

Tomasz Sobów

Leczenie „depresji poudarowej”

The treatment of „poststroke depression”

Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych
Katedra Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Streszczenie

Koncepcja „depresji poudarowej” budzi poważne kontrowersje, jako że jej odrębność biologiczna ani psychologiczna nie została nigdy w sposób jednoznaczny potwierdzona. Badania wskazują jedynie na pewne związki (między innymi wieku i płci chorych oraz lokalizacji udaru) z charakterystyką obrazu klinicznego depresji; wydaje się, że rozsądne jest rozumienie udaru jako czynnika patoplastycznego raczej niż sprawczego, jak sugerowałby termin „depresja poudarowa”. Uważa się, że leczenie depresji jest istotne dla skuteczności rehabilitacji, choć najnowsze badania wskazują raczej na wpływ na funkcjonowanie chorych niż na wyniki rehabilitacji (zwłaszcza ruchowej) *per se*.

Nie opracowano dotąd żadnego leczenia „depresji poudarowej”, które miałyby charakter standardu a liczba przeprowadzonych badań klinicznych jest niewielka. Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (zwłaszcza nortryptylina) okazały się być skuteczne, choć, podobnie jak w leczeniu innych postaci depresji obciążone większą liczbą działań niepożądanych niż nowsze leki. W randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach oceniano jako skuteczne stosowanie citalopramu, trazodonu i reboksetyny. Z wyników jednego badania wynika, że depresja z dominującym lękiem może być wskazaniem do zastosowania leku z grupy SSRI (np. citalopramu), podczas gdy depresja z wycofaniem reaguje lepiej na leczenie reboksetyną. Interwencje psychologiczne nie były dotąd w sposób systematyczny oceniane. Badacze sugerują możliwość stosowania terapii behawioralno-poznawczej; inne interwencje (program edukacyjny, terapia w oddziale dziennym, specyficzne leczenie afazji) nie wpływały na ryzyko wystąpienia ani przebieg depresji po udarze. Ostatnio pojawiły się sugestie stosowania farmakologicznej prewencji depresji u chorych z przebyłym udarem; dane z kilku badań klinicznych są jednak mało zachęcające.

Summary

The concept of poststroke depression as a nosological entity, despite decades of research, remains controversial. Neither its biological nor psychopathological specificity has never been unambiguously confirmed. Although some correlates between clinical characteristics of poststroke depression and some patient-related (age and gender) and stroke-related (localization) variables have been proposed, it seems reasonable to treat stroke as a pathoplastic than a causative factor. Effective treatment of poststroke depression affects the outcomes of rehabilitation, in particular patients functional abilities and activities of daily living.

No standard or generally recommended treatments exist for poststroke depression and well-designed clinical studies are sparse. Nortriptyline has been proved to be effective, though its use (the same is true for other tricyclics) is limited by side effects. Citalopram, trazodone and reboxetine have also been evaluated in controlled trials and evaluated as helpful. The results of one study

suggest that citalopram might be of choice when depression is accompanied by significant anxiety while reboxetine when apathy and withdrawal are prevailing.

Psychological interventions have not been so far systematically evaluated, still behavioral-cognitive therapy is often indicated.

A small number of pharmacological prevention of poststroke depression trials have been conducted showing conflicting and rather discouraging results.

Słowa kluczowe: depresja, udar, farmakoterapia, psychoterapia, prewencja
Key words: depression, stroke, pharmacotherapy, psychotherapy, prevention

Powszechnie uważa się, że wystąpienie depresji u pacjenta z przebyłym udarem mózgu (w dalszej części artykułu dla uproszczenia będę posługiwać się skrótowym określeniem „depresja poudarowa”, pomimo supozycji, że termin ten implikuje związki patogenetyczne, co do których istnieją poważne wątpliwości) jest poważnym powikłaniem wpływającym na efektywność rehabilitacji, jakość życia chorych a także stan zdrowia ich opiekunów (4, 27, 40). Istnieją także badania wskazujące na fakt, że depresja wpływa na śmiertelność w grupie chorych z udarem a także podwyższa ryzyko wystąpienia kolejnych incydentów sercowo-naczyniowych (14, 21). Dotyczyć to może zresztą nie tylko jawnej klinicznie depresji spełniającej kryteria dla epizodu ale nawet wystąpienia pojedynczych objawów depresyjnych (14). Pomimo tych faktów depresja poudarowa w warunkach rutynowej opieki jest rozpoznawana relatywnie rzadko a nawet jeśli taka diagnoza jest postawiona, pacjenci często nie otrzymują leczenia. Brak leczenia w tym wypadku wynika nie tylko z braku odpowiednich kompetencji ale przede wszystkim z nieistnienia specyficznych przewodników terapeutycznych w omawianej grupie pacjentów.

Celem tej pracy jest krytyczna ocena istniejącego piśmiennictwa dotyczącego postępowania w depresji poudarowej i próba sformułowania rekomendacji klinicznych.

Rozpowszechnienie depresji poudarowej

Uważa się, że jakakolwiek forma depresji występuje u około ¼ chorych w ciągu pierwszego roku od udaru a pierwszych kilka miesięcy po udarze jest uważane za okres największego zagrożenia. Wyniki niedawno opublikowanego systematycznego przeglądu badań wskazują, że problem rozpowszechnienia depresji w tej grupie pacjentów, pomimo relatywnie licznych badań, jest daleki od jednoznacznego rozstrzygnięcia (12). Raportowana prevalencja zaburzeń depresyjnych po udarze mózgu waha się od 1% do 55% i zależy od takich czynników jak kryteria diagnostyczne (wyższe wskaźniki wtedy, gdy stosowano kwestionariusze samooceny takie jak kwestionariusz depresji Becka lub skale do oceny depresji takie jak MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, skala oceny depresji), skala samooceny depresji Zunga czy skala GDS (Geriatric Depression Scale, geriatryczna skala oceny depresji); niższe wskaźniki gdy wymagano spełniania

kryteriów diagnostycznych dla depresji lub innego zaburzenia afektywnego według DSM) i ocenianej populacji chorych (wyższe wskaźniki w populacjach klinicznych, np. u chorych przebywających na oddziałach neurologicznych lub rehabilitacyjnych a także w placówkach opiekuńczych; niższe u chorych żyjących w społeczności). W jedynym opublikowanym dotąd badaniu na populacji polskich pacjentów, których badano za pomocą skali samooceny depresji Zunga (punkt odcięcia >50 punktów) sześciomiesięczny wskaźnik prevalencji depresji w populacji szpitalnej (N = 72) oceniono na 46% (95 przedział ufności 34–57%) (15). Co ciekawe, z metaanalizy wynika ponadto, że depresja poudarowa jest zaburzeniem przewlekłym; wskaźniki prevalencji nie różnią się istotnie w grupach chorych ocenianych po 1, 6 i 12 miesiącach od wystąpienia udaru. To znalezisko sugeruje, że interpretowanie depresji poudarowej wyłącznie w kategoriach psychologicznej reakcji na ciężką chorobę somatyczną jest prawdopodobnie znacznym uproszczeniem (12).

Patogeneza depresji poudarowej: implikacje terapeutyczne

Najwięcej badań zmierzających do ustalenia związków między wystąpieniem udaru a depresją dotyczyło wpływu lokalizacji udaru. Klasyczne badania Robinsona wskazywały na zmiany neurotransmisji noradrenergicznej u zwierząt doświadczalnych z uszkodzeniem prawostronnym i brak takich zaburzeń przy uszkodzeniach lewostronnych (35). W badaniach nad chorymi z depresją poudarową z użyciem technik neuroobrazowania wskazywano wielokrotnie na jej związki z uszkodzeniami lewostronnymi (zwłaszcza lewej okolicy czołowej) (36, 41). Wskazywano także na znaczenie uszkodzeń jąder podstawy (42) lub jąder podstawy i kory czołowej (22). Późniejsze badania często jednak nie potwierdzały jednoznacznie związku między lokalizacją udaru a ryzykiem wystąpienia depresji, co próbowano tłumaczyć dynamicznymi zmianami w przebiegu rehabilitacji i leczenia udaru (5, 39). Problem pozostaje nierozwiązany; wprawdzie metaanaliza badań oceniających związek lokalizacji udaru z depresją nie wykazała jednoznacznie jego istnienia (7), jednak jej autorom zarzucano niewzięcie pod uwagę takich istotnych czynników jak wywiad dotyczący występowania zaburzeń psychicznych, uraz mózgu czy istnienie zmian podkorowych, o których wiadomo, że mogą wpływać na ocenianą zależność (44).

Podobnie niejasne są zaburzenia neurotransmisji w depresji poudarowej. Postulowano zaburzenia przekaźnictwa dopaminowego, serotoninowego i noradrenergicznego a także ich patoplastyczny wpływ na obraz kliniczny depresji (30). Proponuje się także wpływ zaburzeń neuroplastyczności i związanej z nią przeżywalności komórek nerwowych w przebiegu udaru; dowodem na to ma być obserwowane zmniejszenie ekspresji mózgowego czynnika wzrostu (BDNF) w komórkach hipokampa (9, 19).

Biologiczne wyjaśnienia patogenezy depresji poudarowej, jakkolwiek ciekawe, nie opisują zapewne całej złożoności problemu. Wskazują na to badania oceniające

czynniki ryzyka wystąpienia depresji poudarowej, do których poza czynnikami potencjalnie biologicznymi, takimi jak przedchorobowa osobowość (1), epizody depresji w wywiadzie czy też rodzinne występowanie zaburzeń afektywnych (20) i ciężkość klinicznego przebiegu udaru (28), należą też czynniki psychospołeczne, takie jak poważne zdarzenia życiowe (6), samotność, płeć żeńska i traumatyczne, stresowe przeżycia przed udarem (3) a także nasilenie niesprawności związane z udarem (29).

Powyższe dane wskazują, że jest mało prawdopodobne aby było możliwe skuteczne postępowanie terapeutyczne oparte wyłącznie na metodach biologicznych.

Badania kliniczne oceniające skuteczność leczenia depresji poudarowej

Badań odpowiedniej jakości (randomizowanych, kontrolowanych placebo lub aktywnym komparatorem) na szczegółowo scharakteryzowanych populacjach chorych opublikowano zaskakująco niewiele. Oceniano fluoksetynę (10, 45), citalopram (2), nortryptylinę (18, 37), trazodon (34), reboksetynę (32) oraz metylfenidat (11). Dane z tych badań wskazują, że depresja poudarowa odpowiada na leczenie lekami przeciwdepresyjnymi w podobnym odsetku przypadków jak inne postaci depresji. Warto jednak podkreślić ogólną niską jakość badań manifestującą się przede wszystkim niewielką liczebnością grup badanych, częstym posługiwaniem się narzędziami kwestionariuszowymi jako kryteriami oceny oraz krótki czas ich trwania. W większości badań przewaga leczenia aktywnego nad placebo była niewielka. Poza wykazaniem ogólnej skuteczności leków przeciwdepresyjnych, wykazano, że nortryptylina działa silniej niż fluoksetyna, choć efektywność jej klinicznego zastosowania jest znacznie ograniczona częstością i rodzajem objawów niepożądanych (37), trazodon może być szczególnie korzystny w przypadku depresji przebiegającej z niepokojem i zaburzeniami snu (34), citalopram z towarzyszącym lękiem zaś reboksetyna u pacjentów z apatią i abulią (31). W przypadku niestosowanego w Polsce stymulanta, metylfenidatu, wykazano ponadto bezpośredni wpływ leczenia na motywację do rehabilitacji oraz poziom uzyskanej funkcjonalnej poprawy (11). Warto jednak podkreślić, że metaanaliza powyższych badań wykazała, że całkowity efekt leków przeciwdepresyjnych w tej populacji pacjentów był niewielki (iloraz szans 0,76, 95%, przedział ufności 0,51–1,12) i zwłaszcza w przypadku dwóch leków z grupy SSRI (fluoksetyny i sertraliny) istnieje wątpliwość co do ich skuteczności (13, 23).

Jeszcze mniej danych dotyczy skuteczności nefarmakologicznych interwencji biologicznych (nieliczne, otwarte i na bardzo małych grupach badania z wykorzystaniem elektrowstrząsów) (8, 43) a także oddziaływań psychoterapeutycznych. Te ostatnie, pomimo praktycznie całkowitego braku badań są powszechnie rekomendowane przez ekspertów. Zaleca się zwłaszcza takie mało specyficzne formy jak psychoterapia podtrzymująca, psychoedukacja i psychologiczne wsparcie rodziny/opiekuna oraz, w wybranych przypadkach, terapię poznawczą i interpersonalną (16, 17).

Badania kliniczne oceniające skuteczność profilaktyki farmakologicznej depresji poudarowej

Choć profilaktyczne stosowanie leków przeciwdepresyjnych u chorych po przebytych udarach, a bez aktualnie istniejącego stanu depresyjnego, budzi wątpliwości natury etycznej, to jednak przeprowadzono kilka tak właśnie zaplanowanych badań. W trzech z nich stosowane leki oceniono jako skutecznie zapobiegające depresji; wykorzystano niestosowany obecnie w klinice lek przeciwdepresyjny indeloksazyne (38), sertraline oraz mirtazapine (25). Badanie z mirtazapiną zaprojektowano w sposób nietypowy, chorych po udarze (bez depresji) randomizowano bowiem początkowo do leku lub placebo, a osobom w grupie placebo włączano lek aktywny, gdy pojawiły się cechy kliniczne depresji. W ten sposób wykazano nie tylko skuteczne działanie profilaktyczne mirtazapiny, ale także jej efektywność w leczeniu depresji poudarowej (25). Jako nieskuteczne oceniono aktywne leczenie w przypadkach mianseryny (26) oraz nortryptyliny i fluoksetyny (37). Pozycja nortryptyliny jest zresztą problematyczna jako, że w innym badaniu klinicznym wykazano wprawdzie skuteczność zapobiegawczą fluoksetyny i nortryptyliny w obserwacji 12-tygodniowej, ale jednocześnie podwyższone ryzyko wystąpienia depresji po odstawieniu nortryptyliny (24).

Wydaje się zatem, że nie ma wystarczających przesłanek aby zalecać farmakologiczną prewencję depresji poudarowej a niewykluczone, że jest to działanie potencjalnie niebezpieczne. Aby jednoznacznie odnieść się do prób leczenia profilaktycznego należałoby prawdopodobnie przeprowadzać badania kliniczne z długim okresem obserwacji, także po zakończeniu aktywnego leczenia.

Podsumowanie

Depresja poudarowa, choć częsta i wpływająca niekorzystnie rokowniczo u chorych po przebytych udarach, pozostaje w wielu przypadkach nierozpoznana i nieleczona. Dostępne dane z literatury nie pozwalają na sformułowanie jednoznacznych zaleceń dotyczących jej farmakoterapii. W randomizowanych badaniach klinicznych pozytywny efekt wykazano w przypadku nortryptyliny, citalopramu i reboksetyny. Dane z badań otwartych dotyczące niektórych innych leków (trazodonu, mirtazapiny, wenlafaksyny) wymagają potwierdzenia w prawidłowo zaplanowanych próbach klinicznych. Pozycja niektórych innych leków ocenianych w badaniach klinicznych jest niejasna i wymaga dalszych ocen (fluoksetyna, sertralina). Powszechnie zalecane oddziaływania psychoterapeutyczne nie były oceniane w badaniach klinicznych, trudno zatem wypowiedzieć się co do ich skuteczności. Nie ma też obecnie podstaw do zalecania farmakologicznej (ani jakiegokolwiek innej) profilaktyki depresji u chorych z przebytych udarem mózgu.

Na zakończenie warto podkreślić, że poza danymi z randomizowanych badań klinicznych, przy wyborze leku przeciwdepresyjnego u chorego po przebytych udarach mózgu warto kierować się także informacjami dotyczącymi bezpieczeństwa

leczenia. Ponieważ chorzy po przebytych udarze często pobierają wiele leków, szczególną uwagę warto zwrócić na możliwe interakcje lekowe. Na uwagę zasługują zwłaszcza potencjalnie niebezpieczne dla życia interakcje trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i fluwoksaminy z doustnymi antykoagulantami. Ponadto pamiętać należy, że samo stosowanie leków przeciwdepresyjnych może wpływać na układ krzepnięcia i podwyższać ryzyko zarówno krwawienia (najbardziej w przypadku leków selektywnie działających na transporter serotoniny), jak i wykrzepiania (leki trójpierścieniowe, wenlafaksyna, paroksetyna). Wreszcie istotnym warunkiem bezpieczeństwa stosowania leków przeciwdepresyjnych jest uwzględnianie ich możliwego działania kardi toksycznego.

Piśmiennictwo

1. Aben I., Denollet J., Lousberg R., Verhey F., Wojciechowski F., Honig A.: Personality and vulnerability to depression in stroke patients: a 1-year prospective follow-up study. *Stroke*. 2002, 33, 2391–5.
2. Andersen G., Vestergaard K., Lauritzen L.: Effective treatment of poststroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. *Stroke*. 1994, 25, 1099–104.
3. Andersen G., Vestergaard K., Ingemann-Nielsen M., Lauritzen L.: Risk factors for post-stroke depression. *Acta Psychiatr Scand*. 1995, 92, 193–8.
4. Anderson C.S., Linto J., Stewart-Wynne E.G.: A population-based assessment of the impact and burden of caregiving for long-term stroke survivors. *Stroke* 1995; 26: 843–849.
5. Astrom M., Adolfsson R., Asplund K.: Major depression in stroke patients. A 3-year longitudinal study. *Stroke*. 1993, 24, 976–82.
6. Bush B.A.: Major life events as risk factors for post-stroke depression. *Brain Inj*. 1999, 13, 131–7.
7. Carson A.J., MacHale S., Allen K. et al. Depression after stroke and lesion location: a systematic review. *Lancet*. 2000, 356, 122–6.
8. Currier M.B., Murray G.B., Welch C.C.: Electroconvulsive therapy for post-stroke depressed geriatric patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1992, 4, 140–4.
9. Duman R.S., Heninger G.R., Nestler E.J.: A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1997, 54, 597–606.
10. Fruehwald S., Gatterbauer E., Rehak P., Baumhackl U.: Early fluoxetine 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, 347–51.
11. Grade C., Redford B., Chrostowski J., Toussaint L., Blackwell B.: Methylphenidate in early poststroke recovery: a double-blind, placebo-controlled study. *Arch Phys Med Rehabil*. 1998, 79, 1047–50.
12. Hackett M.L., Yapa C., Parag V., Anderson C.S.: Frequency of depression after stroke: a systematic review of observational studies. *Stroke*. 2005a, 36, 1330–1340.
13. Hackett M.L., Anderson C.S., House A.O.: Management of depression after stroke: a systematic review of pharmacological therapies. *Stroke*. 2005b, 36, 1092–1097.
14. House A., Knapp P., Bamford J., Vail A.: Mortality at 12 and 24 months after stroke may be associated with depressive symptoms at 1 month. *Stroke* 2001, 32, 696–701.
15. Jaracz J., Kozubski W.: Quality of life in stroke patients. *Acta Neurol Scand* 2003, 107, 324–329.
16. Kneebone I.I., Dunmore E.: Psychological management of post-stroke depression. *Br J Clin Psychol*. 2000, 39, 53–65.
17. Lincoln N.B., Flannaghan T., Sutcliffe L., Rother L.: Evaluation of cognitive behavioural treatment for depression after stroke: a pilot study. *Clin Rehabil*. 1997, 11, 114–22.

18. Lipsey J.R., Robinson R.G., Pearlson G.D., Rao K., Price T.R.: Nortriptyline treatment of post-stroke depression: a double-blind study. *Lancet*. 1984, 1, 297–300.
19. Manji H.K., Drevets W.C., Charney D.S.: The cellular neurobiology of depression. *Nat Med*. 2001, 7, 541–7.
20. Morris P.L., Robinson R.G., Raphael B., Samuels J., Molloy P.: The relationship between risk factors for affective disorder and poststroke depression in hospitalised stroke patients. *Aust N Z J Psychiatry*. 1992, 26, 208–17.
21. Morris P.L., Robinson R.G., Andrzejewski P., Samuels J., Price T.R.: Association of depression with 10-year post-stroke mortality. *Am J Psychiatry* 1993, 150, 124–129.
22. Morris P.L., Robinson R.G., Raphael B., Hopwood M.J.: Lesion location and poststroke depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1996, 8, 399–403.
23. Murray V., von Arbin M., Bartfai A. et al. Double-blind comparison of sertraline and placebo in stroke patients with minor depression and less severe major depression. *J Clin Psychiatry*. 2005, 66, 708–16.
24. Narushima K., Kosier J.T., Robinson R.G.: Preventing poststroke depression: a 12-week double-blind randomized treatment trial and 21-month follow-up. *J Nerv Ment Dis*. 2002, 190, 296–303.
25. Niedermaier N., Bohrer E., Schulte K., Schlattmann P., Heuser I.: Prevention and treatment of poststroke depression with mirtazapine in patients with acute stroke. *J Clin Psychiatry*. 2004, 65, 1619–23.
26. Palomaki H., Kaste M., Berg A., Lonnqvist R., Lonnqvist J., Lehtihalmes M., Hares J.: Prevention of poststroke depression: 1 year randomised placebo controlled double blind trial of mianserin with 6 month follow up after therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999, 66, 490–4.
27. Parikh R.M., Robinson R.G., Lipsey J.R., Starkstein S.E., Federoff J.P., Price T.R.: The impact of post-stroke depression on recovery in activities in daily living over a 2-year follow-up. *Arch Neurol* 1990, 47, 785–789.
28. Pohjasvaara T., Erkinjuntti T., Ylikoski R., Hietanen M., Vataja R., Kaste M.: Clinical determinants of poststroke dementia. *Stroke*. 1998, 29, 75–81.
29. Pohjasvaara T., Erkinjuntti T., Vataja R., Kaste M.: Correlates of dependent living 3 months after ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 1998, 8, 259–66.
30. Ramasubbu R., Robinson R.G., Flint A.J., Kosier T., Price T.R.: Functional impairment associated with acute poststroke depression: the Stroke Data Bank Study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1998, 10, 26–33.
31. Rampello L., Chiechio S., Nicoletti G., Alvano A., Vecchio I., Raffaele R., Malaguarnera M.: Prediction of the response to citalopram and reboxetine in post-stroke depressed patients. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004, 173, 73–8.
32. 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, 275–85.
33. Rasmussen A., Lunde M., Poulsen D.L., Sorensen K., Qvitzau S., Bech P.: A double-blind, placebo-controlled study of sertraline in the prevention of depression in stroke patients. *Psychosomatics*. 2003, 44, : 216–21.
34. Reding M.J., Orto L.A., Winter S.W., Fortuna I.M., Di Ponte P., McDowell F.H.: Antidepressant therapy after stroke. A double-blind trial. *Arch Neurol*. 1986, 43, 763–5.
35. Robinson R.G., Shoemaker W.J., Schlumpf M., Valk T., Bloom F.E.: Effect of experimental cerebral infarction in rat brain on catecholamines and behaviour. *Nature*. 1975, 255, 332–4.
36. Robinson R.G., Kubos K.L., Starr L.B., Rao K., Price T.R.: Mood disorders in stroke patients. Importance of location of lesion. *Brain*. 1984, 107, 81–93.
37. Robinson R.G., Schultz S.K., Castillo C. et al. Nortriptyline versus fluoxetine in the treatment of depression and in short-term recovery after stroke: a placebo-controlled, double-blind study. *Am J Psychiatry*. 2000, 157, 351–9.
38. Roh J.K., Lee K.H., Kim M., Yamamoto M.: Accelerated recovery from ischemic stroke with indoloxazine hydrochloride: Results of a double-masked clinical study in Korea. *Curr Ther Res Clin Exp* 1996, 57, 632–642.

39. Shimoda K., Robinson R.G.: The relationship between poststroke depression and lesion location in long-term follow-up. *Biol Psychiatry*. 1999, 45, 187–92.
40. Sinyor D., Amato P., Kaloupek D.G., Becker R., Goldberg M., Coopersmith H.: Post-stroke depression: relationships to functional impairment, coping strategies and rehabilitation outcome. *Stroke* 1986, 17, 1102–1107.
41. Starkstein S.E., Robinson R.G., Price T.R.: Comparison of cortical and subcortical lesions in the production of poststroke mood disorders. *Brain*. 1987, 110, 1045–59.
42. Starkstein S.E., Robinson R.G., Berthier M.L., Parikh R.M., Price T.R.: Differential mood changes following basal ganglia vs thalamic lesions. *Arch Neurol*. 1988, 45, 725–30.
43. Weintraub D., Lippmann S.B.: Electroconvulsive therapy in the acute poststroke period. *J ECT*. 2000, 16, 415–8.
44. Whyte E.M., Mulsant B.H.: Post stroke depression: epidemiology, pathophysiology, and biological treatment. *Biol Psychiatry*. 2002, 52, 253–64.
45. Wiart L., Petit H., Joseph P.A., Mazaux J.M., Barat M.: Fluoxetine in early poststroke depression: a double-blind placebo-controlled study. *Stroke*. 2000, 31, 1829–32.