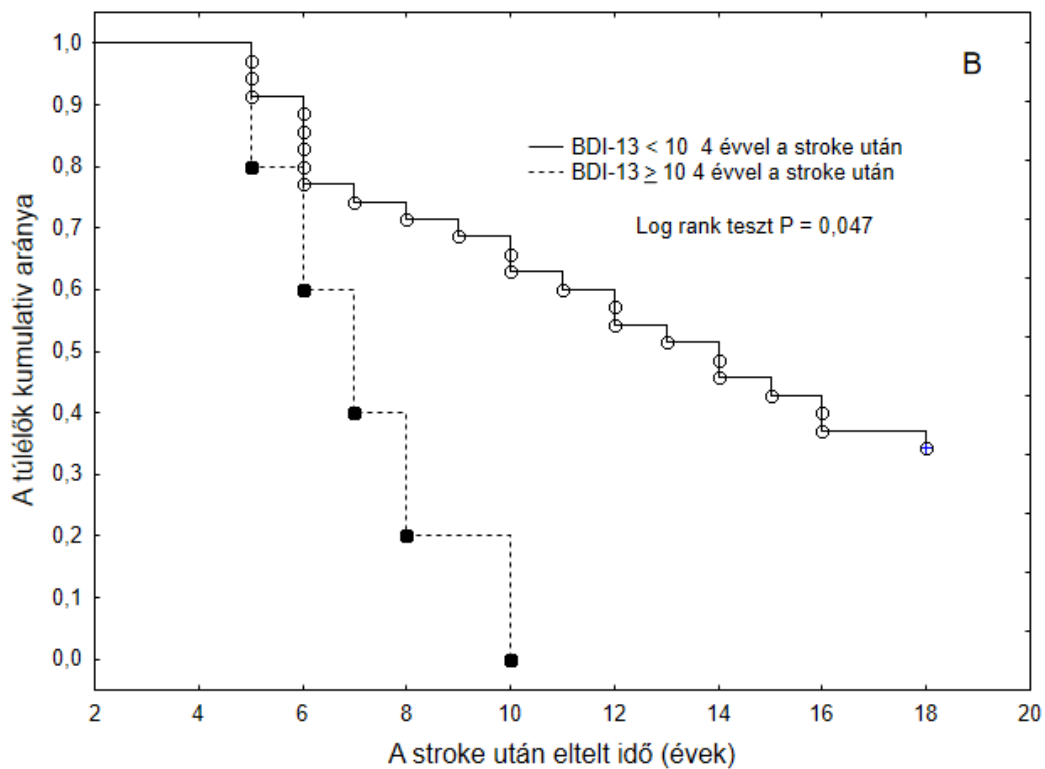
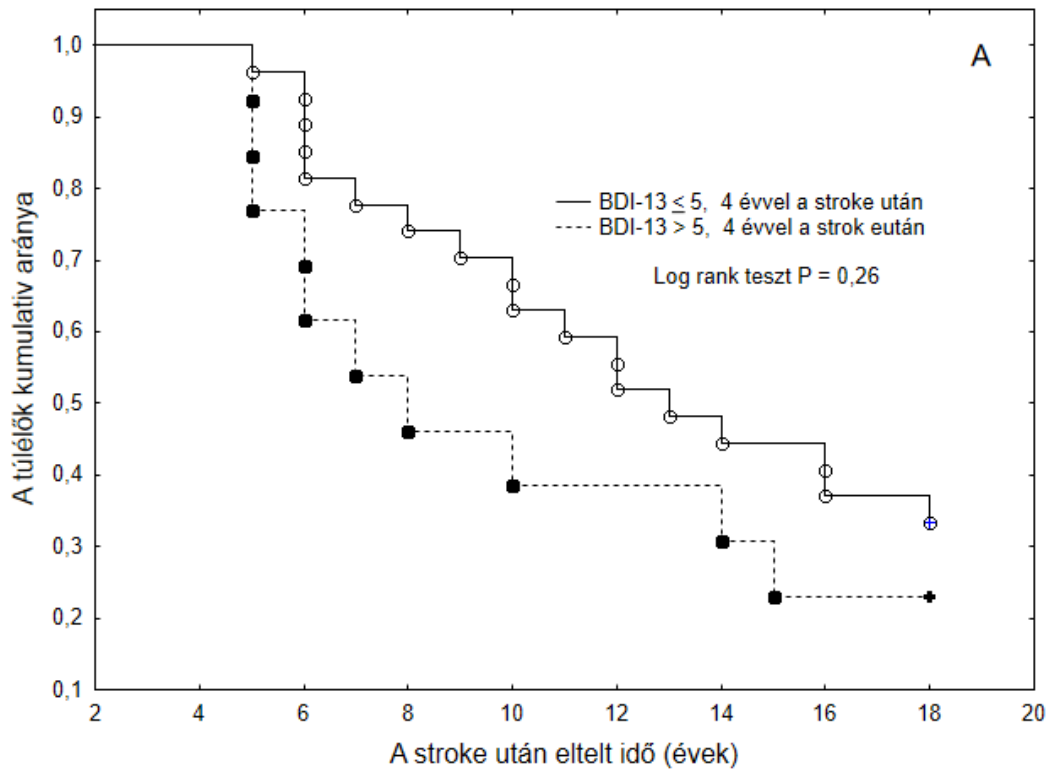
Prediktor	Egyváltozós elemzés (Spearman r (p))	Többváltozós elemzés p
Életkor	-0,35 (0,001)	<0,001
Nem	n/a	0,03
Akut stroke súlyosság (n= 82)		
Barthel Index	0,31 (0,005)	
ORG	0,23 (0,043)	
SNSS	0,26 (0,020)	0,005
Akut depressziós tünetek (n=82)		
BDI-13	-0,02 (0,8)	0,41
HDRS	-0,04 (0,7)	
Stroke súlyossága 4 évvel később (n=41)		
Barthel Index	0,42 (0,007)	
ORG	0,35 (0,025)	
SNSS	0,43 (0,006)	0,059
Depresszív tünetek 4 évvel később(n=41)		
BDI-13	-0,32 (0,04)	0,12
HDRS	-0,33 (0,04)	

9. táblázat A túlélési idő hosszának lehetséges prediktorai

A Kaplan-Meier görbe alapján rövidebb túlélés lenne várható azoknál a betegeknél, akik a stroke akut szakaszában és a 4 éves követéses vizsgálat során is súlyosabb depressziós tüneteket mutattak (5. és 6. ábra). A többváltozós elemzés után azonban csak a kor, a nem (férfi nem) és a stroke súlyossága maradtak független prediktorai a stroke-ot követő túlélési időnek.



6. ábra Kaplan-Meier túlélési görbék a BDI-13 skálán 5-ös (A) és 10-es (B) cut-off értékű betegcsoportokban akut fázisban (n=82)



7. ábra Kaplan-Meier túlélési görbék 4 évvel a stroke után a BDI-13 skálán 5-ös (A) és 10-es (B) cut-off értékű betegcsoportokban

7. MEGBESZÉLÉS

Vizsgálatunk kezdetén (1995) a PSD előfordulási gyakoriságára vonatkozó adatok az irodalomban nagy különbségeket mutattak. Az eredmények nagyban függtek a depresszió és a stroke kritériumaitól, a betegek kiválasztásától, a vizsgálat idejétől és módjától (Hackett és mtsai, 2005). Számos vizsgálat szisztematikus és kritikus elemzése után több munkacsoport is körülbelül 30%-nak találta a PSD előfordulását a stroke utáni első hónapban, 1-6 hónappal és 6-12 hónappal az agyérkatasztrófa után (Hackett és mtsai, 2014b; Ayerbe és mtsai, 2013a). Az egy évnél hosszabb követéses vizsgálatokban a betegek 25%-a, a stroke-ot követő első öt évben pedig 39-52%-a esik át depresszív hangulatzavarra (Ayerbe és mtsai, 2013a).

Az American Psychiatric Association definíciója (DSM) és a Betegségek Nemzetközi Osztályozása (BNO) alapján a PSD a szervi megbetegedés következtében kialakuló hangulatzavarok csoportjába sorolható. A DSM-IV és a DSM-5 kritériumai alapján, amennyiben legalább 2 hétig fennállnak a tünetek, vagy depresszív irányú hangulatzavarról vagy súlyosabb esetben major depresszióról beszélhetünk. Vizsgálatunk akut szakaszában (7±2 nappal az agyérkatasztrófa után) a depressziós tünetek még nem állhattak fenn két hétig, a depresszió kritériumai még nem teljesülnek, így csak „alkalmazkodási zavarról depresszív reakcióval” beszélhetünk. A vizsgálati idő megválasztása és a kizáró tényezők miatt a vizsgálati időszak során felvett összes akut cerebrovaszkuláris betegnek (N=190) 43%-át tudtuk bevonni a vizsgálatba. A betegkiválasztás kritériumait és a vizsgálati módját a vizsgálatunk kezdetekor rendelkezésre álló irodalmi adatok, elsősorban populáció alapú vizsgálatok adatai szerint határoztuk meg. Ezek alapján bevontuk a szubarachnoidális vérzést szenvedett betegeket is vizsgálatunkba. A legújabb tanulmányok általában a SAV-t kizáró kritériumnak tekintik. Nem zártuk ki az enyhe afáziában vagy enyhe kognitív zavarban szenvedő betegeket, mivel a vizsgálatban használt Beck önbecslő skála jól érthető és könnyen megválaszolható, így az eredmények megbízhatóak maradtak. A vizsgálat időpontját azért választottuk így meg, mert egyrészt el akartuk kerülni a kórházi felvételt és a diagnózist követő első napokban fellépő első pszichés reakciót, másrészt a betegek egyre nagyobb számú elbocsátását az első hét után. A vizsgálatba így nem kerültek be azok a betegek, akik enyhe tüneteket mutattak a felvételnél, illetve tüneteik gyorsan javultak, és egy héten belül távoztak az osztályról. Azok a betegek sem kerülhettek be, akik a tervezett vizsgálati idő előtt elhunytak. Meg kell azonban jegyezni, hogy a stroke átlagos súlyossága a vizsgálatba bevont és a vizsgálatból kizárt betegek között a Mathew pontszám alapján nem mutatott szignifikáns különbséget.

A depressziós tünetek mérésére egy önbecslő (Beck depresszió skála) és egy vizsgáló által kitöltendő kérdőívet (Hamilton-féle depresszió skála) használtunk, melyek kombinációja növeli a diagnózis megbízhatóságát. A Beck és a Hamilton skálák eredményei mind az akut, mind a follow-up vizsgálatban jól korreláltak, mely alátámasztja a Beck skála megbízhatóságát a PSD felismerésénél.

Az általunk vizsgált stroke-on átesett betegek 27%-ának voltak depressziós tünetei (Beck-féle pontszám>5) a stroke-ot követő első héten. 4 évvel az agyérkatasztrófa után 41 betegből 14-nél volt depresszív irányú hangulatzavar megállapítható. A Beck skála 13 kérdéses változatánál 10 vagy annál magasabb pontszám közepesen súlyos, illetve súlyos depressziós tünetekre utal. Ez a kritérium az általunk vizsgált betegek 19,5%-ánál teljesült az akut szakaszban és 6 betegnél (N=41) a follow-up vizsgálat során. Ezeknél a betegeknél gyógyszeres vagy pszichoterápiás kezelés (tünetektől, komorbiditástól és a beteg igényétől függően) mindenképpen mérlegelendő.

A PSD kezelésére több antidepresszívum is hatásosnak bizonyult. A klinikai gyakorlatban főleg a kedvezőbb mellékhatásprofilú szerotonin visszavétel gátló készítmények alkalmazása javasolt (Andersen és mtsai, 1994; Wiart és mtsai 2000; Cole és mtsai, 2001; Frühwald és mtsai, 2003; Li és Zhang, 2020). Deng és munkatársai (2018) egy Network Metaanalyse-ban (NMA) 15 antidepresszívumot hasonlítottak össze és a paroxetint találták hatékonyság és mellékhatások szempontjából a legkedvezőbbnek. Meg kell azonban említeni, hogy az SSRI-k közül a paroxetin rendelkezik a legerősebb antikolinerg hatással és gátolja CYP2D6 enzimet, így a lehetséges gyógyszerinterakciókat is fokozottan figyelembe kell venni. A paroxetinen kívül citaloprámm, szertralinn, fluoxetin vagy eszitaloprámm alkalmazása javasolható. Citaloprámm és eszitaloprámm estében figyelni kell a lehetséges EKG elváltozásokra (QTc idő). Amennyiben emelkedett a gasztrointesztinális vagy intracerebrális vérzés rizikója (antikoaguláns kezelés), mirtazapinn, bupropion vagy agomelatin javasolható, de ezekről a gyógyszerekről sajnos még kevés adat áll rendelkezésre a PSD kezelésével kapcsolatban. Mirtazapinn jól alkalmazható azoknál a betegeknél, akiknek alvászavara is van, de gyakran okoz testsúlynövekedést. Bupropion javítja a koncentrációt és aktiváló hatása is erősebb, mint az SSRI készítményeknek, de emeli az epilepsziás roham kockázatát. Agomelatin jól tolerálható és jól kombinálható más gyógyszerekkel, de kisebb hatékonyságú az előbb említett antidepresszívumoknál (Cipriani és mtsai, 2018), így súlyos depresszióban véleményem szerint nem az első választandó szer. Triciklikus antidepresszívumok alkalmazása a PSD kezelésében a kedvezőtlen

mellékhatásprofil miatt kerülendő. A pszichoterápiás lehetőségek közül elősorban a kognitív magatartásterápia eredményei biztatóak.

A depressziós tünetek negatív hatással lehetnek a stroke prognózisára, a stroke utáni halálozási mutatókra. A depressziós betegek adherenciája rosszabb a kezelés során (Dossa és mtsai, 2011) és életmódjuk egészségtelenebb (dohányzás, kevesebb fizikai aktivitás, kedvezőtlen étkezési szokások, rosszabb adherencia a gyógyszeres kezelésben), mely tovább rontja a túlélési mutatókat (Strine és mtsai, 2008). Ezenkívül a depressziós betegeknél gyakrabban figyelhető meg diabetes mellitus, magas vérnyomás, neuroendokrin eltérések (a szimpatikus idegrendszer aktivációja, a hipotalamo-hipofízis-adrenokortikális tengely diszregulációja), a trombocitaaggregáció zavara (Musselman és mtsai, 1998), immunológiai és gyulladásos elváltozások (Shimbo és mtsai, 2005).

Ezek alapján nagyon fontos szerepe van a post-stroke depresszió felismerésének és kezelésének a klinikai gyakorlatban. Minden stroke-on átesett betegnél, a rizikófaktoroktól függetlenül, ajánlott lenne legalább egy önértékelő skála elvégzése az agyérkatasztrófát követő első 4 hétben (pl. az osztályról való elbocsátáskor vagy a rehabilitáció során), a stroke-ot követő 3-6 hónapban, majd egy évvel a stroke után. Az utóbbi két vizsgálat a háziorvosi ellátás vagy a gondozói felülvizsgálat keretében történhet. Vizsgálatunkban a depresszió felismerésére megbízhatónak és gyorsan elvégezhetőnek bizonyult a Beck Depresszió Skála (ennek a rövidített, 13 kérdéses változata is), de idősebb betegeknél a Geriátriai Depressziós Skála is javasolható (Suija és mtsai, 2012). A diagnózis megerősítésre szolgálhat az időigényesebb Hamilton Depresszió Becslő Skála vagy a Montgomery–Asberg Depresszióértékelő Skála.

Az általunk vizsgált betegcsoportban nem volt összefüggés a depressziós tünetek súlyossága, a beteg neme és kora között, ami megfelelnek a szisztematikus áttekintő vizsgálatok eredményeinek (Kutlubaev és mtsai, 2014; Ayerbe és mtsai, 2013a). A vizsgálat akut szakaszában egyedül a depresszió súlyossága és a stroke súlyossága között találtunk összefüggést: azoknak a betegeknél, akiknél depresszív irányú hangulatzavar alakult ki, mindhárom stroke skála pontszáma alapján súlyosabb neurológiai tüneteik voltak. A korreláció a stroke súlyossága és depresszív tünetek megléte között szignifikáns volt. Ugyanez az összefüggés a súlyosabb neurológiai tünetek és a magasabb Beck-féle pontszám között az agyérkatasztrófa után 4 évvel is fennállt. Az irodalomban található adatok alapján is (Hermann és mtsai, 1998; De Ryck és mtsai, 2013) a stroke súlyossága és a funkcionális károsodás (neurológiai és kognitív deficit) mértéke tekinthető PSD legerősebb prédikátorának. Ezen kívül

több vizsgálat is kiemeli a szociális izoláció szerepét és a depresszió elfordulását a beteg anamnézisében, mint lehetséges rizikófaktort.

Az irodalomban több ellentmondásos adatot találunk a lézió lokalizációját illetően. A vizsgálatok túlnyomó része az oldaliságot, illetve a frontális lebenytől való távolságot vette figyelembe a léziók összehasonlításakor. Csak kevés tanulmány foglalkozik a domináns és szubdomináns féltekék szerepével. A legtöbb áttekintő vizsgálat nem talált különbséget a PSD gyakorisága között vérzéses és iszkémiás lézió esetén. Robinson és munkacsoportja (2016) több vizsgáltban is szignifikánsan gyakoribbnak találta depresszió elfordulását bal féltekei károsodás esetén. Narushima és munkatársai (2002) egy metaanalízisben a PSD gyakoriságát magasabbnak találták a bal frontális lebeny és a bal oldali bazális ganglionok sérülésekor a stroke-ot követő első két hónapban.

Úgy tűnik, hogy a lokalizáció és a PSD közötti kapcsolat függhet a stroke után eltelt időtől: azok a vizsgálatok, melyek összefüggést találtak a PSD és a stroke lokalizációja között, többnyire a stroke-ot követő szubakut fázisban (legalább 15 nappal, de maximum 6 hónappal a stroke után) készültek (Douven és mtsai, 2017). Az áttekintő vizsgálatok az agyérkatasztrófa után több, mint 6 hónappal azonban nem találtak kapcsolatot a PSD és a stroke helye, oldalisága között.

A vizsgálatunk az alacsony betegszám miatt ugyan nem tért ki a lézió lokalizációjának részletes elemzésére, de megállapíthattuk, hogy az általunk vizsgált betegcsoportban nem volt szignifikáns összefüggés a lézió oldalisága, illetve helye és a depressziós tünetek előfordulása között. Szintén nem találtunk kapcsolatot a lézió típusa (vérzés, illetve lágyulás) és a PSD kialakulása között. Ez megfelel több korábbi áttekintő tanulmány eredményének, melyek ugyancsak azt találták, hogy a PSD kialakulása nem függ a lézió helyétől vagy típusától (Kutlubajev és Hackett, 2014; Douven és mtsai, 2017; Sagnier és mtsai, 2019).

Nagyon kevés irodalmi adat van a PSD és esethalálozás korrelációjára több, mint 15 évvel a stroke után (Ayerbe és mtsai, 2013b). Saját vizsgálatunkban a túlélési idő legerősebb prediktorainak az életkor, a férfi nem és a stroke súlyossága bizonyultak. Szisztematikus áttekintő vizsgálatok magasabbnak találták az esethalálozást, illetve rövidebbnek a túlélési időt a PSD-s betegeknél (Ayerbe és mtsai, 2013a; Bartoli és mtsai, 2013). Bartoli metaanalízisében rámutat, hogy a stroke-ot követő halálozási mutatók és a PSD közötti kapcsolat függ a stroke után eltelt időtől. Kevesebb mint 2 évvel az agyérkatasztrófa után nem volt szignifikáns összefüggés a PSD és a stroke utáni esethalálozás között. 2-5 évvel a stroke után a kapcsolat

szignifikáns volt, több mint 5 évvel a stroke-ot követően azonban már csak egy tendencia volt megállapítható. Saját eredményeink azt mutatták, hogy a 4 éves követésnél a túlélő betegek szignifikánsan fiatalabbak voltak, a túlélés legerősebb prediktora a beteg életkora a stroke bekövetkeztekor volt. A depresszió súlyossága 4 évvel a stroke után és stroke-ot követő mortalitás között bár összefüggést találtunk, szignifikáns kapcsolat a PSD és a stroke-ot követő túlélési idő között csupán a négyéves követésnél súlyos depressziós tüneteket mutató betegek alcsoportjánál volt. Vizsgálatunkban a stroke után 18 évvel a 82 vizsgálatba bevont betegből csak 13-an voltak életben. Több betegnek volt a stroke után 4 évvel más kísérőbetegsége is (szívinfarktus vagy szívritmuszavar, tumor, cukorbetegség, epilepszia), mely valószínűleg szintén szerepet játszott a magas halálozásban.

A legújabb kutatási terület a PSD megelőzése. Több vizsgálat is az antidepresszáns kezelés és a pszichoterápia pozitív hatásáról számol be a PSD gyakoriságára, a stroke-ot követő esethalálásra, a kognitív funkciókra és a stroke kimenetelére vonatkozóan (Jorge és mtsai, 2003; Zhou és mtsai, 2020; Salter és mtsai, 2013; Mikami és mtsai, 2011; Robinson és mtsai, 2017). Az antidepresszívumok stroke-ot követő preventív hatása azonban még további kutatásokat igényel, így rutinszerű alkalmazásuk jelenleg nem javasolt (Hackett és mtsai, 2008b).

Vizsgálati eredményeink legnagyobb korlátja az alacsony betegszám, azonban a prospektív vizsgálati módszer, a standardizált kérdőívek használata mind a depresszió, mind a stroke tüneteinek és súlyosságának mérésére lényegesen növeli a vizsgálati eredmények megbízhatóságát. További erőssége a vizsgálatunknak a betegcsoport teljeskörű felmérése az eredeti skálákkal 4 év után, és a különösen hosszú utánkövetés, amely során a túlélési adatok szinte minden betegre vonatkozóan rendelkezésre álltak (adathiány <3%). A vizsgálatunk másik limitációja, hogy a betegkiválasztás során több beteget ki kellett zárunk a vizsgálatból: azokat, akiknek súlyos afáziája vagy tudatzavara volt, illetve a tervezett vizsgálat előtt elhaláloztak. Azok betegek sem kerültek be a vizsgálatba, akik gyorsan felépültek és a stroke utáni 7. nap előtt elhagyták a klinikát vagy más intézménybe kerültek át. Bár a legsúlyosabb és a legkevésbé súlyos betegeket nem tudtuk bevonni a vizsgálatba, a vizsgálati minta így homogénebb lett és alkalmasabb volt a hosszútávú követésre. A 4 éves követés során 7 beteget nem tudtunk felkeresni otthonában vagy nem egyezett bele a vizsgálatba. Elképzelhető, hogy ezen betegeknek súlyosabb depressziós tünetei voltak, mint a vizsgált betegcsoportnak.

Megállapíthatjuk, hogy az agyérkatasztrófát gyakran követi depresszív irányú hangulatváltozás, mely számos szempontból negatív hatással van a beteg felépülésére. Ezért

mind a PSD felismerésére, mind kezelésére nagy figyelmet kell fordítani. Legjobb terápiás eredmény az antidepresszívumok és pszichoszocioterápia együttes alkalmazásától várható. További vizsgálatok szükségesek a post-stroke depresszió és a stroke utáni halálozás közötti kapcsolat pontosabb tisztázására, a PSD prediktorainak és rizikófaktorainak, valamint a pathofiziológiai folyamatok azonosítására. A biztató eredmények ellenére a gyógyszeres kezelés és a pszichoterápia preventív szerepe még ellentmondásos, így ezen a területen is további kutatásokra van szükség.

8. ÖSSZEFOGLALÁS

A cerebrovaszkuláris megbetegedéseket gyakran követik pszichiátriai, neuropszichiátriai kórképek, melyek közül a post-stroke depresszió fordul elő az egyik leggyakrabban. A stroke utáni első évben a betegek 30%-ánál alakul ki depresszív hangulatzavar.

1995. szeptember és 1996. január között 190 beteget vettek fel a Debreceni Orvostudományi Egyetem Neurológiai Klinikájára akut cerebrovaszkuláris betegség miatt. 82 beteget tudtunk bevonni az akut, 4 évvel később 41 beteget a követéses vizsgálatba. 18 évvel az akut agyi vérkeringési zavar után 13 beteg volt életben.

Tudományos munkánk legfontosabb eredményei:

Bár vizsgálatunkban a PSD előfordulása valamivel alacsonyabb volt, mint amire az áttekintő tanulmányok alapján számítottunk, eredményeink nem térnek el jelentősen a nemzetközi irodalomban talált adatoktól. A stroke-ot követő 7 ± 2 -ik napon a betegek 27%-ánál találtunk depressziós tüneteket. A vizsgált betegcsoportban az akut szakaszában nem volt összefüggés a depressziós tünetek súlyossága és a beteg neme és kora között. Szintén nem volt szignifikáns összefüggés a lézió oldalisága, illetve helye és a depressziós tünetek előfordulása között. Az akut szakaszban egyedül a depresszió súlyossága és a stroke súlyossága között találtunk szignifikáns összefüggést. A négyéves követés eredményei korreláltak az akut szakaszban mért depressziós tünetek és neurológiai deficitek súlyosságával. Ezenkívül azt találtuk, hogy a stroke következtében kialakult neurológiai tünetek mértéke összefüggésben volt a depressziós tünetek súlyosságával 4 évvel az agyérkatasztrófa után is.

A depressziós tünetek súlyossága sem az akut fázisban, sem pedig a stroke után 4 évvel nem volt független előjelzője a túlélési időnek. Csupán a négyéves követésnél súlyos depressziós tüneteket mutató betegek csoportjánál volt szignifikáns kapcsolat a PSD és a stroke-ot követő túlélési idő között az agyérkatasztrófát követő 4-18 éves követési időszakban. A túlélési idő legerősebb prediktorainak az életkor, a férfi nem és a stroke súlyossága bizonyultak, és csak egy trend mutatkozott a depresszió súlyossága és a stroke-ot követő esethalálozás között.

9. SUMMARY

Cerebrovascular diseases are associated with a high incidence of psychiatric disorders. Depressive illness after stroke has been increasingly studied during the last three decades. Post-stroke depression is estimated to occur in 30% of the patient during the first year after stroke.

During a 4-month period from September 1995 to January 1996, 190 patients with acute ischemic or haemorrhagic stroke were consecutively admitted to the Stroke Unit of the Department of Neurology, Medical School of Debrecen. Of these patients, 82 were eligible to be included in our study within one week after admission and 41 after 4 years in the follow-up investigation. There were 13 survivors at 18 years.

The most important results:

Adjustment disorder with depressed mood was diagnosed in 22 patients (27%) in the acute stage (7 ± 2 days after stroke). In our patient group the severity of post-stroke depression did not depend on age, gender, or lesion location. We found a significant correlation between severity of stroke and depressive symptoms.

At 4 years after stroke, scores on the stroke scales as well as on depression scales correlated with both stroke and depressive scores in the acute phase and we found that more severe strokes were associated with more severe depressive symptoms 4 years after stroke.

The severity of depressive symptoms either in the acute phase or 4 years after stroke is not an independent predictor of the length of survival within the period 4-18 years after stroke. Due to the strong effect of stroke severity, gender (male), and age on survival, there was only a trend towards an association between the severity of depressive symptoms after stroke and case fatality. However, a subgroup of patients with a moderate or severe depression at 4 years had a significantly shorter post-stroke survival.

10. IRODALOMJEGYZÉK

Adams GF, Hurwitz LJ. Mental barriers to recovery from strokes. *Lancet* 1963; 2:533-537.

Aho K, Harmsen P, Hatano S, Marquardsen J, Smirnov VE, Strasser T. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. *Bull World Health Organ* 1980; 58:113–130.

Allida S, Cox KL, Hsieh CF, Lang H, House A, Hackett ML. Pharmacological, psychological, and non-invasive brain stimulation interventions for treating depression after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Jan 28; 1:CD003437.

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.

Andersen G, Vestergaard K, Lauritzen L. Effective treatment of poststroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. *Stroke* 1994; 25:1099-1104.

Arwert HJ, Meesters JJJ, Boiten J, Balk F, Wolterbeek R, Vliet Vlieland TPM. Poststroke Depression: A long-term problem for stroke survivors. *Am J Phys Med Rehabil* 2018; 97:565-571.

Aström M, Olsson T, Asplund K. Different linkage of depression to hypercortisolism early versus late after stroke. A 3-year longitudinal study. *Stroke* 1993; 24:52-57.

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* 2013a; 202:14-21.

Ayerbe L, Ayis S, Crichton S, Wolfe CD, Rudd AG. The Natural History of Depression Up to 15 Years After Stroke: The South London Stroke Register. *Stroke*. 2013b; 44:1105-1110.

Babinski J. Contribution to the study of mental disturbance in organic cerebral hemiplegia (anosognosia). *Rev Neurol (Paris)* 1914; 27:845-848.

Bartoli F, Lillia N, Lax A, Crocamo C, Mantero V, Carrà G, et al. Depression after stroke and risk of mortality: a systematic review and meta-analysis. *Stroke Res Treat* 2013; 2013:862978.

Beck AT. Depression: Causes and Treatment. Philadelphia, University of Pennsylvania Press; 1967: p. 29.

Beck AT, Beck RW. Screening depressed patients in family practice. A rapid technique. *Postgrad Med* 1972; 52:81-85.

Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4:561-571.

- Bereczki D**, Kellermann M, Gál E, Fekete I, Valikovics A, Fülesdi B, Csiba L. Variations of the Beck scale for screening depressive symptoms in acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 1999; 9:24.
- Bereczki D**, Kellermann M. Stroke és depresszió. In: Nagy Z (Szerk): *Vascularis neurológia*. Budapest, B+V Lap- és Könyvkiadó; 2006; pp. 395-403.
- Berg A**, Lönnqvist J, Palomäki H, Kaste M. Assessment of depression after stroke: a comparison of different screening instruments. *Stroke* 2009; 40:523-529.
- Bessenyei M**, Fekete I, Csiba L, Bereczki D. Characteristics of four stroke scales for the detection of changes in clinical signs in the acute phase of stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2001; 10:70-78.
- BNO-10**: A betegségek és az egészséggel kapcsolatos problémák nemzetközi statisztikai osztályozása (10. revízió). Budapest, Népjóléti Minisztérium; 1995.
- Bucur M**, Papagno C. A systematic review of noninvasive brain stimulation for post-stroke depression. *J Affect Disord* 2018; 238:69-78.
- Carson AJ**, Machale S, Allen K, Lawrie SM, Dennis M, House A, Sharpe M. Depression after stroke and lesion location: a systematic review. *Lancet* 2000; 356:122-126.
- Chen Y**, Pu J, Liu Y, Tian L, Chen X, Gui S, Xu S, Song X, Xie P. Pro-inflammatory cytokines are associated with the development of post-stroke depression in the acute stage of stroke: A meta-analysis. *Top Stroke Rehabil* 2020; 21:1-10.
- Chollet F**, Tardy J, Albucher JF, et al. Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2011; 10:123-130.
- Cipriani A**, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2018; 391:1357-1366
- Cole MG**, Elie LM, McCusker J, Bellavance F, Mansour A. Feasibility, and effectiveness of treatments for post-stroke depression in elderly inpatients: systematic review. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2001; 14:37-41.
- Cushman LA**. Secondary neuropsychiatric complications in stroke: implications for acute care. *Arch Phys Med Rehabil* 1988; 69:877-879.
- de Man-van Ginkel JM**, Hafsteinsdóttir TB, Lindeman E, Ettema RG, Grobbee DE, Schuurmans MJ. In-hospital risk prediction for post-stroke depression: development and validation of the Post-stroke Depression Prediction Scale. *Stroke* 2013; 44:2441-2445.
- Dam H**, Pedersen HE, Ahlgren P. Depression among patients with stroke. *Acta Psychiatr Scand* 1989; 80:118-124.

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin, **DEGAM**-Leitlinie Nr. 8: Schlaganfall. Düsseldorf, Omikron Publishing; 2012; pp. 132-133.

De Ryck A, Brouns R, Franssen E, Geurden M, Van Gestel G, Wilssens I et al. A Prospective Study on the Prevalence and Risk Factors of Poststroke Depression. *Cerebrovasc Dis Extra* 2013; 3:1-13.

De Ryck A, Franssen E, Brouns R, Geurden M, Peij D, Mariën P, et al. Psychosocial problems associated with depression at 18 months poststroke. *Int J Geriatr Psychiatry* 2014; 29:144-152.

Dong JY, Zhang YH, Tong J, Qin LQ. Depression and risk of stroke: a meta-analysis of prospective studies. *Stroke* 2017; 48:32-37.

Dong L, Sánchez BN, Skolarus LE, Stulberg E, Morgenstern LB, Lisabeth LD. Sex difference in prevalence of depression after stroke. *Neurology* 2020; 94: e1973-1983.

Dossa A, Glickman ME, Berlowitz D. Association between mental health conditions and rehospitalization, mortality, and functional outcomes in patients with stroke following inpatient rehabilitation. *BMC Health Serv Res* 2011; 11:311

Douven E, Köhler S, Rodriguez MMF, Staals J, Verhey FRJ, Aalten P. Imaging markers of post-stroke depression and apathy: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychol Rev* 2017; 27:202-219.

Douven E, Staals J, Freeze WM, Schievink SH, Hellebrekers DM, Wolz R, Jansen JF, van Oostenbrugge RJ, Verhey FR, Aalten P, Köhler S. Imaging markers associated with the development of post-stroke depression and apathy: Results of the Cognition and Affect after Stroke - a Prospective Evaluation of Risks study. *Eur Stroke J* 2020; 5:78-84.

A **DSM-IV** diagnosztikai kritériumai. Budapest, Animula Kiadó; 1997.

DSM-5 referencia kézikönyv a DSM-5 diagnosztikai kritériumaihoz. Budapest, Oriold és Társai Kiadó; 2014.

Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, et al.; American Heart Association; American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2009; 40:2276-2293.

El Husseini N, Goldstein LB, Peterson ED, Zhao X, Pan W, Olson DM et al. Depression and antidepressant use after stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2012; 43:1609-1616.

- El Husseini N**, Laskowitz DT. The role of neuroendocrine pathways in prognosis after stroke. *Expert Rev Neurother* 2014; 14:217-232.
- Everson SA**, Roberts RE, Goldberg DE, Kaplan GA. Depressive symptoms and increased risk of stroke mortality over a 29-year period. *Arch Intern Med* 1998; 158:1133-1138.
- Feibel JH**, Springer CJ. Depression and failure to resume social activities after stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 1982; 63:276-277.
- Feigin VL**, Norrving B, Mensah GA. Global Burden of Stroke. *Circ Res* 2017; 120:439-448.
- FOCUS Trial Collaboration**. Effects of fluoxetine on functional outcomes after acute stroke (FOCUS): a pragmatic, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet* 2019; 393:265-274.
- Folstein MF**, Maiberger R, Mchugh PR. Mood disorder as a specific complication of stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977; 40:1018-1022.
- Fruehwald S**, Gatterbauer E, Rehak P, Baumhackl U. Early fluoxetin treatment of post-stroke depression-a three-month double-blind placebo-controlled study with an open-label long-term follow up. *J Neurol* 2003; 250:347-351.
- Gesztelyi R**, Fekete I, Kellermann M, Csiba L, Bereczki D. Screening for depressive symptoms among post-stroke outpatients in Eastern Hungary. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1999; 12:194-199.
- Goldstein K**. The organism: A holistic approach to biology derived from pathologic man. New York, American Books; 1939.
- Hackett ML**, Yapa C, Parag V, Anderson CS: Frequency of depression after stroke: a systematic review of observational studies. *Stroke* 2005; 36:1330-1340.
- Hackett ML**, Anderson CS, House A, Halteh C. Interventions for preventing depression after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2008b; 3:CD003689.
- Hackett ML**, Köhler S, O'Brien JT, Mead GE. Neuropsychiatric outcomes of stroke. *Lancet Neurol* 2014a; 13:525-534.
- Hackett ML**, Pickles K. Frequency of depression after stroke: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Stroke* 2014b; 9:1017-1025.
- Hellmann-Regen J**, Piber D, Hinkelman K, Gold SM, Heesen C, Spitzer C, et al. Depressive syndromes in neurological disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2013; 263:123-136.
- Hamilton M**. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23:56–62.
- Herrmann N**, Black SE, Lawrence J, Szekely C, Szalay JP. The Sunnybrook Stroke Study: a prospective study of depressive symptoms and functional outcome. *Stroke* 1998; 29:618-624.
- House A**. Depression after stroke. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987; 294:76-78.

House A, Dennis M, Hawton K, Warlow C. Methods of identifying mood disorders in stroke patient: experience in the Oxfordshire Community Stroke Project. *Age Ageing* 1989; 18:371-379

Husaini B, Levine R, Sharp L, Cain V, Novotny M, Hull P, et al. Depression increases stroke hospitalization cost: an analysis of 17,010 stroke patients in 2008 by race and gender. *Stroke Res Treat* 2013; 2013:846732.

ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (Version: 04/2019) <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>. Elérés: 2020. szeptember 20.

Ironside R. Disorders of laughter due to brain lesions. *Brain* 1956; 79:589-609.

Jawaid A, Krajewska J, Pawliczak F, Kandra V, Schulz PE. A Macro Role for Microglia in Poststroke Depression. *J Am Geriatr Soc* 2016; 64:459-461.

Jonas BS, Mussolino ME. Symptoms of depression as a prospective risk factor for stroke. *Psychosom Med* 2000; 62:463-471.

Jorge RE, Robinson RG, Arndt S, Starkstein S. Mortality and poststroke depression: a placebo-controlled trial of antidepressants. *Am J Psychiatry* 2003; 160:1823-1829.

Kang HJ, Stewart R, Kim JM, Jang JE, Kim SY, Bae KY et al. Comparative validity of depression assessment scales for screening poststroke depression. *J Affect Disord* 2013; 147:186-189.

Karahmet OZ, Gurcay E, Avluk OC, Umay EK, Gundogdu I, Ecerkale O, et al. Poststroke depression: risk factors and potential effects on functional recovery. *Int J Rehabil Res* 2017; 40:71-75.

Kellermann M, Fekete I, Gesztelyi R, Csiba L, Kollár J, Sikula J, Bereczki D. Screening for depressive symptoms in the acute phase of stroke. *Gen Hosp Psychiatry* 1999; 21:116-121.

Kellermann M, Gesztelyi R, Kovács A, Bereczki D. Post-stroke depresszió. Irodalmi áttekintés. *Psychiatria Hungarica* 2001; 16:412-422.

Kellermann M, Berecz R, Bereczki D. Does the severity of depressive symptoms after stroke affect long term survival? An 18-year follow-up. *PLoS One* 2018; 13: e0209157.

Kendall PC, Hollon SD, Beck AT, Hammen CL, Ingram RE. Issues and recommendation regarding use of the Beck Depression Inventory. *Cognitive Ther Res* 1987; 11:151-169.

Kneebone II, Dunmore E. Psychological management of post-stroke depression. *Br J Clin Psychol* 2000; 39:53-65.

Knight RG. Some general population norms for the short form Beck Depression Inventory. *J Clin Psychol* 1984; 40:751-753.

Kotila M, Numminen H, Waltimo O, Kaste M. Depression after stroke. Result of the Finnstroke Study. *Stroke* 1998; 29:368-372.

Kootker JA, Fasotti L, Rasquin SM, van Heugten CM, Geurts ACh. The effectiveness of an augmented cognitive behavioural intervention for post-stroke depression with or without anxiety (PSDA): the Restore4Stroke-PSDA trial. *BMC Neurol* 2012; 12:51.

Kouwenhoven SE, Gay CL, Bakken LN, Lerdal A. Depressive symptoms in acute stroke: a cross-sectional study of their association with sociodemographics and clinical factors. *Neuropsychol Rehabil* 2013; 23:658-677.

Központi Statisztikai Hivatal (KSH),

https://www.ksh.hu/docs/hun/xstadat/xstadat_eves/i_wnh001.html Elérés: 2021.április 11.

Kraepelin E. *Psychiatrie* 8. kiadás, 2. kötet Leipzig, Barth; 1910.

Kraglund KL, Mortensen JK, Grove EL, Johnsen SP, Andersen G. TALOS: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to test the effects of citalopram in patients with acute stroke. *Int J Stroke* 2015; 10:985-987.

Kutlubaev MA, Hackett ML. Part II: predictors of depression after stroke and impact of depression on stroke outcome: an updated systematic review of observational studies. *Int J Stroke* 2014; 9:1026-1036.

Lee EJ, Kim JS, Chang DI, Park JH, Ahn SH, Cha JK, Heo JH, Sohn SI, Lee BC, Kim DE, Kim HY, Kim S, Kwon DY, Kim J, Seo WK, Lee J, Park SW, Koh SH, Kim JY, Choi-Kwon S. Depressive symptoms in stroke patients: Are there sex differences? *Cerebrovasc Dis* 2020; 49:19-25.

Lewin A, Jöbges M, Werheid K. The influence of self-efficacy, pre-stroke depression and perceived social support on self-reported depressive symptoms during stroke rehabilitation. *Neuropsychol Rehabil* 2013; 23:546-562.

Li J, Zhao YD, Zeng JW, Chen XY, Wang RD, Cheng SY. Serum Brain-derived neurotrophic factor levels in post-stroke depression. *J Affect Disord* 2014; 168:373-379.

Li X, Zhang C. Comparative efficacy of nine antidepressants in treating Chinese patients with post-stroke depression: A network meta-analysis. *J Affect Disord* 2020; 266:540-548.

Lincoln NB, Flannaghan T. Cognitive behavioral psychotherapy for depression following stroke: a randomized controlled trial. *Stroke* 2003; 34:111-115.

Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 121:948-954.

Loubinoux I, Kronenberg G, Endres M, Schumann-Bard P, Freret T, Filipkowski RK, et al. post-stroke depression: mechanisms, translation and therapy. *J Cell Mol Med* 2012; 16:1961-1969.

- Mahoney FI**, Barthel DW. Functional evaluation: The Barthel index. *Md State Med J* 1965; 2:61-65.
- Mathew NT**, Rivera VM, Meyer JS, Charney JZ, Hartmann A. Double-blind evaluation of glycerol therapy in acute cerebral infarction. *Lancet* 1972; 7791:1327-1329.
- Mead GE**, Legg L, Tilney R, Hsieh CF, Wu S, Lundström E, et al. Fluoxetine for stroke recovery: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Stroke* 2020; 15:365-376.
- Meader N**, Moe-Byrne T, Llewellyn A, Mitchell AJ. Screening for poststroke major depression: a meta-analysis of diagnostic validity studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85:198-206.
- Medeiros GC**, Roy D, Kontos N, Beach SR. Post-stroke depression: A 2020 updated review. *Gen Hosp Psychiatry* 2020; 66:70-80.
- Mikami K**, Jorge RE, Adams HP Jr, Davis PH, Leira EC, Jang M et al. Effect of antidepressants on the course of disability following stroke. *Am J Geriatr Psychiatry* 2011; 19:1007-1015.
- Mirolovics A**, Bokor M, Dobi B, Zsuga J, Bereczki D. Socioeconomic factors predicting depression differ in the acute stage and at 1 year after ischemic stroke or TIA. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2020; 29:105241
- Mitchell AJ**, Sheth B, Gill J, Yadegarfar M, Stubbs B, Yadegarfar M et al. Prevalence and predictors of post-stroke mood disorders: A meta-analysis and meta-regression of depression, anxiety and adjustment disorder. *Gen Hosp Psychiatry* 2017; 47:48-60.
- Morsund ÅH**, Ellekjaer H, Gramstad A, Reiestad MT, Midgard R, Sando SB, Jonsbu E, Naess H. The development of cognitive and emotional impairment after a minor stroke: A longitudinal study. *Acta Neurol Scand* 2019; 140:281-289.
- Murakami T**, Hama S, Yamashita H, Onoda K, Kobayashi M, Kanazawa J, et al. Neuroanatomic pathways associated with poststroke affective and apathetic depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2013; 21:840-847.
- Murray GB**, Shea V, Conn DK. Electroconvulsive therapy for post-stroke depression. *J Clin Psychiatry* 1986; 47:258-60.
- Musselman DL**, Evans DL, Nemeroff CB. The relationship of depression to cardiovascular disease: epidemiology, biology, and treatment. *Arch Gen Psychiatry*. 1998; 55:580-592.
- Narushima K**, Kosier JT, Robinson RG. Preventing poststroke depression: a 12-week double-blind randomized treatment trial and 21-month follow-up. *J Nerv Ment Dis* 2002; 190:296-303.
- NHS Improvement** – Stroke. Psychological care after stroke. 2011. https://www.nice.org.uk/media/default/sharedlearning/531_strokepsychologicalsupportfinal.pdf, Elérés: 2020. szeptember 20.

Noonan K, Carey LM, Crewther SG. Meta-analyses indicate associations between neuroendocrine activation, deactivation in neurotrophic and neuroimaging markers in depression after stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013; 22: e124-135.

Orgogozo JM. Evaluation of treatments in ischemic-stroke patients. In: Amery WK, ed. *Clinical Trial Methodology in Stroke*. London. Balliere Tindall; 1989. pp. 35-53.

Padberg I, Hotter B, Liebenau A, Knispel P, Lehnerer S, Heel S, et al. Unmet need for social and emotional support and lack of recalled screening is associated with depression in the long-term course after stroke. *Risk Manag Health Policy* 2020; 13:285-293.

Pan A, Sun Q, Okereke OI, Rexrode KM, Hu FB. Depression and risk of stroke morbidity and mortality: a meta-analysis and systematic review. *JAMA* 2011; 306:1241-1249.

Parikh RM, Lipsey JR, Robinson RG, Price TR. Two-year longitudinal study of post-stroke mood disorders: dynamic changes in correlates of depression at one and two years. *Stroke* 1987; 18:579-584.

Primeau F. Post-stroke depression: a critical review of the literature. *Can J Psychiatry* 1988; 33:757-765.

Raffaele R, Rampello L, Vecchio I, Tornali C, Malaguarnera M. Trazodone therapy of the post-stroke depression. *Arch Gerontol Geriatr* 1996; 22:217–220.

Rajashekaran P, Pai K, Thunga R, Unnikrishnan B. Post-stroke depression and lesion location: A hospital based cross-sectional study. *Indian J Psychiatry* 2013; 55:343-348.

Ramasubbu R, Robinson RG, Flint AJ, Kosier T, Price TR. Functional impairment associated with acute poststroke depression: The Stroke Data Bank Study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998; 10:26-33.

Rampello L, Alvano A, Chiechio S, Raffaele R, Vecchio I, Malaguarnera M. An evaluation of efficacy and safety of reboxetine in elderly patients affected by “retarded” post-stroke depression. A random, placebo-controlled study. *Arch Gerontol Geriatr* 2005; 40:275–285.

Rasmussen A, Lunde M, Poulsen DL, Sørensen K, Qvitzau S, Bech P. A double-blind, placebo-controlled study of sertraline in the prevention of depression in stroke patients. *Psychosomatics*. 2003; 44:216-221.

Razmara A, Valle N, Markovic D, Sanossian N, Ovbiagele B, Dutta T, et al. Depression is associated with a higher risk of death among stroke survivors. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2017; 26:2870-2879.

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.

Robinson RG, Lipsey JR, Rao K, Price TR. Two-year longitudinal study of post-stroke mood disorders: comparison of acute-onset with delayed-onset depression. *Am J Psychiatry* 1986; 143:1238-1244.

Robinson RG, Carvalho ML, Paradiso S. Post-stroke psychiatric problems. Diagnosis, pathophysiology and drug treatment options. *CNS Drugs* 1995; 3:436-447.

Robinson RG, Jorge RE, Moser DJ, Acion L, Solodkin A, Small SL, et al. Escitalopram and problem-solving therapy for prevention of poststroke depression: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299:2391-2400.

Robinson RG, Spaletta G. Poststroke depression: A review. *Can J Psychiatry* 2010; 55:341-349.

Robinson RG, Jorge RE. Post-stroke depression: A review. *Am J Psychiatry* 2016; 173, 221-231.

Robinson RG, Jorge RE, Long J. Prevention of poststroke mortality using problem-solving therapy or escitalopram. *Am J Geriatr Psychiatry* 2017; 25:512-519.

Sacco RL, Kasner SE, JP Broderick, LR Caplan, JJ Connors, A Culebras, et al. American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44:2064-2089.

Sagnier S, Munsch F, Bigourdan A, Debruxelles S, Poli M, Renou P, et al. The influence of stroke location on cognitive and mood impairment. A voxel-based lesion-symptom mapping study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2019; 28:1236-1242.

Salter KL, Foley NC, Zhu L, Jutai JW, Teasell RW. Prevention of poststroke depression: does prophylactic pharmacotherapy work? *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013; 22:1243-1251.

Sarfo FS, Agbenorku M, Adamu S, Obese V, Berchie P, Ovbiagele B; PINGS Study investigators. The dynamics of poststroke depression among Ghanaians. *J Neurol Sci* 2019; 405:116410.

Scandinavian Stroke Study Group. Multicenter trial of hemodilution in ischemic stroke--background and study protocol. *Stroke* 1985; 16:885-890.

Schöttke H, Gerke L, Düsing R, Möllmann A. Post-stroke depression and functional impairments - A 3-year prospective study. *Compr Psychiatry*. 2020; 99:152171.

Schulte-Altendorneburg M, Bereczki D. Poststroke depresszió. *Orv Hetil* 2014; 155:1335-1343.

Schubert DS, Taylor C, Lee S, Mentari A, Tamaklo W. Detection of depression in the stroke patient. *Psychosomatics* 1992; 33:290-294.

Shimbo D, Chaplin W, Crossman D, Haas D, Davidson KW. Role of depression and inflammation in incident coronary heart disease events. *Am J Cardiol* 2005; 96:1016-1021.

Shinar D, Gross CR, Price TR, Banko M, Bolduc PL, Robinson RG. Screening for depression in stroke patients: the reliability and validity of the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale. *Stroke* 1986; 17:241-245.

Sibolt G, Curtze S, Melkas S, Pohjasvaara T, Kaste M, Karhunen PJ, et al. Post-stroke depression and depression-executive dysfunction syndrome are associated with recurrence of ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2013; 36:336-343.

Sinyor D, Amato P, Kaloupek DG, Becker R, Goldenberg M, Coopersmith H. Post-stroke depression: relationships to functional impairment, coping strategies, and rehabilitation outcome. *Stroke* 1986; 17:1102-1107.

Spalletta G, Bossù P, Ciaramella A, Bria P, Caltagirone C, Robinson RG. The etiology of poststroke depression: a review of the literature and a new hypothesis involving inflammatory cytokines. *Mol Psychiatry* 2006; 11:984-991.

Srivastava A, Taly AB, Gupta A, Murali T. Post-stroke depression: prevalence and relationship with disability in chronic stroke survivors. *Ann Indian Acad Neurol* 2010; 13:123-127.

Strine TW, Mokdad AH, Dube SR, Balluz LS, Gonzalez O, Berry JT, et al. The association of depression and anxiety with obesity and unhealthy behaviors among community-dwelling US adults. *Gen Hosp Psychiatry* 2008; 30:127-137.

Stukenberg W, Dura JR, Kiecolt-Glaser JK. Depression screening scale validation in an elderly, community-dwelling population. *Psychological Assessment: A Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1990; 2:134-138.

Terroni L, Amaro E, Iosifescu DV, Tinone G, Sato JR, Leite CC, et al. Stroke lesion in cortical neural circuits and post-stroke incidence of major depressive episode: a 4-month prospective study. *World J Biol Psychiatry* 2011; 12:539-548.

Towfighi A, Ovbiagele B, El Husseini N, Hackett ML, Jorge RE, Kissela BM, Mitchell PH, et al. American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Poststroke depression: A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2017; 48: e30-e43.

Villa RF, Ferrari F, Moretti A. Post-stroke depression: Mechanisms and pharmacological treatment. *Pharmacol Ther* 2018; 184:131-144.

Watkins CL, Wathan JV, Leathley MJ, Auton MF, Deans CF, Dickinson HA et al. The 12-month effects of early motivational interviewing after acute stroke: a randomized controlled trial. *Stroke* 2011; 42:1956-1961.

Wiaart L, Petit H, Joseph PA, Mazaux JM, Barat M. Fluoxetine in early poststroke depression: a double-blind placebo controlled study. *Stroke* 2000; 31:1829-1832.

Whyte EM, Mulsant BH. Post stroke depression: epidemiology, pathophysiology, and biological treatment. *Biol Psychiatry* 2002; 52:253-264.

White JH, Attia J, Sturm J, Carter G, Magin P. Predictors of depression and anxiety in community dwelling stroke survivors: a cohort study. *Disabil Rehabil* 2014; 36:1975-1982.

WHO, Depression – key facts. World Health Organisation. 2020. [18https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression). Elérés: 2020. szeptember 20.

Yang SR, Hua P, Shang XY, Hu R, Mo XE, Pan XP. Predictors of early post ischemic stroke apathy and depression: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry* 2013; 13:164.

Yi ZM, Liu F, Zhai SD. Fluoxetine for the prophylaxis of poststroke depression in patients with stroke: a meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2010; 64:1310-1317.

Zeng YY, Cheng HR, Cheng L, Huang G, Chen YB, Tang WJ, et al. Comparison of poststroke depression between acute ischemic and hemorrhagic stroke patients. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2021; 36:493-499.

Zhang E, Liao P. Brain-derived neurotrophic factor and post-stroke depression. *J Neurosci Res* 2020; 98:537-548.

Zhang WN, Pan YH, Wang XY, Zhao Y. A prospective study of the incidence and correlated factors of post-stroke depression in China. *PLoS One* 2013; 8:e78981

Zhou S, Liu S, Liu X, Zhuang W. Selective serotonin reuptake inhibitors for functional independence and depression prevention in early stage of post-stroke: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99:e19062.

11. SAJÁT KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE



**DEBRECENI
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/288/2020.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

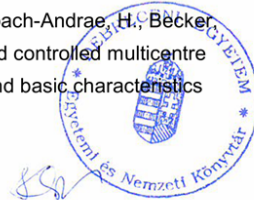
Jelölt: Kellermann Mónika
Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola
MTMT azonosító: 10070204

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Kellermann, M.**, Berecz, R., Bereczki, D.: Does the severity of depressive symptoms after stroke affect long-term survival? An 18-year follow-up.
PLoS One. 13 (12), 1-11, 2018.
DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209157>
IF: 2.776
2. **Kellermann, M.**, Fekete, I., Gesztelyi, R., Csiba, L., Kollár, J., Sikula, J., Bereczki, D.: Screening for depressive symptoms in the acute phase of stroke.
Gen. Hosp. Psych. 21 (2), 116-121, 1999.
DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0163-8343\(98\)00067-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0163-8343(98)00067-X)
IF: 1.4

További közlemények

3. **Kellermann, M.**, Bereczki, D.: Post-stroke depression.
Orv. hetil. 155 (34), 1335-1343, 2014.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2014.29968>
4. Jans, T., Graf, E., Jacob, C., Zwanzger, U., Groß, L. S., Matthies, S., Perlov, E., Hennighausen, K., Jung, M., Rösler, M., **Kellermann, M.**, Gontard, A. v., Hänig, S., Sobanski, E., Alm, B., Poustka, L., Bliznak, L., Colla, M., Gentschow, L., Burghardt, R., Salbach-Andrae, H., Becke, K., Holtmann, M., Freitag, C., Warnke, A., Philipsen, A.: A randomized controlled multicentre trial on the treatment for ADHD in mothers and children: enrolment and basic characteristics of the study sample.
Atten Defic Hyperact Disord. 5 (1), 29-40, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12402-012-0092-4>





5. Bereczki, D., **Kellermann, M.**: Stroke és depressio.
In: Vascularis Neurológia. Szerk.: Nagy Zoltán, B+V Lap- és Könyvkiadó Kft., Solymár, 395-403, 2006.
6. Berecz, R., LLerena, A., Rubia, A. d. I., Gómez, J., **Kellermann, M.**, Dorado, P., Degrell, I.:
Relationship between risperidone and 9-hydroxy-risperidone plasma concentrations and CYP2D6 enzyme activity in psychiatric patients.
Pharmacopsychiatry. 35 (6), 231-234, 2002.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-2002-36389>
IF: 1.844
7. Schulte-Altdorneburg, G., Droste, D. W., Felszeghy, S. B., **Kellermann, M.**, Popa, V., Hegedűs, K., Hegedűs, C., Schmid, M., Módis, L., Ringelstein, E. B., Csiba, L.: Accuracy of in vivo carotid B-mode ultrasound compared with pathological analysis: intima-media thickening, lumen diameter, and cross-sectional area.
Stroke. 32 (7), 1520-1524, 2001.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.32.7.1520>
IF: 5.33
8. **Kellermann, M.**, Gesztelyi, R., Kovács, A., Bereczki, D.: Post-stroke depresszió: irodalmi áttekintés.
Psychiatr Hung. 16 (4), 412-422, 2001.
9. Berecz, R., Glaub, T., **Kellermann, M.**, Rubia, A. d. I., LLerena, A., Degrell, I.: Clozapine withdrawal symptoms after change to sertindole in a schizophrenic patient.
Pharmacopsychiatry. 33 (1), 42-44, 2000.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-2000-7963>
IF: 2.681
10. Schulte-Altdorneburg, G., Droste, D. W., Popa, V., Wohlgemuth, W. A., **Kellermann, M.**, Nabavi, D. G., Csiba, L., Ringelstein, E. B.: Visualization of the basilar artery by transcranial color-coded duplex sonography: comparison with postmortem results.
Stroke. 31 (5), 1123-1127, 2000.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.31.5.1123>
IF: 6.008
11. Gesztelyi, R., Fekete, I., **Kellermann, M.**, Csiba, L., Bereczki, D.: Screening for depressive symptoms among post-stroke outpatients in eastern Hungary.
J. Geriatr. Psychiatry Neurol. 12 (4), 194-199, 1999.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/089198879901200405>
IF: 0.881





12. Nagy, E., Berecz, R., **Kellermann, M.**, Degrell, I., Nagy, E. T., Dinya, Z.: The measurement of haloperidol and reduced haloperidol in plasma of psychiatric patients and their relationship to the administered.
1, 151-159, 1998.
IF: 3.059
13. Berecz, R., Nagy, E., **Kellermann, M.**, Degrell, I.: The measurement of the plasma levels of risperidone and its metabolite 9-hydroxyrisperidone in psychiatric patients.
Adv. Chrom. Electrop. 1, 19-23, 1998.
IF: 3.059

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 27,038

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
4,176**

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2020.10.14.



12. TÁRGYSZAVAK

Kulcsszavak: post-stroke depresszió, gyakoriság, prediktorok, esethalálozás, hosszútávú követés

Keywords: post-stroke depression, case-frequency, predictors, case-fatality, long-term follow up

13. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönetemet fejezem ki témavezetőmnek, Prof. Bereczki Dánielnek, aki hallgató korom óta támogatja tudományos munkámat és mindvégig kitartóan biztatott és segített a PhD dolgozat megírásában. Köszönöm Dr. Berecz Rolandnak a segítségét, aki társszerzőként és szervezőként is nagyban hozzájárult a PhD dolgozat létrejöttéhez. Ezen felül szeretném köszönetemet kifejezni Prof. Csiba Lászlónak, a Neurológiai Klinika volt igazgatójának, Dr. Fekete Istvánnak, a Stroke Unit volt vezetőjének, és Prof. Kollár Józsefnek, a Radiológia Klinika volt igazgatójának. Végül köszönöm mindazoknak a munkáját, akik közvetlenül, vagy közvetve részt vettek a vizsgálat lebonyolításában, az értekezés végső formába öntésében.

14. FÜGGELÉK