

Die Poststroke Depression

N. Niedermaier¹, I. Heuser²

¹Neurologische Klinik, Klinikum Ludwigshafen

²Psychiatrische Universitätsklinik, Freie Universität Berlin

Zusammenfassung

Der Schlaganfall ist eine der häufigsten Todesursachen in der westlichen Welt. Eine Vielzahl epidemiologischer Studien zeigt, daß die Poststroke Depression als Komplikation des Schlaganfalls ebenfalls sehr häufig ist, aber zu selten diagnostiziert wird. Diese Beobachtung erhält besondere Bedeutung durch die Tatsache, daß die Poststroke Depression negative Auswirkungen auf die Mortalität und den funktionellen Verlauf der Rehabilitation nach Schlaganfall hat. Die bisher verfügbaren Therapiestudien bei Patienten mit Poststroke Depression belegen die Wirksamkeit von sowohl Trizyklika als auch Serotonin-Wiederaufnahmehemmern. Eine klare Empfehlung bezüglich einer spezifischen antidepressiven Substanz kann aus den vorliegenden Daten nicht gegeben werden, besondere Vorsicht ist jedoch bei der Gabe von Trizyklika bei kardiovaskulär vorgeschädigten Patienten geboten. Offene Fragen betreffen die diagnostischen Schwierigkeiten bezüglich der Diagnose dieser Störung, was zur Entwicklung klarer diagnostischer Richtlinien führen sollte, sowie die differentielle Therapie der Poststroke Depression. Diese Übersicht faßt den aktuellen Stand der Kenntnisse in diesem Bereich zusammen.

Schlüsselwörter: Poststroke Depression, Schlaganfall, Komplikation, Risikofaktor

Poststroke Depression

N. Niedermaier, I. Heuser

Abstract

Stroke is among the three leading causes of mortality in the western civilization. Multiple epidemiological studies estimated the incidence of poststroke depression to be as high as 20–55%, and showed that this frequent complication of stroke is largely underdiagnosed and undertreated. This observation is particularly important regarding the fact that poststroke depression has a significant influence on mortality after stroke and impairs functional rehabilitation outcome. Both heterocyclic antidepressants and SSRIs have been proven to be effective in intervention studies, although a clear superiority of a particular substance could not be demonstrated. Since a majority of stroke patients have a certain degree of cardiovascular comorbidity, caution with heterocyclics is justified. This overview provides a summary of current findings and knowledge within this area of research.

Key words: poststroke depression, stroke, risk factor, complication

Neurol Rehabil 2002; 8 (2): 57-64

Einführung

Nach Herz-Kreislaufkrankungen und Krebs ist der Schlaganfall die dritthäufigste Todesursache in Deutschland. Schätzungen über die jährliche Erkrankungsrate in der Bevölkerung belaufen sich auf 400.000 bis 500.000 Schlaganfälle pro Jahr, wobei etwa 70–80% ischämische Schlaganfälle sind, 14% Hirnblutungen, 3% Subarachnoidalblutungen und 5% Schlaganfälle anderer Ätiologie [45]. Die volkswirtschaftliche Bedeutung des Schlaganfalls ist enorm, allein die jährlichen Ausgaben der Krankenkassen werden auf circa 15 Milliarden DM geschätzt.

Neben den unmittelbaren Folgen, die der Schlaganfall für das Leben der Betroffenen hat, wie körperliche Behinderung, Verlust der Arbeitsfähigkeit und Veränderungen im persönlichen Umfeld, werden die neuropsychiatrischen Folgen des Schlaganfalls häufig wenig beachtet. Diese sind nicht

selten und haben oft entscheidende Folgen sowohl für den Betroffenen als auch für die Angehörigen. Die klinisch relevanten neuropsychiatrischen Komplikationen des Schlaganfalls umfassen unter anderem Störungen des Antriebs bei Ischämien im Bereich des Frontallappens, Aggression bei Temporallappenschämien, visuelle Halluzinationen bei Schädigungen des Okzipitallappens und Verwirrtheit und Bewußtseinsstörungen bei Hirnstammischämien. Unter diesen neuropsychiatrischen Syndromen nimmt die Poststroke Depression eine gewisse Sonderstellung ein, da sie häufig weniger eindrücklich in Erscheinung tritt als die anderen oben erwähnten Störungen und oft als quasi normale Reaktion auf das Krankheitsbild interpretiert und verkannt wird. Ziel dieses Artikels ist es, einen Überblick über den aktuellen Stand der Forschung über die Poststroke Depression aus der Literatur zu geben.

Definition und Diagnostik

Um die Literatur bezüglich der Epidemiologie der Poststroke Depression kritisch würdigen zu können, ist zunächst eine Begriffsbestimmung sowie eine Diskussion der Klassifikations- und Kodierrichtlinien nötig.

Depressive Erkrankungen gehören zu den häufigsten psychiatrischen Störungen in Deutschland. Das in Deutschland gebräuchliche Klassifikationssystem (ICD 10) teilt die affektiven Erkrankungen folgendermaßen ein: Zunächst wird die depressive Episode aufgeführt, welche nach ihrem Schweregrad in leicht, mittel oder schwer unterschieden wird, sowie die rezidivierende affektive Störung. Davon werden die bipolaren Störungen und die anhaltenden affektiven Störungen wie die Dysthymia oder die Zykllothymia abgegrenzt. Eine weitere Gruppe umfaßt die Anpassungsstörungen mit depressiven Symptomen. Die Klassifikation der affektiven Syndrome in Assoziation mit körperlichen Erkrankungen erfolgt im ICD 10 unter der Kategorie der »organisch affektiven Störungen«. Die Poststroke Depression wird also hier unter organisch depressive Störung (F06.32) kodiert. Die diagnostischen Kriterien hierfür umfassen nach ICD 10 zunächst einmal den Nachweis der zerebralen Erkrankung (hier des Schlaganfalls) und den Nachweis eines zeitlichen Zusammenhangs zwischen der psychischen Störung und dem Schlaganfall. Dieser ist jedoch nicht genau definiert, im ICD 10 wird eine Zeitspanne von Wochen bis Monaten aufgeführt. Ein weiteres Kriterium ist die Rückbildung der psychischen Störung nach Rückbildung oder Besserung der vermuteten Ursache. Außerdem wird gefordert, daß kein überzeugender Beleg für eine andere Verursachung des psychischen Syndroms vorliegen solle. Neben diesen allgemeinen Kriterien wird darüber hinaus noch der Nachweis einer affektiven Erkrankung nach F30–F33 gefordert. Im Fall der Poststroke Depression kommen die Rubriken Depressive Episode (leicht, mittel oder schwer) und die rezidivierende depressive Störung in Frage.

Die aufgeführten Diagnosekriterien zeigen, wie schwierig es allein nach ICD 10 ist, die Diagnose der Poststroke Depression zu stellen, bzw. wie uneinheitlich die Syndrome sind, die theoretisch unter dieser Diagnose zusammengefaßt werden können. So können häufig mindestens zwei der geforderten Hauptkriterien nicht sicher erfüllt werden. Dies ist einmal der zeitliche Zusammenhang (ab welchem Zeitpunkt nach Eintritt des Schlaganfalls sprechen wir nicht mehr von der Poststroke Depression, sondern von einer »normalen« depressiven Episode?) und zweitens die Rückbildung der Depression nach Besserung der vermuteten Ursache. Es ist unklar, was eine Besserung des Schlaganfalls z. B. bei persistierendem körperlichen Defizit bedeutet.

Die Klassifikation nach DSM IV unterscheidet sich bezüglich der Poststroke Depression in einigen Punkten vom ICD 10. Diese wird im DSM IV unter »Affektive Störung aufgrund eines Krankheitsfaktors« kodiert (293.83). Der wesentliche Unterschied besteht darin, daß das DSM IV die Definition der depressiven Störung etwas weiter faßt,

diese nämlich entweder in eine »Major Depression ähnliche Episode« oder in ein depressives Symptombild mit »Depressiven Merkmalen« unterscheidet (Kriterium A). Es müssen also nicht alle Kriterien für eine depressive Episode erfüllt sein. Darüber hinaus muß klar sein, daß die Depression die direkte Folge des medizinischen Krankheitsfaktors ist (Kriterium B), daß sie nicht besser durch eine andere psychische Störung erklärt werden kann (Kriterium C) und nicht im Rahmen eines Delirs auftritt (Kriterium D). Die Depression muß außerdem in klinisch bedeutsamer Weise zu Leiden oder Beeinträchtigungen in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Funktionsbereichen führen (Kriterium E). Insgesamt erscheint die Definition der Poststroke Depression nach DSM IV klarer und eindeutiger als im ICD 10.

Für die Analyse und die Wertung der nachfolgend diskutierten Literatur ist es wichtig, sich diese klassifikatorischen Schwierigkeiten vor Augen zu führen, weil nur eine klare Definition eine sinnvolle Diskussion und einen Vergleich der publizierten Studien erlaubt.

Ein weiteres Problem besteht in der klinischen Diagnostik bzw. den diagnostischen Hilfsmitteln wie z. B. den psychometrischen Skalen. Die meisten der publizierten Studien verwenden neben den Kriterien von DSM III-R, DSM IV oder ICD 10 Depressionsskalen wie das Beck Depressions Inventar [10], die Hamilton Depressions Rating Scale [32], die Montgomery-Asberg Skala oder die Zung Self Rating Depression Scale. Zunächst einmal ist hier zwischen den Selbstbeurteilungs- und Fremdbeurteilungsskalen zu unterscheiden. Fremdbeurteilungsskalen (wie beispielsweise die HAMDS) sind sicher im Regelfall zu bevorzugen, einmal weil sie generell ein objektiveres Bild des Patienten ermöglichen, und zum anderen weil manche neurologischen Ausfälle wie Aufmerksamkeitsstörungen, Neglect oder kognitive Störungen die Selbstbeurteilung erschweren. Wichtig ist jedoch auch eine Berücksichtigung des inhaltlichen Schwerpunktes der verwendeten Depressionsskala. Viele dieser psychometrischen Instrumente legen einen großen Wert auf körperliche Symptome wie Appetitmangel, Gewichtsverlust, Libidoverlust oder Symptome wie Schweregefühl in den Gliedern und Schmerzen. Bei Schlaganfallpatienten sind diese Symptome häufig wenig spezifisch bzw. können andere Ursachen haben als ein depressives Syndrom.

Aus diesem Grund wurde versucht, eine Depressionsskala zu entwickeln, die sich speziell für Schlaganfallpatienten eignet [28]. Die Autoren dieser Studie stellten eine Depressionsskala vor, welche als markanter Unterschied beispielsweise zur HAMDS weniger Wert auf die körperlichen Symptome der Depression legt. Diese Skala hat sich jedoch bisher in der publizierten Literatur nicht durchsetzen können. Nach wie vor werden meistens die oben aufgeführten Depressionsskalen verwendet.

Zusammenfassend läßt sich festhalten, daß die Diagnose der Poststroke Depression sowohl in bezug auf die verwendeten diagnostischen Manuale als auch bezüglich der psychometrischen Skalen nicht einfach ist. Die unklare Be-

griffsbestimmung führt dazu, daß häufig unterschiedliche klinische Syndrome mit dem Begriff Poststroke Depression belegt werden. In der klinischen Praxis kann dies einerseits dazu führen, daß diese Störung nicht erkannt wird, andererseits aber bei unkritischer Anwendung eine zu häufige Diagnose bewirken. Nicht jede Anpassungsstörung mit depressiven Symptomen nach Schlaganfall ist eine Poststroke Depression. Angesichts der – im folgenden diskutierten – zum Teil sehr unterschiedlichen Inzidenz der Störung wird diese Beobachtung nochmals zu diskutieren sein.

Epidemiologie

Bezüglich der Inzidenz der Poststroke Depression gibt es eine Vielzahl von Studien, die jedoch nur eingeschränkt vergleichbar sind [22]. Es existieren beispielsweise wesentliche Unterschiede bezüglich der Patientenpopulation, da manche Studien auch intrazerebrale Blutungen berücksichtigt haben. Außerdem bestehen Unterschiede bei der Diagnostik oder dem Zeitpunkt der Untersuchung nach Schlaganfall und den Ausschlußkriterien. Die Patientenpopulation ist so ausgesprochen heterogen. Im folgenden wollen wir einen Überblick über die Literatur geben. Eine 1986 veröffentlichte Studie [85] fand bei 47% von 64 Stroke Patienten depressive Symptome, wovon 22% eine mittlere bis schwere depressive Episode aufwies. Die Diagnose wurde vorwiegend nach Selbstbeurteilungsskalen gestellt. Die Finnstroke Study [46] fand eine Inzidenz der Poststroke Depression von 47% nach 3 Monaten und 47,3% 12 Monate nach Schlaganfall. Die Patientenpopulation bestand aus 594 Patienten mit erstem Schlaganfall, wobei auch Hirnblutungen, Subarachnoidalblutungen und Schlaganfälle unklarer Ätiologie eingeschlossen waren. Die Diagnose wurde mittels Beck Depressions Inventar gestellt, also ebenfalls mit einer Selbstbeurteilungsskala. Daten aus der Perth Community Stroke Study [12] zeigten eine Inzidenz von 28% der Poststroke Depression bei 191 Schlaganfallpatienten, wovon 17% eine Major Depression und 11% eine Minor Depression hatten. Die Diagnose wurde nach DSM III gestellt. *Andersen et al.* [3, 4] berichteten über eine Inzidenz von 41% bei einer Patientenpopulation von 285 Patienten. Diagnostisches Instrument war unter anderem die HAMDS. Die Autoren grenzten die Poststroke Depression von der Major Depression bei einem HAMDS-Wert von > 18 ab. Die Diagnose der Poststroke Depression wurde ab einem HAMDS-Wert von 13 gestellt.

Iacoboni [38], *Loong* [55] und *Ng* [65] berichteten von einer Inzidenz der Poststroke Depression von 30–55%. Die Stichprobengröße war jedoch zum Teil relativ gering. Neuere Daten aus der Helsinki Stroke Aging Memory Study Cohort [73] fanden unter 263 Patienten mit Schlaganfall 25,1% Patienten mit Major Depression und 12,9% Patienten mit Minor Depression nach DSM III. Zeitpunkt der Untersuchung war 15 Monate nach Stroke. Auch in dieser Studie wurden Selbstbeurteilungsskalen eingesetzt.

In einer neueren Studie, die speziell die Poststroke Depression in der Akutphase nach Schlaganfall untersuchte, fan-

Studie	n	% Poststroke Depression	Diagnose
[85]	64	47%	Selbstbeurteilungsskala
[46]	594	47%	Selbstbeurteilungsskala (Beck Depressions Inventar)
[12]	191	28%	DSM III
[3, 4]	285	41%	HAMDS >13
[38]	20	20–55%	DSM III
[55]	52	28–55%	HAMDS
[65]	52	55%	HAMDS, DSM III
[73]	263	25,1%+12,9%	Selbstbeurteilungsskala
[11]	89	5,6%	Beck Depressions Inventar

Tab. 1: Epidemiologie der Poststroke Depression

den die Autoren eine Häufigkeit von 5,6% von Patienten mit Major Depression nach DSM III zwei Wochen nach Schlaganfall. Die Patientenstichprobe war mit 89 Patienten jedoch relativ klein [11].

Die epidemiologischen Aussagen zur Häufigkeit der Poststroke Depression sind also zusammenfassend recht uneinheitlich und umfassen eine Bandbreite von 20–55% [27, 29, 31, 36, 42, 73]. Ein Teil dieser Unterschiede läßt sich mit dem zum Teil sehr verschiedenen Studiendesign erklären, sowohl was die verwendeten diagnostischen Instrumente und die unterschiedliche Patientenpopulation als auch den Zeitpunkt der jeweiligen Untersuchung nach Schlaganfall angeht.

Risikofaktoren und pathogenetische Überlegungen

Wie die aufgeführten Studiendaten bezüglich der Epidemiologie der Poststroke Depression zeigten, ist diese Störung eine überaus häufige Folge nach Schlaganfall.

Aufgrund der hohen Inzidenz und der therapeutischen Relevanz dieser Komplikation ist die frühzeitige Identifikation von Patienten mit erhöhtem Risiko von großem praktischen Interesse. Welche Patienten sind nun besonders gefährdet, nach dem Schlaganfall eine Poststroke Depression zu entwickeln? Hierzu gibt es eine Reihe von Untersuchungen, die unterschiedliche Risikofaktoren beschreiben. *Burvill et al.* [12] konnte anhand der Perth Community Stroke Study eine wesentliche körperliche Behinderung, Aufenthalt im Pflegeheim und hohen Alkoholkonsum als signifikante Risikofaktoren vier Monate nach Schlaganfall identifizieren. Außerdem waren geschiedene Patienten häufiger betroffen.

Mangelnde soziale Unterstützung, hoher Neurotizismus Score [62], soziale Vereinsamung [75] und eine positive Familienanamnese für affektive Erkrankungen zeigte sich ebenfalls positiv korreliert mit der Poststroke Depression [13, 60]. Andere Studien fanden das weibliche Geschlecht [69], einen vorausgegangenen Schlaganfall, sozialen Distress vor dem Schlaganfall und soziale Inaktivität signifikant korreliert [6, 7, 24].

Alter, Geschlecht, Sozialstatus, das Ausbildungsniveau und kognitive Einschränkungen sowie vorbestehende körperliche Erkrankungen erwiesen sich als nicht signifikant [6]. Widersprüchliche Einschätzungen bestehen vor allem bezüglich der Frage, ob das Ausmaß der Behinderung durch den Schlaganfall einen Risikofaktor für das Auftreten einer Poststroke Depression darstellt [79, 90, 91].

Die Frage, ob die Lokalisation des Schlaganfalls mit der Entwicklung der Poststroke Depression korreliert, wurde schon früh in den Mittelpunkt der Diskussion gestellt. Die ersten Studien hierzu finden sich bereits Anfang der 80er Jahre [77, 78, 82]. *Robinson* berichtete, daß eine Major Depression nach Schlaganfall signifikant häufiger bei links frontalen Läsionen vorkomme. Von anderen Autoren konnten diese Ergebnisse jedoch nicht bestätigt werden [85]. Die Bedeutung links frontaler Läsionen und Ischämien im Bereich der Basalganglien links wurde auch von *Starkstein* [87, 88, 89, 93], *Yamaguchi* [97] und *Eastwood* [24] hervorgehoben. Darüber hinaus beschrieben die Autoren auch eine positive Korrelation zwischen dem Schweregrad der Depression und der Nähe der Läsion zum Frontalpol. Links frontale Läsionen wurden auch von anderen Autoren mit der Entstehung der Poststroke Depression in Verbindung gebracht [7, 28, 38, 70]. Die Bedeutung frontaler Läsionen allgemein wurde auch von *House* [35] formuliert, darüber hinaus sollen subkortikale Läsionen das Risiko einer Poststroke Depression erhöhen. Es wurden jedoch auch Infarkte der rechten Hemisphäre mit der Poststroke Depression in Verbindung gebracht [20, 56]. *Shimoda* und *Robinson* [84] betonten noch die Bedeutung des Zeitpunktes der Untersuchung, indem sie 3–6 Monate nach Schlaganfall links frontale Läsionen mit der Depression in Verbindung brachten und 1–2 Jahre nach Schlaganfall eher rechts hemisphärische Läsionen. Zur Erklärung dieser Beobachtung wurden Faktoren wie aphasische Sprachstörungen, Verwirrheitszustände und andere neuropsychologische Symptome diskutiert, die möglicherweise in der Akutsituation nach Schlaganfall die Diagnose einer Depression beeinflussen. In einer prospektiven Studie mit 148 Schlaganfall-Patienten [42] konnte eine Gruppe von Autoren zeigen, daß die Poststroke Depression häufiger bei Läsionen im Frontal- und Temporallappen auftritt. Die Art und Größe der Läsion sowie die Lateralität schienen jedoch keine Rolle zu spielen.

Die Korrelation zwischen der Lokalisation der Ischämie und dem Auftreten der Depression wurde jedoch auch in Frage gestellt. So konnten *Andersen* [6] und *Ng* [65] keine signifikante Korrelation zeigen. Auch die Daten der Perth Community Stroke Study [12] ließen den Schluß zu, daß die Lokalisation der Ischämie nicht mit der Depression korreliert. Eine Metaanalyse der vorliegenden Literatur konnte schließlich ebenfalls keinen Hinweis für den Zusammenhang zwischen Lokalisation der Läsion und der Poststroke Depression zeigen [15]. In der Diskussion dieser widersprüchlichen Beobachtungen sollte berücksichtigt werden, daß die meisten der zitierten Studien CT-Studien waren. Das CT ist ein diagnostisches Instrument, das in

der Schlaganfalldiagnostik durchaus an seine Grenzen stößt, beispielsweise in der Diagnostik von Hirnstamm- oder Kleinhirnschämien oder von kleineren ischämischen Läsionen. Es bleibt zu abzuwarten, ob Studien mit MRT oder funktioneller Bildgebung andere Ergebnisse bringen werden.

In Zusammenhang mit der Frage nach einer möglicherweise prädisponierenden Lokalisation des Schlaganfalls wurden häufig Veränderungen des Neurotransmitter-Haushaltes diskutiert, insbesondere Störungen im adrenergen System [59, 78] bzw. im serotonergen System [8, 42, 57, 58, 67]. Eine überzeugende Hypothese hat sich jedoch bislang nicht herausgebildet.

Aus dem bisher Gesagten läßt sich die Ätiopathogenese der Poststroke Depression am besten als ein multifaktorielles Geschehen beschreiben, in dem organische und psychosoziale Faktoren wie auch die Prädisposition eine Rolle spielen. Die individuelle Wertigkeit dieser Faktoren ist jedoch gegenwärtig noch Gegenstand der Diskussion.

Auswirkungen der Poststroke Depression

Es ist mittlerweile unumstritten, daß die Poststroke Depression einen negativen Einfluß auf die Rehabilitation nach Schlaganfall hat [17, 23, 52, 71, 74, 80, 81]. *Feibel* und *Springer* [26] berichteten, daß depressive Stroke-Patienten größere Probleme hätten, ihre gewohnten sozialen Rollen wiederaufzunehmen, als Patienten, die nicht depressiv seien. In einer anderen Studie konnte gezeigt werden, daß depressive Patienten bereits 6 Wochen nach Schlaganfall einen schlechteren funktionalen Status hatten als nicht depressive [85]. *Kotila* et al. [46] zeigte, daß das Auftreten einer Poststroke Depression mit einem schlechteren funktionalen Outcome 3 und 12 Monate nach Schlaganfall korreliert. Auch 15 Monate nach Schlaganfall hatten Patienten sowohl mit einer Major Form der Depression als auch mit einer Minor Depression noch einen höheren Behinderungsgrad als die nichtdepressive Kontrollgruppe [63]. Allerdings gab es keinen Unterschied bezüglich der Verbesserung des Barthel Index in beiden Gruppen verglichen mit der Baseline Untersuchung. Auch *van den Weg* et al. [95] konnte in einer Arbeit über 85 Stroke-Patienten keinen Unterschied bezüglich der Verbesserung der funktionalen Scores zwischen der Patientengruppe mit Depression und der nicht depressiven Gruppe finden. Die Patienten mit der Poststroke Depression hatten jedoch ein signifikant niedrigeres Ergebnis im FIM (Functional Independence Measure) und im RAP (Rehabilitation Activities Profile) sowohl zur Baseline-Untersuchung als auch zum Follow up nach 6 Monaten. Die Autoren dieser Studie beschrieben auch, daß einige wenige Patienten, die mit Antidepressiva behandelt waren, ein deutlich besseres Rehabilitationsergebnis hatten. Eine andere, kürzlich veröffentlichte Studie zeigte, daß Patienten mit einer Poststroke Depression, die im Verlauf eine Remission ihrer Symptome aufwiesen, ein signifikant besseres Rehabilitationsergebnis hatten als diejenigen Patienten, welche keine Remission zeigten [16]. Auch die Morta-

lität nach Schlaganfall scheint bei Auftreten einer Poststroke Depression erhöht zu sein [25, 61]. House et al. [37] zeigten, daß depressive Symptome einen Monat nach Schlaganfall mit einer höheren Mortalität 12 und 24 Monate nach Schlaganfall korrelieren. Mögliche Ursachen für diesen Zusammenhang könnten in den Auswirkungen der Depression auf das autonome Nervensystem – beispielsweise eine reduzierte Herzfrequenzvariabilität – [14] oder in der erhöhten Thrombozytenreaktivität bei depressiven Patienten mit den dadurch verbundenen kardiovaskulären Komplikationen [9] liegen. Es gibt auch Hinweise darauf, daß Schlaganfallpatienten eine höhere Suizid-Rate [94] und 3 bzw 15 Monate nach Schlaganfall häufig Suizidideen haben [73]. Depressive Symptome korrelierten in dieser Studie mit dem Auftreten von Suizidideen. Die höhere Mortalität von Schlaganfallpatienten mit einer Poststroke Depression kann also möglicherweise auch mit einer höheren Suizidrate bei diesen Patienten zusammenhängen.

Die Poststroke Depression ist – abgesehen davon, daß sie an sich eine Erkrankung ist, welche die Lebensqualität schwer beeinträchtigt – eine Komplikation, die ausgesprochen negative Auswirkungen auf das funktionale Ergebnis und die Mortalität nach Schlaganfall hat. Die rechtzeitige Diagnose und Therapie dieser Störung ist deshalb von großer Bedeutung.

Therapie der Poststroke Depression

Die bisherigen Ausführungen verdeutlichen, daß die Poststroke Depression unbedingt rechtzeitig und konsequent therapiert werden sollte. Die Frage nach der Wirksamkeit der therapeutischen Möglichkeiten soll der folgende Abschnitt klären.

Schon bald nach der ersten Beschreibung der Poststroke Depression wurden Therapiestudien veröffentlicht. Lipsey [54] untersuchte in einer randomisierten Studie die Wirksamkeit von Nortryptilin gegen Placebo bei 17 Patienten mit einer Poststroke Depression. 6% der Patienten aus der Verum-Gruppe beendeten die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen, insgesamt reduzierte das Trizyklikum signifikant die depressiven Symptome. Auch die Kombination von Imipramin und Mianserin bzw. Desipramin und Mianserin führte zu einer signifikanten Besserung der depressiven Symptomatik, wobei die Kombination von Imipramin und Mianserin etwas besser abschnitt [48]. Mit 10 Patienten pro Gruppe waren die untersuchten Gruppen jedoch relativ klein. Für Trazodon konnte ein ähnlicher Effekt beobachtet werden [76]. Hier wurde bei 11 Patienten Trazodon gegen Placebo getestet, das Antidepressivum führte zu einer signifikanten Verbesserung der Activities of Daily Living. Eine Studie aus dem Jahr 1995 [30] untersuchte die Wirkung von Nortriptylin gegen Fluoxetin über eine Zeit von sechs Wochen. Beide Antidepressiva führten gleichermaßen zu einer signifikanten Reduktion depressiver Symptome und Besserung des funktionalen Ergebnisses. Die Therapieabbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen war bei beiden Gruppen gleich. Ein anderer Serotonin-Wie-

Studie	n	Antidepressivum	Resultat
[54]	17	Nortryptilin	Signifikante Reduktion depressiver Symptome
[53]	25	Methylphenidat	Signifikante Reduktion depressiver Symptome
[48]	10	Imipramin/Desipramin Mianserin	Signifikante Reduktion depressiver Symptome
[76]	11	Trazodon	Signifikante Reduktion depressiver Symptome
[5]	33	Citalopram	Signifikante Reduktion depressiver Symptome
[96]	31	Fluoxetin	Signifikante Reduktion depressiver Symptome
[43]	47	Nortryptilin	Signifikante Reduktion depressiver Symptome

Tab. 2: Therapiestudien zur Wirksamkeit verschiedener Antidepressiva

deraufnahmehemmer wurde von Anderson et al. [5] bei Patienten mit Poststroke Depression getestet. 33 Patienten wurden 6 Wochen mit Citalopram behandelt und zeigten verglichen mit Placebo eine deutliche Besserung des depressiven Syndroms. In einem anderen Studiendesign wurde untersucht, ob eine Poststroke Depression mit Mianserin verhindert werden kann [68]. In dieser Studie wurden 100 Schlaganfallpatienten ein Jahr entweder mit Mianserin oder Placebo behandelt. Die Häufigkeit der Depression unterschied sich jedoch in beiden Gruppen nicht, allerdings war die Prävalenz der Depression mit 6% initial und 11% nach einem Jahr sehr niedrig. Fluoxetin wurde auch in der frühen Phase nach Schlaganfall untersucht [86]. Bei Patienten, die innerhalb von drei Monaten eine Poststroke Depression entwickelten, reduzierte Fluoxetin signifikant depressive Symptome [96]. In einer Vergleichsstudie von Fluoxetin und Nortriptylin [83] bei 104 Patienten zeigte sich bei Nortriptylin eine höhere Responderrate bezüglich der depressiven Symptomatik als in der Fluoxetingruppe. Auch die Activities of Daily Living zeigten eine höhere Besserungstendenz unter Nortriptylin.

Neben den erwähnten Antidepressiva wurden auch Psychostimulantien zur Behandlung der Poststroke Depression eingesetzt. Die vorliegenden Studien sind jedoch meist retrospektiven Charakters und beziehen sich auf jeweils nur kleine Patientenzahlen. So wurde beispielsweise in einer retrospektiven Studie mit 25 depressiven Schlaganfallpatienten [53], die mit Methylphenidat behandelt wurden, eine komplette Remission der depressiven Symptomatik bei 52% der Patienten beobachtet. Studien von Johnson [39] und Lazarus [50, 51] zeigten ähnliche Resultate. Als Wirkmechanismus wurde die unter anderem dopaminerge und antiserotonerge Aktivität von Methylphenidat diskutiert.

Auch die Elektrokrampftherapie erwies sich in zwei Studien [19, 64] als wirksam in der Therapie der Poststroke Depression.

Bezüglich der psychotherapeutischen Interventionsmöglichkeiten bei Poststroke Depression liegen einige Studien vor, wobei jedoch lediglich vier ein kontrolliertes, randomisiertes Studiendesign aufweisen [44]. In diesen Studien wird eine Tendenz deutlich, die für die Wirksamkeit der kognitiven Verhaltenstherapie spricht.

Insgesamt stellt sich die Studienlage der differentiellen Therapie der Poststroke Depression uneinheitlich dar [18]. Eine klare Präferenz zugunsten einer besseren Wirksamkeit von Trizyklika oder SSRI läßt sich nicht feststellen. Auch die Therapieabbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen ist nicht wesentlich unterschiedlich. Derzeit sollten also in der Auswahl des Antidepressivums die gleichen Kriterien gelten, wie sie auch in der Therapie der anderen depressiven Syndrome zur Anwendung kommen. Das individuelle Profil des depressiven Syndroms sollte also auch bei der Poststroke Depression das gewählte Antidepressivum bestimmen. Zu bedenken ist jedoch die bei Schlaganfallpatienten häufige kardiovaskuläre Komorbidität, die im Einsatz von Trizyklika eine besondere Vorsicht bedingen sollte.

Schlußbemerkung

Die Poststroke Depression ist eine Komplikation bei Schlaganfallpatienten, die mit einer Häufigkeit von 20–55% nach dem Schlaganfall eintritt.

Bei einer Zahl von 400.000–500.000 Schlaganfällen pro Jahr in Deutschland würde die Depression etwa 160.000 bis 200.000 Patienten betreffen. Diese Komplikation wird derzeit sicher zu wenig diagnostiziert und auch zu selten behandelt. Die Diagnose der Poststroke Depression ist in der publizierten Literatur uneinheitlich, da sie häufig nach verschiedenen Klassifikationskriterien erfolgt und die Diagnose mit Hilfe von psychometrischen Skalen gestellt wird, die zum Teil eine begrenzte Aussagekraft haben.

Es gibt mittlerweile eine Vielzahl von Hinweisen darauf, daß das Auftreten der Poststroke Depression mit einer erhöhten Mortalität nach dem Schlaganfall sowie mit einem schlechteren funktionalen Ergebnis der Rehabilitation korreliert. Die frühzeitige und konsequente Therapie dieser Störung ist also von entscheidender Bedeutung, nicht zuletzt da die Depression ohnehin schon eine die Lebensqualität erheblich einschränkende Erkrankung ist. Aus dem derzeitigen Stand der Literatur läßt sich noch keine definitive Empfehlung bezüglich der Überlegenheit einer bestimmten Klasse von Antidepressiva herleiten. Die Wahl des Antidepressivums sollte sich nach dem individuellen Profil der Depression richten, jedoch das spezielle Nebenwirkungsprofil der Trizyklika bei kardiovaskulär vorgeschädigten Patienten berücksichtigen. Bezüglich der Wirksamkeit von neueren Antidepressiva liegen noch keine Daten vor. Derzeit wird in der Neurologischen Klinik Ludwigshafen in Zusammenarbeit mit der Psychiatrischen Universitätsklinik Berlin eine Studie zur Wirksamkeit von

Mirtazapin in der Prophylaxe und Therapie der Poststroke Depression durchgeführt.

Ein anderer Aspekt der komplexen Interaktion von Schlaganfall und Depression ist in der letzten Zeit in den Blickpunkt geraten. Dieser betrifft die Beobachtung, daß die Depression einen Risikofaktor für das Auftreten eines Schlaganfalls darstellt. Daten aus der Baltimore Epidemiologic Catchment Area Study [47] konnten anhand einer 13jährigen Beobachtungszeit bei 1.703 Patienten zeigen, daß das Risiko für einen Schlaganfall bei Patienten mit depressiven Erkrankungen in der Vorgeschichte um den Faktor 2,6 erhöht ist. Auch eine Japanische Studie [66] wies eine erhöhte Schlaganfallhäufigkeit bei Vorliegen von depressiven Symptomen nach. Dieser Zusammenhang ist bezüglich der koronaren Herzerkrankung und Myokardinfarkt seit längerem bekannt [2] und liegt möglicherweise unter anderem in der durch die Depression veränderten Aktivität des autonomen Nervensystems mit gestörter Herzratenvariabilität und Blutdruckregulation und in der veränderten Aktivität der Thrombozyten begründet. Die Hypercortisolämie depressiver Patienten scheint außerdem eine Rolle zu spielen [1, 21]. Diese komplexe Interaktion zwischen der zerebralen Ischämie als Auslöser und als Folge einer Depression ist derzeit Gegenstand laufender Studien.

Abschließend zeigt die kritische Diskussion der vorliegenden Literatur, daß noch eine Vielzahl offener Fragen bezüglich der Poststroke Depression bleiben – für die Versorgung der betroffenen Patienten wäre jedoch zunächst schon viel gewonnen, wenn der Depression nach dem Schlaganfall zukünftig mehr Aufmerksamkeit gewidmet würde.

Korrespondenzadresse:

Dr. Nikolaj Niedermaier
Ltd. Oberarzt der Neurologischen Klinik
Klinikum Ludwigshafen
Bremerstraße 79
67063 Ludwigshafen
e-mail: Nikolaj.Niedermaier@klilu.de

Literatur

1. Agarwal A, Nag D, Kar AM, Agarwal AK, Chowdhury SR: Dexamethasone suppression test & post-stroke depression. *Indian J Med Res* 1987; 85: 297-301
2. Anda R, Williamson D, Jones D, Macera C, Eaker E, Glassman A, Marks J: Depressed affect, hopelessness and the risk of ischemic heart disease in a cohort of U.S. adults. *Epidemiology* 1993; 4: 285-294
3. Andersen G, Vestergaard K, Riis JO: Citalopram for post-stroke pathological crying. *Lancet* 1993; 342 (8875): 837-839
4. Andersen G, Vestergaard K, Riis J, Lauritzen L: Incidence of post-stroke depression during the first year in a large unselected stroke population determined using a valid standardized rating scale. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 90 (3): 190-195
5. Andersen G, Vestergaard K, Lauritzen L: Effektive treatment of post-stroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. *Stroke* 1994; 25 (6): 1099-1104
6. Andersen G, Vestergaard K, Ingemann-Nielsen M, Lauritzen L: (Risk factors for post-stroke depression. *Acta Psychiatr Scand* 1995; 92 (3): 193-198
7. Åström M, Adolfsson R, Asplund K: Major depression in stroke patients: a 3-year longitudinal study. *Stroke* 1993; 24: 976-982
8. Barry S, Dinan TG: Alpha-2 adrenergic receptor function in post-stroke depression. *Psychol Med* 1990; 20: 305-309
9. Barry S, Phillips OM, Williams DC, Dinan TG: Platelet 5-HAT uptake in Poststroke depression. *Acta Psychiatr Scand* 1990; 82: 88-89
10. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J: An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4: 53-63
11. Berg A, Palomäki H, Lehtihalmes M, Lönnqvist J, Kaste M: Poststroke Depression in acute phase after stroke. *Cerebrovasc Dis* 2001; 12: 14-20
12. Burvill PW, Johnson GA, Jarozik KD, Anderson CS, Stewart-Wynne EG, Chakera TMH: Prevalence of depression after stroke. The Perth Community Stroke Study. *Stroke* 1995; 166: 320-327
13. Burvill PW, Johnson G, Jamrozik K, Anderson C, Stewart-Wynne E: Risk factors for post-stroke depression. *Int J Geriatr Psychiatry* 1997; 12 (2): 219-226
14. Carney R, Saunders R, Freedland K, Stein P, Ricj M, Jaffe A: Association of depression with reduced heart rate variability in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995; 76: 562-564
15. 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
16. Chemerinski E, Robinson R, Kosier JT: Improved recovery in activities of daily living associated with remission of poststroke depression. *Stroke* 2001; 32: 113-117
17. Clark MS, Smith DS: The effects of depression and abnormal illness behavior on outcome following stroke. *J Nerv Ment Dis* 1998; 182: 425-431
18. 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 (1): 37-41
19. Courrier MB, Murray GB, Welch CC: Electroconvulsive therapy for post-stroke depressed patients. *J Neuropsychiatr Clin Neurosci* 1992; 4: 140-144
20. Dam H, Pederson HE, Ahlgren P: Depression among patients with stroke. *Acta Psychiatr Scand* 1989; 80: 118-124
21. Deuschle M, Lederbogen F: Depression und koronare Herzerkrankung: pathogenetische Faktoren vor dem Hintergrund des Stresskonzeptes. *Nervenarzt*, submitted 2002
22. Di Michele V, Bolino F: Post-stroke depression. *Br J Psychiatry* 2000; 176: 94-95
23. Downhill JE, Robinson RG: Longitudinal assessment of depression and cognitive impairment following stroke. *J Nerv Ment Dis* 1994; 182: 425-431
24. Eastwood Mr, Rifat SL, Nobss H, Ruderman J: Mood disorder following cerebrovascular accident. *Br J Psychiatry* 1989; 154: 195-200
25. Everson SA, Roberts RE, Goldberg DE, Kaplan G: Depressive symptoms and increased risk of stroke mortality over a 29-year period. *Arch Intern Med* 1989; 158: 1133-1138
26. Feibel JH & Springer CJ: Depression and failure to resume social activities after stroke. *Archives of Physical and Medical Rehabilitation* 1982; 63: 276
27. Fuh JL, Liu HC, Wang SJ, Liu CY, Wang PN: Poststroke depression among the Chinese elderly in a rural community. *Stroke* 1997; 28 (6): 1126-1129
28. Gainotti G, Azzoni A, Razzano C, Lanzillotta M, Marra C, Gasparini F: The Post-stroke Depression Rating-Scale: a test specifically devised to investigate affective disorders of stroke patients. *J Clin Exp Neuropsychol* 1997; 19 (3): 340-356
29. Gainotti G, Azzoni A, Marra C: Frequency, phenomenology and anatomical-clinical correlates of major post-stroke depression. *Br J Psychiatry*. Aug 1999; 175: 163-167
30. Gonzales Torrecillas JL, Mendlewicz J, Lobo A: Effects of early treatment of Poststroke depression on neuropsychological rehabilitation. *Int Psychogeriatr* 1995; 7: 547-560
31. Hachinski V: Post-stroke depression, not to be underestimated. *Lancet* 1999; 353 (9166): 1728
32. Hamilton MA: A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1960; 40: 1018-1020
33. Hermann M, Wallesch CW: Depressive changes in stroke patients. *Disabil Rehabil* 1993; 15 (2): 55-66
34. Hermann M, Black SE, Lawrence J, Szekely C, Szalai JP: The Sunnybrook Stroke Study: a prospective study of depressive symptoms and functional outcome. *Stroke* 1998; 29: 618-624
35. House A, Dennis M, Warlow C, Hawton K, Molyneux K: Mood disorders after stroke and their relation to lesion location. A CT scan study. *Brain* 1990; 113: 1113-1130
36. House A, Dennis M, Mogridge L, Warlow C, Hawton K, Jones L: Mood disorders in the year after first stroke. *Br J Psychiatry* 1991; 158: 83-92
37. 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
38. Iacoboni M, Padovani A, Di-Piero V, Lenzi GL: Post-stroke depression: relationships with morphological damage and cognition over time. *Ital J Neurol Sci* 1995; 16 (4): 209-216
39. Johnson ML, Roberts MD, Ross AR, Witten CM: Methylphenidate in stroke patients with depression. *Am J Phys Med Rehabil* 1992; 71 (4): 239-241
40. Kase CS, Wolf PA, Kelly-Hayes, Kannel WB, Beiser A, D'Agostino: Intellectual decline after stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1998; 29: 805-812
41. Kauhanen ML, Korpelainen JT, Hiltunen P, Maatta R, Mononen H, Brusin E, Sotaniemi KA, Myllylä VV: Aphasia, depression, and non-verbal cognitive impairment in ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10 (6): 455-461
42. Kim J, Choi-Kwon S: Poststroke Depression and emotional incontinence. Correlation with lesion location. *Neurology* 2000; 54: 1805-1810
43. Kimura M, Robinson R, Kosier JT: Treatment of cognitive impairment after poststroke depression. A double-blind treatment trial. *Stroke* 2000; 31: 1482-1486
44. Kneebone I, Dunmore E: Psychological management of Poststroke depression. *British Journal of clinical Psychology* 2000; 39, 53-65
45. Kolominski-Rabas PL, Sarti C, Heuschmann PU, Graf C, Siemonsen S, Neundörfer B, Katalinic A, Lang E, Gassmann KG, von Stockert TR: A prospective community based study of stroke in Germany – The Erlangen Stroke Project (EsPro): incidence and case fatality at 1, 3 and 12 months. *Stroke* 1998; 29 (12): 2501-2506
46. Kotila M, Numminen H, Waltimo O, Kaste M: Post-stroke depression and functional recovery in a population-based stroke register. The Finnstroke study. *Eur J Neurol* 1999; 6 (3): 309-312
47. Larson S, Owens P, Ford D, Eaton W: Depressive disorder, dysthymia and risk of stroke. *Stroke* 2001; 32: 1979-1983
48. Lauritzen L, Bendsen BB, Vilmar T, Bendsen EB, Lunde M, Bech P: Post-stroke depression: combined treatment with imipramine or desipramine and mianserin. A controlled clinical study. *Psychopharmacology (Berl)* 1994; 114 (1): 119-122
49. Lavoie B, Parent A: Immunohistochemical study of the serotonergic innervation of the basal ganglia in the squirrel. *J Comp Neurol* 1990; 299: 1-16
50. Lazarus LW, Whinemiller DR, Lingam VR: Efficacy and side effects of methylphenidate for poststroke depression. *J Clin Psychiatry* 1988; 53: 447-449
51. Lazarus LW, Moberg PJ, Langsley PR: Methylphenidate and Nortriptyline in the treatment of Poststroke depression: a retrospective comparison. *Arch Phys Med Rehabil* 1994; 75: 403-406
52. Lfgren B, Gustafson Y, Nyberg L: Psychological well-being 3 years after severe stroke. *Stroke* 1999; 30: 567-572

53. Lingam VR, Lazarus LW, Groves L, Oh SH: Methylphenidate in treating poststroke depression. *J Clin Psychiatry* 1988; 49: 151-153
54. Lipsey JR, Robinson RG, Pearlson GD, Rao K, Price TR: Nortriptyline treatment of post-stroke depression: a double-blind study. *Lancet* 1984; 1 (8372): 297-300
55. Loong CK, Kenneth NK, Paulin ST: Poststroke depression: outcome following rehabilitation. *Aust N Z J Psychiatry* 1995; 29 (4): 609-614
56. MacHale SM, O'Ruorke SJ, Wardlaw JM, Dennis MS: Depression and its relation to lesion location after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 371-374
57. Mayberg HS, Robinson RG, Wong DF et al: PET imaging of cortical S2 serotonin receptors after stroke: lateralized changes and relationship to depression. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 937-943
58. Mayberg HS, Parikh RM, Morris PL, Robinson RG: Spontaneous remission of post-stroke depression and temporal changes in cortical S2-serotonin receptors. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1991; 3 (1): 80-83
59. Morrison JH, Molliver ME, Grzanna R: Noradrenergic innervation of the cerebral cortex: widespread effects of local cortical lesions. *Science* 1979; 205: 313-316
60. Morris PL, Robinson RG, Raphael B, Bishop D: The relationship between the perception of social support and post-stroke depression in hospitalized patients. *Psychiatry* 1991; 54 (3): 306-316
61. Morris PL, Robinson RG, Andrzejewski P, Samuels J, Price TR: Association of depression with 10-year poststroke mortality. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 124-129
62. Morris PL, Robinson RG: Personality neuroticism and depression after stroke. *Int J Psychiatry Med* 1995; 25 (1): 93-102
63. Morris PL, Raphael B, Robinson RG: Clinical depression is associated with impaired recovery from stroke. *Med J Aust* 1992; 157 (4): 239-242
64. Murray GB, Shea V, Conn DK: Electroconvulsive therapy for Post-stroke depression. *Journal of Clinical Psychiatry* 1987; 47: 258-260
65. Ng KC, Chan KL, Straughan PT: A study of post-stroke depression in a rehabilitative center. *Acta Psychiatr Scand* 1995; 92 (1): 75-79
66. Ohira T, Hiroyasu I, Shinji Takahashi S et al: Prospective study of depressive symptoms and risk of stroke among Japanese. *Stroke* 2001; 32: 903-908
67. Palacios JM, Waeber C, Bruinvels AT, Hoyer D: Direct visualization of serotonin 1D receptors in the human brain using new iodinated radioligand. *Mol Brain Res* 1992; 13: 175-179
68. Palomäki H, Kaste M, Berg A, Lonnqvist R, Lehtihalmes M, Hares J: Prevention of poststroke depression: 1 year randomized placebo controlled double blind trial of mianserin with 6 month follow up after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66 (4): 490-494
69. Paradiso S, Robinson RG: Gender differences in poststroke depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998; 10: 41-47
70. Parikh RM, Lipsey JR, Robinson RG: Two year longitudinal study of Poststroke mood disorders: dynamic changes in correlates of depression at one and two years. *Stroke* 1987; 18, 579-584
71. Parikh RM, Robinson RG, Lipsey JR, Starkstein SE, Fedoroff JP, Price TR: The impact of poststroke depression on recovery in activities of daily living over a 2-year follow-up. *Arch Neurol* 1990; 47: 785-789
72. Pohjasvaara T, Leppävuori A, Siira I, Vataja R, Kaste M, Erkinjuntti T: Frequency and clinical determinants of poststroke depression. *Stroke* 1998; 29: 2311-2317
73. Pohjasvaara T, Vataja R, Leppävuori A, Kaste M, Erkinjuntti T: Suicidal ideas in stroke patients 3 and 15 months after stroke. *Cerebrovasc Dis* 2001; 12: 21-26
74. Ramasubbu R, Robinson RG, Burns AJ, Kosier T, Price T: Functional impairment associated with acute poststroke depression: the Stroke Data Bank Study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998; 10: 26-33
75. Ramasubbu S: Psychological model of post-stroke major depression. *Br J Psychiatry* 2000; 176: 294-295
76. Reding MJ, Orto LA, Winter SW, Fortuna IM, DiPonte P, McDowell FN: Antidepressant therapy after stroke: a double-blind trial. *Arch Neurol* 1986; 43: 763-765
77. Robinson RG: Differential behavioral and biochemical effects of right and left hemispheric cerebral infarction in the rat. *Science* 1979; 205: 707-710
78. Robinson RG, Starr LB, Lipsey JR, Rao K, Price TR: A two-year longitudinal study of post-stroke mood disorders: dynamic changes in associated variables over the first six months of follow-up. *Stroke* 1984; 15 (3): 510-517
79. 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 (10): 1238-1244
80. Robinson RG, Bolla-Wilson K, Kaplan E, Lipsey JR, Price TR: Depression influences intellectual impairment in stroke patients. *Br J Psychiatry* 1986; 148: 541-547
81. Robinson RG, Bolduc PL, Price TR: Two-year longitudinal study of post-stroke mood disorders: diagnosis and outcome at one and two years. *Stroke* 1987; 18: 837-843
82. Robinson RG, Starkstein SE, Price TR: Post-stroke depression and lesion location. *Stroke* 1988; 19 (1): 125-126
83. Robinson R, Schultz S, Castillo C, Kopel T, Kosier T, Newman M, Curdue K, Petracca G, Starkstein S: 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 (3): 351-359
84. Shimoda K, Robinson RG: The relationship between poststroke depression and lesion location in long-term follow-up. *Biol Psychiatry* 1999; 15: 187-192
85. 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 (6): 1102-1107
86. Stamenkovic M, Schindler S, Kasper S: Therapy of post-stroke depression with fluoxetine. A pilot project. *Nervenarzt* 1996; 67 (1): 62-67
87. Starkstein SE, Parikh RM, Robinson RG: Post-stroke depression and recovery after stroke. *Lancet* 1987; 1 (8535): 743
88. Starkstein SE, Robinson RG, Price TR: Comparison of cortical and subcortical lesions in the production of post-stroke mood disorders. *Brain* 1987; 110: 1045-59
89. Starkstein SE, Robinson RG, Price TR: Comparison of patients with and without post-stroke major depression matched for size and location of lesion. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 247-252
90. Starkstein SE, Robinson RG, Price TR: Comparison of spontaneously recovered versus nonrecovered patients with poststroke depression. *Stroke* 1988; 19: 1491-1496
91. Starkstein SE, Robinson RG: Affective disorders and cerebral vascular disease. *Br J Psychiatry* 1989; 154: 170-182
92. Starkstein SE, Robinson RG, Honig MA, Josselyn J, Parikh RM, Price TR: Mood changes after right-hemisphere lesions. *Br J Psychiatry* 1989; 155: 79-85
93. Starkstein SE, Bryer JB, Berthier ML, Cohen B, Price TR, Robinson RG: Depression after stroke: the importance of cerebral hemisphere asymmetries. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1991; 3 (3): 276-285
94. Stenager EN, Madsen C, Stenager E, Boldsen J: Suicide in patients with stroke: epidemiological study. *BMJ* 1998; Apr. 18; 316 (7139): 1206
95. van den Weg FB, Kuik DJ, Lankhorst GJ: Post-stroke depression and functional outcome: a cohort study investigating the influence of depression on functional recovery from stroke. *Clin Rehabil* 1999; 13 (3): 268-272
96. Wiart L, Petit H, Joseph PA, Mazeaux JM, Barat M: Fluoxetine in early poststroke depression. A double-blind placebo-controlled study. *Stroke* 2000; 31: 1829-1832
97. Yamaguchi S, Kobayashi S, Koide H, Tsunematsu T: Longitudinal study of cerebral blood flow changes in depression after stroke. *Stroke* 1992; 23 (12): 1716-1722