

Original Articles

Depressione e *stroke*. Rassegna della letteratura recente

Depression and stroke: an up-to-date review

PIERLUIGI POLITI^{1,2}, PAOLA SCIARINI¹,
GIOVANNI SEGAGNI LUSIGNANI¹, GIUSEPPE MICIELI³

¹DSSAeP, Sezione di Psichiatria, Università di Pavia, Pavia

²Servizio Psichiatrico di Diagnosi e Cura, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

³UC Malattie Cerebrovascolari / Stroke Unit, Fondazione C. Mondino, Pavia

SUMMARY. Aims – To define the epidemiological and clinical characteristics of Post Stroke Depression (PSD) and to evaluate treatment options. **Methods** – Systematic search using Medline electronic database limited to studies published from year 2000 to 2004, was carried out. Manual search was also performed. **Results** – Depression after stroke is a common event. The same, stroke incidence in depressed patients is more frequent than by chance. Risk of underdiagnosing a patient with former stroke is high. Disability after stroke is frequent, with compromise of quality of life of patients and relatives. Antidepressants are efficacious in PSD treatment, even if complete remission is difficult to obtain. **Conclusions** – There is enough evidence concerning epidemiology, pathogenesis, clinical and therapy to justify psychiatrists' interest on relationship between stroke and depression.

Declaration of Interest: in the past two years PP, GSL, PS have received no fees or other financial support from pharmaceutical companies, GM has received speaker fees from Sanofi-Aventis, Lundbeck, Bayer Health Care, Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk.

KEY WORDS: cerebrovascular disease, stroke, depression, quality of life.

Received 31.01.2005 – Final version received 25.10.2005 – Accepted on 08.06.2006.

INTRODUZIONE

Lo *stroke* è definito come un'improvvisa comparsa di segni e/o sintomi riferibili a deficit focale e/o globale (coma) delle funzioni cerebrali, di durata superiore alle 24 ore o ad esito infausto, di presunta eziologia vascolare cerebrale (Hatano, 1976). In Italia rappresenta la terza causa di morte (<http://www.mortalita.iss.it/>) dopo le malattie cardiovascolari e le neoplasie, provocando il 10-12% di tutti i decessi per anno. Lo *stroke* è inoltre la principale causa di invalidità: ad un anno dall'evento acuto, circa un terzo dei soggetti presenta un elevato grado di disabilità, tale da poter essere definiti totalmente dipendenti (SPREAD, 2003).

I disturbi depressivi ed i disturbi d'ansia sono inoltre importanti sequele dello *stroke* che, sebbene note ai clinici da oltre un secolo, sono diventate specifico oggetto di studio solo negli ultimi decenni (Robinson, 2003). L'ipotesi che tali disturbi siano causati da fattori di tipo fisico, quali la sede della lesione, o rappresentino la risposta psicologica del paziente all'evento cerebrovascolare, è un argomento controverso (Carson *et al.*, 2000). Alcune evidenze suggeriscono che la depressione associata a *stroke* diagnosticata clinicamente presenti caratteristiche e frequenze sovrapponibili a quella riscontrata tra le persone anziane affette da altre malattie croniche (Burvill *et al.*, 1996; 1997; Sharpe *et al.*, 1990), mentre altri studi hanno riscontrato una prevalenza maggiore rispetto a quella della depressione nella popolazione generale (Robinson-Smith *et al.*, 2000; Pohjasvaara *et al.*, 2001a; Berg *et al.*, 2003; Angelelli *et al.*, 2004; Appelros & Viitanen, 2004; Verdelho *et al.*, 2004), sino alla formulazione dell'ipotesi dell'esistenza di una entità nosologica a sé stante, la *Post Stroke Depression* (PSD).

Address for correspondence: Professor P. Politi, Sezione di Psichiatria, DSSAeP, Università di Pavia, via Bassi 21, 27100 Pavia.
E-mail: pierluigi.politi@unipv.it

SCOPI DELLO STUDIO

Gli scopi del presente studio sono la definizione delle caratteristiche epidemiologiche e cliniche della *Post Stroke Depression* (PSD) e la valutazione delle opzioni di trattamento disponibili in termini di efficacia.

MATERIALI E METODI

In questa revisione la PSD è stata intesa come la depressione che insorge nel contesto di uno *stroke* clinicamente manifesto. Tale definizione è volutamente generica poiché attualmente non esistono criteri univoci che la caratterizzano.

Per l'individuazione degli studi, è stato utilizzato in prima battuta il database MEDLINE. Sono stati utilizzati gli operatori booleani classici per combinare parole chiave (*depress* OR mood OR affect* AND stroke OR cerebrovasc**), limitando la ricerca agli articoli di lingua inglese pubblicati nel periodo gennaio 2000 - dicembre 2004. Sono stati quindi visionati gli *abstract* degli articoli pertinenti e ne è stato successivamente esaminato il *full-text*; le bibliografie dei diversi articoli sono state analizzate manualmente per ottenere ulteriori lavori di interesse.

In merito al tipo di studi, sono stati presi in considerazione, nell'ordine: le metanalisi e le revisioni sistematiche di studi randomizzati controllati, di studi caso-controllo e di coorte, gli studi caso-controllo e gli studi di coorte. Sono invece stati esclusi gli studi non analitici (*case reports*) e le opinioni di esperti.

Il risultato finale della ricerca bibliografica condotta è costituito da 80 lavori.

RISULTATI

La diagnosi di PSD

Definire in modo univoco la PSD è difficoltoso. Nelle prime sei settimane dall'insorgenza di uno *stroke* si possono infatti manifestare sintomi depressivi, espressione però di condizioni eterogenee, quali, ad esempio, una reazione di adattamento psicologico alla malattia o sintomi transitori dovuti alla lesione cerebrale in sé (Andersen, 1997), e non di un episodio depressivo vero e proprio. Un'ulteriore difficoltà riguarda i sintomi da prendere in considerazione per porre una diagnosi di PSD, poiché alcune manifestazioni della malattia fisica possono simulare quelle della depressione ed indurre ad una sovrastima del disturbo. A tal proposito alcuni autori si sono avvalsi di criteri diver-

si, a seconda della tipologia di sintomi considerata: i) un criterio *comprensivo* (sono considerati tutti i sintomi depressivi diagnostici, indipendentemente dal fatto che siano o meno correlati alla malattia fisica); ii) un criterio *eziologico* (un sintomo è considerato solo se il medico ha l'impressione che non sia causato dalla malattia fisica); iii) un criterio *sostitutivo* (altri sintomi psicologici della depressione sostituiscono quelli vegetativi); iv) un criterio *esclusivo* (i sintomi che non risultano più frequenti nei depressi rispetto ai non depressi sono eliminati dai criteri diagnostici). Il confronto dei risultati ottenuti con questi metodi di valutazione permette di asserire che, nonostante la presenza di una malattia fisica concomitante, non è necessario modificare i criteri diagnostici del DSM-IV per la depressione, poiché essi mantengono comunque un elevato valore predittivo positivo rispetto all'utilizzo dei soli sintomi specifici (Fedoroff *et al.*, 1991; Robinson, 2003).

Per semplificare le procedure diagnostiche è stata valutata l'adeguatezza di alcuni strumenti nell'identificare i casi di PSD. Alcuni di essi sono questionari già in uso, quali la *Beck Depression Inventory*, la *Hospital Anxiety and Depression Scale SCL-90* e la *Hamilton Depression Rating Scale*, che sono risultati tutti accettabili metodi di *screening* della PSD, anche se con sensibilità e specificità diverse (Aben *et al.*, 2002b). Lincoln *et al.* (2003) hanno invece confrontato la validità di alcuni questionari di *screening* per la depressione (la *Beck Depression Inventory*, la *Wakefield Depression Inventory*, il *General Health Questionnaire 28* e la *Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry*) con un'intervista psichiatrica, rilevando una scarsa concordanza tra i risultati ottenuti. I questionari, a fronte di un'elevata sensibilità che li rende adatti ad un utilizzo preliminare come strumenti di *screening*, si sono infatti dimostrati troppo poco specifici per poter fornire una diagnosi di depressione. Altri questionari sono invece stati appositamente creati per i pazienti con pregresso *stroke* e afasia, essendo quest'ultima una conseguenza della lesione cerebrale che può compromettere la valutazione neuropsicologica del soggetto. Sono stati condotti studi di validazione per alcuni di questi specifici strumenti: lo *Stroke Aphasic Depression Questionnaire* (SADQ), la sua versione a 10 item (Sutcliffe & Lincoln, 1998) e la *Aphasic Depression Rating Scale* (ADRS) (Benaim *et al.*, 2004); per via delle caratteristiche cliniche di questi pazienti, i dati a disposizione suggeriscono l'utilizzo preferenziale di specifici strumenti rispetto ai questionari tradizionali.

In mancanza di uno strumento appositamente disegnato, la diagnosi di PSD viene posta in base a criteri clinici non standardizzati come conseguenza del fatto che tale entità diagnostica non compare ancora all'interno dei sistemi di classificazione internazionali.

Epidemiologia della PSD

Recenti studi epidemiologici (Robinson-Smith *et al.*, 2000; Pohjasvaara *et al.*, 2001a; Berg *et al.*, 2003; Angelelli *et al.*, 2004; Appelros & Viitanen, 2004; Verdelho *et al.*, 2004) hanno dimostrato una

prevalenza di PSD variabile dal 16 al 72% (tabella I). Tale dato risulta comunque elevato se confrontato con la prevalenza della depressione maggiore nella popolazione generale, che si attesta, come noto, al di sotto del 10% (American Psychiatric Association, 2000).

Tabella I. – Prevalenza di PSD.

Autore	N	Strumenti utilizzati	Periodo dallo stroke	Prevalenza
Robinson-Smith <i>et al.</i> (2000)	63	CES-D	1 mese	25%
Pohjasvaara <i>et al.</i> (2001)	390 (a 3 mesi) 276 (a 15 mesi)	BDI	6 mesi	15%
			3 mesi	43.9%
			15 mesi	44.6
Berg <i>et al.</i> (2003)	100	BDI	2 sett	27%
			2 mesi	29%
			6 mesi	23%
			12 mesi	24%
Angelelli <i>et al.</i> (2004)	124	NPI	18 mesi	26%
			2 mesi	
Appelros & Viitanen (2004)	253	GDS	6 mesi	61%
			12 mesi	
Verdelho <i>et al.</i> (2004)	202	MADRS	12 mesi	37%
			6 mesi	43%
			12 mesi	36%
			24 mesi	24%
			36 mesi	18%

Questa variabilità può riflettere la difficoltà che si incontra nell'assessment del paziente con pregresso *stroke* e dunque in presenza di altri sintomi neurologici, quali afasia, anosognosia, labilità emotiva, compromissione cognitiva (Spencer *et al.*, 1997); inoltre, l'uso di scale diagnostiche per la depressione in questi soggetti può risultare problematico, poiché punteggi elevati possono riflettere sintomi neurologici o *distress* aspecifico (Schramke *et al.*, 1998), portando a sovrastimare il disturbo.

Gli studi di prevalenza della PSD possono essere ulteriormente complicati dalla presenza di comorbidità psichiatriche in grado di mascherare la sintomatologia depressiva (Whyte & Mulsant, 2002), in particolar modo dai disturbi d'ansia, la cui prevalenza è dimostrata essere maggiore nei soggetti con pregresso *stroke* rispetto alla popolazione generale (Starkstein *et al.*, 1990; Castillo *et al.*, 1993; Åström, 1996; Sembi *et al.*, 1998).

È inoltre opportuno considerare il *setting* in cui il campione studiato è stato reclutato: pazienti ospedalizzati o inseriti in strutture riabilitative hanno infatti una compromissione più grave dei pazienti oggetto di studi in comunità e quindi sono esposti ad un maggiore rischio di sviluppare una sindrome depressiva (Bruce, 2001).

La prevalenza di PSD varia con il tempo trascorso dallo *stroke*, con un picco nei primi 3-6 mesi successivi

vi all'episodio acuto e valori che restano comunque elevati nei primi 1-3 anni (Whyte & Mulsant, 2002). Per ultimo, la grande variabilità nell'accertare la prevalenza di PSD può essere spiegata, almeno in parte, dal fatto che gli studi sono stati condotti in Paesi diversi, i cui "sistemi di cura" non sono confrontabili (Whyte & Mulsant, 2002).

Eziopatogenesi della PSD

L'eziopatogenesi della PSD è un argomento piuttosto discusso e problematico, rispetto al quale si è ancora lontani da conclusioni univoche. In letteratura sono evidenziabili sostanzialmente due correnti di pensiero: ad una "teoria biologica" della PSD viene, meno frequentemente peraltro, contrapposto un "meccanismo psicosociale" (Whyte & Mulsant, 2002). Secondo la prima teoria, sarebbe l'insulto ischemico a causare direttamente il danno a circuiti neuronali implicati nella regolazione del tono dell'umore. Tale teoria è però piuttosto controversa. Vataja *et al.* (2004) hanno dimostrato che gli infarti delle strutture dei circuiti fronto-sottocorticali e, in particolare, quelli che interessano il pallido, sono associati allo sviluppo di una sindrome depressiva. Nella stessa direzione, Kim & Choi-Kwon (2000) hanno dimostrato una

forte correlazione tra PSD e sede della lesione, in particolare quando quest'ultima riguarda i lobi temporale e frontale, i gangli della base e le regioni ventrali del tronco. Singh *et al.* (2000) attribuiscono il ruolo di fattore di rischio per l'insorgenza di depressione alla presenza di un danno cerebrale frontale inferiore, indipendentemente dal lato, anche se il grado di dipendenza funzionale si è dimostrato essere un fattore più importante. Nonostante tali dati, le metanalisi di Carson *et al.* (2000), di Whyte & Mulsant (2002) e di Robinson (2003) ritengono non sufficienti le evidenze a sostegno dell'esistenza di una relazione causale tra sede della lesione ed insorgenza di PSD.

In accordo con la teoria psicosociale, invece, i principali fattori responsabili dell'insorgenza della sindrome depressiva sembrano essere gli *stressor* psicologici e sociali associati allo *stroke*, quali l'isolamento sociale ed il tentativo di adattamento all'evento cerebro-vascolare, anche se al momento i dati a supporto di questa ipotesi sono scarsi (Whyte & Mulsant, 2002). La letteratura al riguardo è datata e, piuttosto che fornire evidenze a favore della teoria psicosociale, sottolinea le criticità degli studi condotti a supporto dell'ipotesi biologica (Burvill *et al.*, 1997; Lieberman *et al.*, 1999), che trascurerebbero importanti fattori dell'*assessment* quali l'anamnesi psicopatologica personale e familiare, l'esistenza di lesioni cerebrali precedenti o di atrofia sottocorticale (Starkstein *et al.*, 1990; Carson *et al.*, 2000).

Anche quando la PSD è associata a specifiche lesioni cerebrali, la forza di tale correlazione è scarsa e funzione del tempo trascorso dall'evento acuto. Ad esempio, nel predire l'insorgenza di depressione, l'associazione con lesioni ischemiche frontali (Robinson *et al.*, 1984a) ha un effetto predittivo minore rispetto al grado di disabilità (Singh *et al.*, 2000). La forza dell'associazione con la sede della lesione è maggiore nei primi 6 mesi dopo lo *stroke* (Robinson *et al.*, 1984b), mentre i fattori psicosociali, quali l'isolamento, assumono maggiore importanza nelle depressioni ad esordio tardivo (Herrmann & Wallesch, 1993). Le relazioni esistenti tra disabilità e depressione nei sopravvissuti ad uno *stroke* supportano la nozione che la PSD sia, almeno in parte, una reazione psicologica al complesso delle disabilità causate dallo *stroke*, piuttosto che una sua diretta conseguenza neurobiologica (Sato *et al.*, 1999). L'associazione tra disabilità e depressione in altri quadri clinici è stata utilizzata per supportare la spiegazione psicologica della depressione *post stroke* (Whyte & Mulsant, 2002).

Poiché non esistono forti evidenze a supporto di una teoria puramente biologica o psicosociale e quelle esi-

stenti sono ancora piuttosto contrastanti, è al momento corretto sostenere che la maggior parte delle PSD abbia un'origine multifattoriale, in accordo con il paradigma bio-psico-sociale delle malattie mentali (Goldberg & Huxley, 1992).

Fattori predittivi di PSD

Molteplici fattori sono stati considerati implicati nell'insorgenza di PSD. È stata a più riprese avanzata l'ipotesi di una relazione tra depressione e malattie vascolari, al punto da introdurre il concetto di "depressione vascolare" (Alexopoulos *et al.*, 1997): con questo termine si indicano un gruppo di sindromi depressive dell'età avanzata dovute a meccanismi vascolari differenti. La revisione di Thomas *et al.* (2004) ha sottolineato la relazione bidirezionale tra depressione e malattie vascolari, mentre Camus *et al.* (2004) hanno ipotizzato che la depressione nell'anziano e le malattie vascolari abbiano in comune il meccanismo fisiopatologico oppure la predisposizione genetica.

Se la letteratura è concorde nell'indicare che un peggioramento *stroke* aumenti il rischio di sviluppare sintomi depressivi, l'associazione con i fattori di rischio cardio-cerebrovascolare è, tuttavia, contraddittoria: (Stewart *et al.*, 2001; Kim *et al.*, 2002; Whyte *et al.*, 2004). Ad esempio, Stewart *et al.* (2001), che da un lato rilevano una associazione statisticamente significativa tra peggioramento *stroke* e depressione (O.R. 3.44, 95% CI 1.09-10.9, P=0.034), indipendentemente dalle misure di disabilità, non hanno, invece, riportato alcuna associazione tra depressione e altre misure di rischio o di malattia vascolare. Tale studio, tuttavia, presentava alcuni limiti: il campione non rappresentativo della popolazione, l'alta percentuale di rifiuto, la bassa potenza statistica e la bassa sensibilità e specificità del questionario per depressione, la *Geriatric Depression Scale* (GDS) (D'Ath *et al.*, 1994), con uso dunque di diagnosi "self-report"; tali risultati paiono quindi difficilmente generalizzabili. Kim *et al.* (2002), in uno studio trasversale condotto sul territorio, hanno preso in considerazione la possibile associazione tra depressione e malattia vascolare in un campione di soggetti anziani con compromissione cognitiva (*Mini-Mental State Examination* (MMSE) \leq 24). I risultati di questo studio confermano una associazione statisticamente significativa tra peggioramento *stroke* e insorgenza di depressione (OR 3.27, 95% CI 1.46-7.31), in particolare nel caso dei soggetti con minor *impairment* cognitivo e con un maggior grado di indipendenza nelle attività quotidiane. Anche in questo caso non è emersa alcuna associazione tra depressione e altre misure di

malattia o rischio vascolare. Whyte *et al.* (2004), in una *survey* condotta su una popolazione anziana, hanno dimostrato che i soggetti con pregresso *stroke* presentavano un rischio di sviluppare sintomi depressivi clinicamente significativi a distanza di 2 anni almeno 6 volte maggiore, associazione questa indipendente da variabili quali età, sesso, scolarità, presenza di disabilità funzionale, diabete mellito e precedenti sintomi depressivi. L'ampia numerosità campionaria di questo studio nonché la sua natura *community-based* sembrerebbero permettere la generalizzabilità dei risultati. Tuttavia i sintomi depressivi sono stati valutati esclusivamente con una versione modificata della *Center for Epidemiological Studies Depression Scale* (CES-D) (Radloff, 1977), questionario di *screening* standard che non permette di formulare diagnosi sindromiche e limita l'indagine alla sola ultima settimana, non prevedendo, dunque, la raccolta di un'anamnesi psicopatologica. Oltre a ciò, sia lo *stroke* che i fattori di rischio vascolare sono stati valutati tramite strumenti *self-report* e non comprendevano indagini strumentali. Sempre stando al lavoro di Whyte *et al.* (2004), la *disabilità* non è risultata essere un predittore di depressione dopo lo *stroke*, dato in linea con i lavori di Ouimet *et al.* (2001) e di Cassidy *et al.* (2004), in contraddizione però a quanto riportato in alcuni studi precedenti (Ng *et al.*, 1995; Burvill *et al.*, 1997; Ramasubbu *et al.*, 1998).

Tuttavia questi risultati sono in contrasto con altri studi che indicano quali possibili fattori predittivi di PSD la *gravità* dello *stroke* e dei *deficit* neurologici e cognitivi ad esso conseguenti e le *limitazioni funzionali* che ne derivano (Anderson *et al.*, 2001; Pohjasvaara *et al.*, 2002; Berg *et al.*, 2003; Desmond *et al.*, 2003; Appelros & Viitanen, 2004; Eriksson *et al.*, 2004; Verdelho *et al.*, 2004). In particolare, uno studio italiano (Spalletta *et al.*, 2002) evidenzia una corrispondenza biunivoca: la compromissione cognitiva sembra svolgere il ruolo di fattore predittivo, e, viceversa, la depressione sembra essere predittiva di compromissione cognitiva, quando associata a *stroke* sinistro, riportando nuovamente l'attenzione sulla controversa associazione tra sede della lesione e sintomatologia depressiva.

Tra le singole complicanze neurologiche dell'ictus, Kauhanen *et al.* (2000) hanno riconosciuto nell'*afasia* un importante fattore predittivo di depressione: il 70% dei pazienti afasici soddisfa i criteri diagnostici del DSM-III-R per la depressione a 3 mesi e il 62% a 12 mesi dallo *stroke*; la prevalenza della depressione maggiore aumenta dall'11 al 33% durante il periodo di *follow-up* di 12 mesi. Al contrario, secondo lo studio di Spalletta precedentemente citato l'*afasia*, indifferente-

mente dall'emisfero colpito, non è risultata associata a disturbo depressivo maggiore. Non sono infatti emerse differenze statisticamente significative tra la prevalenza di depressione in pazienti con e senza *afasia* (Spalletta *et al.*, 2002).

Anche la relazione tra PSD e *caratteristiche demografiche* dei pazienti (età e sesso) è controversa. Alcuni studi hanno identificato quale fattore predittivo il sesso femminile (Desmond *et al.*, 2003; Angelelli *et al.*, 2004; Cassidy *et al.*, 2004; Eriksson *et al.*, 2004), un altro quello maschile (Berg *et al.*, 2003). Due studi hanno riscontrato un'associazione positiva con l'età più elevata (Berg *et al.*, 2001; 2003), mentre altrettante ricerche hanno rilevato una correlazione con l'età più giovane (Eriksson *et al.*, 2004; Verdelho *et al.*, 2004).

Sembrano essere fattori predittivi di PSD alcuni *fattori psicosociali*, quali vivere da soli (Robinson-Smith *et al.*, 2000; Ouimet *et al.*, 2001; Eriksson *et al.*, 2004), oppure in un'istituzione (Eriksson *et al.*, 2004). Una storia di depressione (Gillen *et al.*, 2001; Verdelho *et al.*, 2004), un'anamnesi personale positiva per disturbi psichiatrici (Ouimet *et al.*, 2001) e la presenza di apnee notturne (Sandberg *et al.*, 2001) si sono dimostrati fattori in grado di aumentare il rischio di sviluppare una sintomatologia depressiva in pazienti con pregresso *stroke*. Un interessante studio (Aben *et al.*, 2002a) ha preso in considerazione i tratti di personalità come possibili fattori di vulnerabilità per la PSD. I soggetti con elevati livelli di *neuroticism* avevano un rischio statisticamente significativo di sviluppare PSD 4.6 volte più elevato dei soggetti con bassi livelli di *neuroticism*, indipendentemente dalla sede della lesione.

In conclusione, la forte e persistente associazione tra *stroke* e conseguenti sintomi depressivi, indipendentemente dal livello di disabilità o dalla presenza di fattori di rischio cerebrovascolari, sottolineano la necessità di un attento monitoraggio delle condizioni psicopatologiche dei soggetti sopravvissuti ad uno *stroke*, anche a distanza di anni dall'evento, specialmente poi per quei pazienti che hanno mostrato sintomi depressivi precocemente nel decorso *post stroke* o per chi ha una anamnesi positiva per disturbi psichiatrici, per chi vive da solo o all'interno di una istituzione, in un contesto sociale degradato.

Decorso ed esiti della PSD

Il decorso della PSD può essere molto variabile: alcuni autori riportano un picco di prevalenza a 3-6 mesi dallo *stroke* ed un declino ad un anno (Whyte & Mulsant, 2002), altri invece sostengono che la prevalenza di

depressione resta elevata ad un anno dallo *stroke*, senza subire flessioni (Angelelli *et al.*, 2004). Se la sintomatologia depressiva non va incontro ad una remissione spontanea nel corso del primo anno, il rischio di cronicizzazione sembra essere molto elevato (Andersen, 1997). È stata, inoltre, rilevata un'associazione tra epoca di esordio e decorso della PSD: più precoce è l'esordio, più pronta e frequente è la remissione spontanea; al contrario, un esordio tardivo è risultato associato ad un tasso di remissione spontanea più basso (Whyte & Mulsant, 2002). La PSD può influenzare direttamente l'esito dello *stroke*. È stato, ad esempio, dimostrato che la presenza di sintomi depressivi può aumentare il rischio di cadute (Jorgensen *et al.*, 2002), compromettere il recupero nelle attività quotidiane (*Activities of Daily Living*, ADL) (Pohjasvaara *et al.*, 2001a), essere associata ad uno scarso esito funzionale (Paolucci *et al.*, 2001; Turner-Stokes & Hassan, 2002a) e ad un più lento recupero delle capacità funzionali di base (Turner-Stokes & Hassan, 2002a), con un conseguente maggiore utilizzo di strutture riabilitative, una più alta frequenza di ricoveri in ospedali generali e la necessità di aiuto domiciliare (Beekman *et al.*, 1998; Gillen *et al.*, 2001); inoltre, la PSD può peggiorare la funzione cognitiva ed il funzionamento sociale (Turner-Stokes & Hassan, 2002a).

I pazienti affetti da PSD risultano esposti ad un aumentato rischio di mortalità (House *et al.*, 2001; Williams *et al.*, 2004). In particolare, la presenza di idee suicidarie è risultata essere più frequentemente associata alla presenza di *stroke* ricorrenti, localizzati nell'emisfero destro e comportanti una più grave compromissione funzionale, una maggiore disabilità e sintomi depressivi (Pohjasvaara *et al.*, 2001b).

Questi dati giustificano il riconoscimento precoce della PSD, la presa in carico ed il trattamento, per quanto possibile, di tutti gli aspetti depressivi che compromettono il funzionamento globale del malato.

Stroke, qualità della vita e PSD

La potenzialità disabilitante dello *stroke* è straordinariamente elevata; si pensi al ventaglio di sequele che esso può comportare, in grado di compromettere l'autonomia del soggetto, sia fisica che psicologica, la sua capacità di muoversi, comunicare, ricordare, pensare, badare a se stesso. Una percentuale piuttosto elevata di persone con un pregresso *stroke* è però in grado di recuperare buona parte delle capacità perdute, ritornando ad essere quasi completamente indipendente, ma compromessa in termini di qualità di vita. È noto che il costrutto della *Quality of Life* (QoL), in termini psicometrici,

contempla due principali aspetti: uno "oggettivo" o "funzionale" ed uno "soggettivo" o "psicologico". Jaracz *et al.* (2002) hanno mostrato, nonostante il favorevole recupero funzionale, una compromissione della QoL sia soggettiva che oggettiva (Jaracz & Kozubski, 2003). I fattori predittivi più importanti si sono dimostrati essere la depressione e la disabilità fisica, mentre la compromissione neurologica e l'essere coniugato lo erano esclusivamente per la QoL funzionale (Jaracz *et al.*, 2002; Jaracz & Kozubski, 2003). Quest'ultima era, inoltre, meglio spiegata dalle conseguenze dirette dello *stroke*, che invece non erano fattori sufficienti a determinare il benessere psicologico. Sturm *et al.* (2004) hanno identificato come fattori predittivi di un peggioramento della QoL in caso di *stroke* la severità del quadro, l'età, il sesso femminile, il *neglect* ed un basso status socio-economico. Ulteriori fattori peggiorativi della QoL nei soggetti sopravvissuti sono risultati essere il grado di handicap, la compromissione fisica, l'ansia, la depressione, la disabilità, l'istituzionalizzazione, la demenza e l'età. La correlazione tra una bassa valutazione soggettiva della QoL in soggetti con pregresso *stroke* e la presenza di ansia o depressione rilevata dallo studio di Fruehwald *et al.* (2001) può essere dovuta al fatto che le persone depresse tendenzialmente attribuiscono alla loro situazione di vita globale un punteggio più negativo rispetto a quello attribuito dai parenti o dai curanti.

Robinson-Smith *et al.* (2000) hanno rilevato una correlazione tra qualità di vita a 6 mesi dopo lo *stroke* e livello di indipendenza funzionale come misurato alle dimissioni dall'ospedale. Le aree meno problematiche risultano essere quelle relative a famiglia, casa e supporto emotivo, mentre quelle più compromesse riguardano indipendenza, salute fisica, lavoro e vita sessuale.

In conclusione, anche gli studi sulla QoL giustificano una precoce presa in carico dei soggetti con pregresso *stroke* al fine di ridurre la dipendenza fisica e la sintomatologia depressiva, agendo sia sulla sfera della disabilità che su quella dell'umore.

Trattamento della PSD

Tre revisioni sistematiche (Whyte & Mulsant, 2002; Robinson, 2003; Turner-Stokes & Hassan, 2002b), confrontano l'efficacia dei farmaci antidepressivi nel trattamento della PSD (tabella II). Il lavoro di Whyte & Mulsant (2002) ha dimostrato l'efficacia sia degli antidepressivi triciclici (TCA) che dei serotoninergici (SSRI). Lo studio di Robinson (2003) ha individuato quale prima linea di intervento nortriptilina e citalopram in pazienti che non presentavano controindicazioni.

Tabella II. – *Metanalisi ed RCT in tema di trattamenti per la PSD.*

Metanalisi	RCT inclusi
Whyte & Mulsant, 2002	Lipsey (1984) Robinson (2000) Wiart (2000)
Robinson, 2003	Lipsey (1984) Reding (1986) Andersen (1994) Robinson (2000) Wiart (2000) Lipsey (1984) Reding (1986) Andersen (1994)
Turner-Stokes & Hassan, 2002b	Gonzalez-Torrecillas (1995) Palomaki (1999) Wiart (2000) Lazarus (1994) Robinson (2000) Lauritzen (1994) Lipsey (1984) Reding (1986) Ohtomo (1991) Andersen (1994)
Hackett et al., 2004	Wiart (2000) Murray 2002 Fruewald (2003)

Turner-Stokes & Hassan (2002b) hanno rilevato che sia i TCA che gli SSRI sono efficaci, ma i serotoninergici sembrano preferibili nei pazienti con *stroke* per l'azione più pronta e per il più favorevole profilo di effetti collaterali. Tra gli SSRI, non ci sono evidenze dirette a guidare la scelta del farmaco: in assenza di un'indicazione, il farmaco di prima scelta sembrerebbe essere la sertralina per la potenza, i minimi effetti sedativi e l'assenza di interazioni con il warfarin. Un'appropriata seconda scelta può essere offerta dal citalopram. Non esistono dati sufficienti a dimostrare una significativa efficacia di altre terapie, quali l'utilizzo di psicostimolanti, la terapia elettroconvulsivante (ECT) (Whyte & Mulsant, 2002; Robinson, 2003) o il trattamento psicologico (terapia cognitivo-comportamentale) (Robinson, 2003; Lincoln & Flannaghan, 2003). La *review* di Robinson ha, inoltre, indicato che il trattamento antidepressivo può avere effetti positivi sulla compromissione cognitiva, può aumentare la sopravvivenza e migliorare il rendimento nelle attività quotidiane, dato quest'ultimo non confermato nello studio di Paolucci *et al.* (2001).

Critici rispetto a questi risultati, Hackett *et al.* (2004), in una revisione sistematica, hanno sottolineato che non esistono forti evidenze riguardo ai benefici prodotti dalla farmacoterapia o dalla psicoterapia, intesi come una completa remissione della sintomatologia depressiva; una riduzione parziale dei punteggi ottenuti alle scale di valutazione della depressione non giustifica - secondo gli autori - l'uso routinario di farmaci o di interventi psicoterapeutici nel trattamento della PSD.

Tra gli RCT non inclusi nelle revisioni considerate, un recente studio randomizzato in doppio cieco (Rampello *et al.*, 2004) ha confrontato l'efficacia di citalopram e reboxetina. Entrambi i farmaci sono risultati sicuri e ben tollerati; gli autori propendono per l'utilizzo del citalopram in caso di ansia concomitante, mentre suggeriscono la reboxetina laddove prevalga il rallentamento psicomotorio. Ad oggi non ci sono sufficienti evidenze in favore di un trattamento preventivo della depressione in corso di *stroke* (Anderson *et al.*, 2004), anche se sertralina (Rasmussen *et al.*, 2003), nortriptilina e fluoxetina (Narushima *et al.*, 2002) sembrerebbero di potenziale utilità.

A fronte dell'efficacia dimostrata dalla terapia farmacologica, si impongono alcune considerazioni. La terapia va iniziata precocemente (entro il primo mese), perché in tal modo risulta più efficace nel ridurre la gravità della compromissione e nel mantenere il miglioramento (Narushima & Robinson, 2003). In un'ottica rischio-beneficio non ha però alcuna giustificazione il trattamento preventivo di tutti i sopravvissuti a rischio di PSD (Hackett *et al.*, 2004). In altri termini, anche la letteratura farmacologica conferma l'indicazione per una precoce valutazione dei pazienti da sottoporre a terapia (Eriksson *et al.*, 2004).

In caso di concomitante terapia con anticoagulanti, l'utilizzo di serotoninergici deve tenere conto delle interazioni che questa classe di antidepressivi ha con il warfarin con il possibile prolungamento del PT e dell'INR ed il conseguente aumentato rischio di emorragie. Sayal *et al.* (2000) e Turner-Stokes & Hassan (2002b), nelle loro revisioni, riportano l'interazione più rilevante con fluoxetina e fluvoxamina, in virtù della loro potente inibizione del citocromo CYP2C9, che metabolizza l'isoforma più attiva del warfarin, oltre all'interazione con la serotonina piastrinica. La sertralina ha un diverso profilo di interazioni farmacologiche, che esclude il warfarin, rendendola più sicura. Non ci sono, invece, evidenze sufficienti riguardo possibili interazioni tra warfarin e citalopram. Tali dichiarazioni derivano tuttavia da *case reports*, da studi su volontari o sono desunte da studi *in vitro*. Sayal *et al.* (2000) sottolineano comunque l'importanza di un attento monitoraggio, effettuando controlli del PT e dell'INR, inizialmente 2-3 giorni dopo l'inizio della terapia antidepressiva, ogni 3-4 giorni per le successive 2-3 settimane, fino alla stabilizzazione dell'INR, ed infine periodicamente secondo le indicazioni dello specifico anticoagulante utilizzato.

Nel caso di soggetti resistenti al trattamento psicofarmacologico, lo studio di Jorge *et al.* (2004) ha dimostrato l'efficacia della stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (*Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation*, rTMS) nel ridurre la sintomatologia depressiva.

CONCLUSIONI

La letteratura presa in considerazione autorizza a ritenere la depressione una possibile complicanza delle malattie cerebrovascolari acute. È stata però proposta l'ipotesi inversa, che l'essere clinicamente depressi, cioè, possa costituire un fattore di rischio per l'insorgenza di uno *stroke*. Gli studi che sostengono questa tesi, tuttavia, non avanzano ipotesi eziopatogenetiche al riguardo (Robinson, 2003). Ciò che emerge con evidenza è la presenza di un'associazione significativa tra queste due patologie, con un rischio relativo di *stroke* proporzionale alla gravità della depressione che raddoppia nei soggetti con sintomi depressivi più gravi, rispetto a quelli con una sintomatologia più lieve (Jonas & Mussolino, 2000; Ohira *et al.*, 2001; Ostir *et al.*, 2001).

Inoltre, le evidenze di una relazione causale tra la depressione associata a *stroke* e *outcome* avversi è complicata da potenziali fattori di confondimento quali età, genere, classe sociale, disabilità fisica e altre patologie concomitanti. È noto che un disturbo dell'umore interferisce nel processo riabilitativo (Sinyor, 1986; Parikh *et al.*, 1990) compromettendo le attività fisiche e cognitive (Robinson *et al.*, 1986) e contribuendo a portare disagio tra i *carer* (Anderson *et al.*, 1995), oltre al già citato

aumento del rischio di mortalità (House, *et al.*, 2001; Williams *et al.*, 2004).

La *Post Stroke Depression* (PSD) è, dunque, un'entità clinica autonoma da un punto di vista epidemiologico, psicopatologico e, non ultimo, di programmazione sanitaria. Ulteriori studi individueranno i meccanismi che legano lo *stroke* alla depressione. È tuttavia lecito ipotizzare che molto apprenderemo, nel breve periodo, dalla clinica dello *stroke* in termini morfologici, funzionali e neuropsicologici affinando le nostre capacità di osservazione, analisi e collaborazione interdisciplinare. Le dimensioni del problema, la frequenza con cui la PSD si presenta, l'aumentata capacità di intervento, la sempre più alta sopravvivenza dei pazienti, la disponibilità di molecole attive nei confronti della sintomatologia depressiva, caratterizzate da una maggiore tollerabilità giustificano l'interesse crescente degli psichiatri nei confronti di tali quadri. Letteratura ed esperienza clinica concordano, inoltre, sull'importanza dell'intervento dello psichiatra già in fase acuta.

Un approccio multidisciplinare all'ictus acuto non può che giovare al paziente e costituire motivo di reciproco interesse per il neurologo e lo psichiatra, insieme - ovviamente - a fisiatra, cardiologo, rianimatore ed internista.

Tabella III. - RCT in tema di trattamenti per la PSD.

Autore (anno)	Disegno dello studio	N	Criteri diagnostici (strumenti diagnostici)	Durata del trial	Periodo dallo <i>stroke</i>	Trattamento	Risposta
TRATTAMENTO CON ANTIDEPRESSIVI							
Robinson (2000)	Crossover design	56	DSM-IV (HDRS)	12 settimane	< 6 mesi	Fluoxetina Nortriptilina Placebo	14% 77% 31%
Wiat (2000)	Studio multicentrico in doppio cieco, controllato con placebo	31	ICD-10 (MADRS)	6 settimane	< 3 mesi	Fluoxetina Placebo	62.5% 33.3%
Fruewald (2003)	Studio randomizzato in doppio cieco, controllato con placebo	54	(HDRS)	12 settimane di trattamento 18 mesi di follow-up	< 2 settimane	Fluoxetina Placebo	81.8% 27.8%
Rampello (2003)	Studio randomizzato in doppio cieco	74	DSM-IV (HDRS, BDI)	16 settimane	< 12 mesi	Citalopram Reboxetina	Miglior risposta al citalopram nei pz con <i>anxious depression</i> Miglior risposta alla reboxetina nei pz con <i>retarded depression</i>

Tabella III. – Segue.

Autore (anno)	Disegno dello studio	N	Criteri diagnostici (strumenti diagnostici)	Durata del trial	Periodo dallo stroke	Trattamento	Risposta
TRATTAMENTO PREVENTIVO CON ANTIDEPRESSIVI							
Narushima (2002)	Studio randomizzato in doppio cieco, controllato con placebo	48	DSM-IV?	3 mesi di trattamento 21 mesi di follow-up	–	Nortriptilina Fluoxetina Placebo	1 pz. su 13 ha sviluppato d. minore 1 pz. su 13 ha sviluppato d. minore 5 pz. su 15 hanno sviluppato d. minore
Rosmussen (2003)	Studio randomizzato in doppio cieco controllato con placebo	137	ICD 10	12 mesi	< 4 settimane	Sertralina Placebo	10% dei pz. trattati ha sviluppato depressione 30% dei pz. trattati ha sviluppato depressione
STIMOLAZIONE MAGNETICA TRANSCRANICA RIPETITIVA (rTMS)							
Jorge (2004)	Studio randomizzato in doppio cieco, in parallelo	20	DSM-IV (HDRS)	2 settimane	17.8 mesi	rTMS rTMS	30% risposta clinica 10% remissione Nessuna risposta
TERAPIA COGNITIVO COMPORTAMENTALE (CBT)							
Lincoln (2003)	Studio randomizzato controllato con placebo	123	ICD-10 (BDI, WDI, SCAN)	3 mesi	< 6 mesi	CBT Placebo Trattamento standard	Non differenze statisticamente significative tra i tre gruppi

RIASSUNTO. Scopo – Definire le caratteristiche epidemiologiche e cliniche della Post Stroke Depression (PSD) e valutarne le opzioni di trattamento in termini di efficacia. **Metodi** – Ricerca sistematica tramite il database elettronico Medline includendo tutti i lavori relativi all'argomento, pubblicati tra il 2000 ed il 2004. In aggiunta, esame manuale della letteratura. **Risultati** – L'insorgenza di sintomatologia depressiva in seguito ad ictus è evento frequente. L'insorgenza di uno *stroke* in soggetti primariamente depressi è evento frequente. Il rischio di non diagnosticare un episodio depressivo in un soggetto è più elevato se lo stesso ha subito un insulto cerebrovascolare. Lo *stroke* ha un elevato potere disabilitante, in grado di compromettere notevolmente la qualità della vita di chi è stato colpito, così come di chi se ne occupa. Gli antidepressivi sono efficaci nel trattamento della PSD, pur non essendo in grado di ottenere una completa remissione della sintomatologia. **Conclusioni** – Ci sono sufficienti evidenze di ordine epidemiologico, patogenetico, clinico e terapeutico per giustificare l'interesse degli psichiatri per i rapporti fra *stroke* e depressione.

PAROLE CHIAVE: malattia cerebrovascolare acuta, *stroke*, ictus, depressione, qualità della vita

BIBLIOGRAFIA

- Aben I., Denollet J., Lousberg R., Verhey F., Wojciechowski F. & Honig A. (2002a). Personality and vulnerability to depression in stroke patients: a 1-year prospective follow-up study. *Stroke* 33, 2391-2395.
- Aben I., Verhey F., Lousberg R., Lodder J. & Honig A. (2002b). Validity of the Beck Depression Inventory, Hospital Anxiety and Depression Scale, SCL-90, and Hamilton Depression Rating Scale as screening instruments for depression in stroke patients. *Psychosomatics* 43, 386-393.
- Alexopoulos J.S., Meyers B.S., Young R.C., Campbell S. Silbersweig D. & Charleson M. (1997). "Vascular depression" hypothesis. *Archives of General Psychiatry* 54, 915-922.
- American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4th. Ed., Text Revised). American Psychiatric Publishing: Washington DC.
- Andersen G. (1997). Post-stroke depression: diagnosis and incidence. *European Psychiatry* 12, Suppl. 3, 255-260.
- Anderson C.S., Linto J. & Stewart-Wynne E.G. (1995). A population-based assessment of the impact and burden of caregiving for long-term stroke survivors. *Stroke* 26, 843-849.
- Anderson C.S., Hackett M.L. & House A.O. (2004). Interventions for preventing depression after stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 1.
- Anderson R.J., Freedland K.E., Clouse R.E., Lustman PJ (2001). The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Care* 24, 1069-1078.
- Angelelli P., Paolucci S., Bivona U., Piccardi L., Ciurli P., Cantagallo A., Antonucci G., Fasotti L., Di Santantonio A., Grasso M.G. & Pizzamiglio L. (2004). Development of neuropsychiatric symptoms in poststroke patients: a cross-sectional study. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 110, 55-63.
- Appelros P. & Viitanen M. (2004). Prevalence and predictors of depression at one year in a Swedish population-based cohort with first-ever stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 13, 52-57.
- Åström M. (1996). Generalized anxiety disorder in stroke patients: a 3-year longitudinal study. *Stroke* 27, 270-275.
- Beekman A.T.F., Penninx B.W.J.H., Deeg D.J.H., Ormel J., Smit J.H., Braam A.W. & van Tilburg W. (1998). Depression in survivors of stroke: a community-based study of prevalence, risk factors and consequences. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 33, 463-470.

- Benaim C., Cailly B., Perennou D & Pelissie J. (2004). Validation of the Aphasic Depression Rating Scale. *Stroke* 35, 1692-1696.
- Berg A., Palomaki H., Lehtihalmes M., Lonnqvist J. & Kaste M. (2001). Poststroke depression in acute phase after stroke. *Cerebrovascular Diseases* 12, 14-20.
- Berg A., Palomaki H., Lehtihalmes M., Lonnqvist J. & Kaste M. (2003). Poststroke depression: an 18-month follow-up. *Stroke* 34, 138-143.
- Bruce M. (2001). Depression and disability in late life: directions for future research. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 9, 102-112.
- Burvill P.W., Johnson G.A., Chakera T.M.H., Stewart-Wynne E.G., Anderson C.S. & Jamrozik K.D. (1996). The place of site of lesion in the aetiology of post-stroke depression. *Cerebrovascular Diseases* 6, 208-215.
- Burvill P., Johnson G., Jamrozik K., Anderson C. & Stewart-Wynne E. (1997). Risk factors for post-stroke depression. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 12, 219-226.
- Camus V., Kraehenbuhl H., Preisigc M., Bula C.J. & Waeber G. (2004). Geriatric depression and vascular diseases: what are the links? *Journal of Affective Disorders* 81, 1-16.
- Carson A.J., MacHale S., Allen K., Lawrie S.M., Dennis M., House A. & Scarpe M. (2000). Depression after stroke and lesion location: a systematic review. *Lancet* 356, 122-126.
- Cassidy E., O'Connor R. & O'Keane V. (2004). Prevalence of post-stroke depression in an Irish sample and its relationship with disability and outcome following inpatient rehabilitation. *Disability and Rehabilitation* 26, 71-77.
- Castillo S., Starkstein S., Fedoroff P., Price T. & Robinson R. (1993). Generalized anxiety after stroke. *Journal of Nervous and Mental Disease* 181, 100-106.
- D'Ath P., Katona P., Mullan E., Evans S., Katona C. (1994). Screening, detection and management of depression in elderly primary care attenders. I: The acceptability and performance of the 15 item Geriatric Depression Scale (GDS15) and the development of short versions. *Family Practice* 2, 260-266.
- Desmond D.W., Remien R.H., Moroney J.T., Stern Y., Sano M. & Williams J.B. (2003). Ischemic stroke and depression. *Journal of the International Neuropsychological Society* 9, 429-439.
- Eriksson M., Asplund K., Glader E.L., Norrving B., Stegmayr B., Terent A., Asberg K.H., Wester P.O. & Riks-Stroke Collaboration (2004). Self-reported depression and use of antidepressants after stroke: a national survey. *Stroke* 35, 936-941.
- Fedoroff J.P., Starkstein S.E., Parikh R.M., Price T.R. & Robinson R.G. (1991). Are depressive symptoms non-specific in patients with acute stroke? *American Journal of Psychiatry* 148, 1172-1176.
- Fruehwald S., Loffler H., Eher R., Saletu B. & Baumhackl U. (2001). Relationship between depression, anxiety and quality of life: a study of stroke patients compared to chronic low back pain and myocardial ischemia patients. *Psychopathology* 34, 50-56.
- Gillen R., Tenne H., McKee T.E. & Gernert-Dott P. (2001). Depressive symptoms and history of depression predict rehabilitation efficiency in stroke patients. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 82, 1645-1649.
- Goldberg D. & Huxley P. (1992). *Common Mental Disorders: a Bio-Social Model*. Routledge: London.
- Hackett M.L., Anderson C.S. & House A.O. (2004). Interventions for treating depression after stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 2.
- Hatano S. (1976). Experience from a multicentre stroke register: a preliminary report. *Bulletin of the WHO* 54, 541-553.
- Herrmann M. & Wallesch C. (1993). Depressive changes in stroke patients. *Disability and Rehabilitation* 15, 55-66.
- House A., Knapp P., Bamford J. & Vail A. (2001). Mortality at 12 and 24 months after stroke may be associated with depressive symptoms at 1 month. *Stroke* 32, 696-701.
- Jaracz K. & Kozubski W. (2003). Quality of life in stroke patients. *Acta Neurologica Scandinavica* 107, 324-329.
- Jaracz K., Jaracz J., Kozubski W. & Rybakowski J.K. (2002). Post-stroke quality of life and depression. *Acta Neuropsychiatrica* 14, 219-225.
- Jonas B.S. & Mussolino M.E. (2000). Symptoms of depression as a prospective risk factor for stroke. *Psychosomatic Medicine* 62, 463-471.
- Jorge R.E., Robinson R.G., Tateno A., Narushima K., Acion L., Moser D., Arndt S. & Chmerinski E. (2004). Repetitive transcranial magnetic stimulation as a treatment of poststroke depression: a preliminary study. *Biological Psychiatry* 55, 398-405.
- Jorgensen L., Engstad T. & Jacobsen B.K. (2002). Higher incidence of falls in long-term stroke survivors than in population controls: depressive symptoms predict falls after stroke. *Stroke* 33, 542-547.
- Kauhanen M.L., Korpelainen J.T., Hiltunen P., Maatta R., Mononen H., Brusin E., Sotaniemi K.A. & Myllyla V.V. (2000). Aphasia, depression, and non-verbal cognitive impairment in ischaemic stroke. *Cerebrovascular Diseases* 10, 455-461.
- Kim J.M., Stewart R., Shin I.S. & Yoon J.S. (2002). Previous stroke but not vascular risk factors are associated with depression in a cognitively impaired older Korean population. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 17, 453-458.
- Kim J.S. & Choi-Kwon S. (2000). Poststroke depression and emotional incontinence: correlation with lesion location. *Neurology* 54, 1805-1810.
- Lieberman D., Friger M., Fried V., Grinshpun Y., Mytlis N., Tyllis R., Galinsky D. & Lieberman D. (1999). Characterization of elderly patients in rehabilitation: stroke versus hip fracture. *Disability and Rehabilitation* 21, 542-547.
- Lincoln N.B. & Flannaghan T. (2003). Cognitive behavioural psychotherapy for depression following stroke: a randomized controlled trial. *Stroke* 34, 111-115.
- Lincoln N.B., Nicholl C.R., Flannaghan T., Leonard M. & Van der Gucht E. (2003). The validity of questionnaire measures for assessing depression after stroke. *Clinical Rehabilitation* 17, 840-846.
- Narushima K. & Robinson R.G. (2003). The effect of early versus late antidepressant treatment on physical impairment associated with poststroke depression: is there a time-related therapeutic window? *Journal of Nervous and Mental Disease* 191, 645-652.
- Narushima K., Kosier, J. T. & Robinson R.J (2002). Preventing post-stroke depression: a 12-week double-blind randomized treatment trial and 21-month follow-up. *Journal of Nervous & Mental Disease* 190, 296-303.
- Ng K., Chan K. & Straughan P. (1995). A study of post-stroke depression in a rehabilitative center. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 92, 75-79.
- Ohira T., Iso H., Satoh S., Sankai T., Tanigawa T., Ogawa Y., Imano H., Sato S., Kitamura A. & Shimamoto T. (2001). Prospective study of depressive symptoms and risk of stroke among Japanese. *Stroke* 32, 903-907.
- Ostir G.V., Markides K.S., Peek M.K. & Goodwin J.S. (2001). The association between emotional well-being and the incidence of stroke in older adults. *Psychosomatic Medicine* 63, 210-215.
- Ouimet M.A., Primeau F. & Cole M.G. (2001). Psychosocial risk factors in poststroke depression: a systematic review. *Canadian Journal of Psychiatry* 46, 819-828.
- Paolucci S., Antonucci G., Grasso M.G., Morelli D., Troisi E., Coiro P., De Angelis D., Rizzi F. & Bragoni M. (2001). Post stroke depression, antidepressant treatment and rehabilitation results: a case control study. *Cerebrovascular Diseases* 12, 264-271.
- Parikh R., Robinson R., Lipsey J., Starkstein S., Fedoroff J. & Price T. (1990). The impact of poststroke depression on recovery in activities of daily living over a 2-year follow-up. *Archives of Neurology* 47, 785-789.
- Pohjasvaara T., Vataja R., Leppavuori A., Kaste M. & Erkinjuntti T. (2001a). Depression is an independent predictor of poor long-term functional outcome post-stroke. *European Journal of Neurology* 8, 315-319.
- Pohjasvaara T., Vataja R., Leppavuori A., Kaste M. & Erkinjuntti T. (2001b). Suicidal ideas in stroke patients 3 and 15 months after stroke. *Cerebrovascular Diseases* 12, 21-26.
- Pohjasvaara T., Leskela M., Vataja R., Kalska H., Ylikoski R., Hietanen M., Leppavuori A., Kaste M. & Erkinjuntti T. (2002). Post-stroke

- depression, executive dysfunction and functional outcome. *European Journal of Neurology* 9, 269-275.
- Radloff L.S. (1977). The CES-D Scale: a self-report depression scale for research in the general population. *Applied Psychological Measurement* 1, 385-401.
- Ramasubbu R., Robinson R.G., Flint A.J., Kosier T. & Price T.R. (1998). Functional impairment associated with acute poststroke depression: The Stroke Data Bank study. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 10, 26-33.
- Rampello L., Chiechio S., Nicoletti G., Alvano A., Vecchio I., Raffaele R. & Malaguarnera M. (2004). Prediction of the response to citalopram and reboxetine in post-stroke depressed patients. *Psychopharmacology* (Berl.) 173, 73-78.
- Rasmussen A., Lunde M., Poulsen D.L., Sorensen K., Qvitzau S. & Bech P. (2003). A double-blind, placebo-controlled study of sertraline in the prevention of depression in stroke patients. *Psychosomatics* 44, 216-21. Erratum in: *Psychosomatics*, 45, 91.
- Robinson R.G. (2003). Poststroke depression: prevalence, diagnosis, treatment, and disease progression. *Biological Psychiatry* 54, 376-387.
- Robinson R., Kubos K., Starr L., Rao K. & Price T.R. (1984a). Mood disorders in stroke patients: importance of location of lesion. *Brain* 107, 81-93.
- Robinson R., Starr L., Lipsey J., Rao K. & Price T.R. (1984b). A two-year longitudinal study of post-stroke mood disorders: Dynamic changes in associated variables over the first six months of follow-up. *Stroke* 15, 510-517.
- Robinson R., Lipsey J., Rao K. & Price T. (1986). Two-year longitudinal study of post-stroke mood disorders: comparison of acute-onset with delayed-onset depression. *American Journal of Psychiatry* 143, 1238-1244.
- Robinson-Smith G., Johnston M.V. & Allen J. (2000). Self-care self-efficacy, quality of life, and depression after stroke. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 81, 460-464.
- Sandberg O., Franklin K.A., Bucht G. & Gustafson Y. (2001). Sleep apnea, delirium, depressed mood, cognition, and ADL ability after stroke. *Journal of the American Geriatrics Society* 49, 391-397.
- Sato R., Bryan R. & Fried L. (1999). Neuroanatomic and functional correlates of depressed mood. The Cardiovascular Health Study. *American Journal of Epidemiology* 150, 919-929.
- Sayal K.S., Duncan-McConnell D.A., McConnell H.W. & Taylor D.M. (2000). Psychotropic interactions with warfarin. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 102, 250-255.
- Schramke C., Stowe R., Ratcliff G., Goldstein G. & Condray R. (1998). Poststroke depression and anxiety: different assessment methods result in variations in incidence and severity estimates. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 20, 723-737.
- Sembi S., Tarrier N., O'Neill P., Burns A. & Faragher B. (1998). Does post-traumatic stress disorder occur after stroke: a preliminary study. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 13, 315-322.
- Sharpe M., Hawton K., House A., Molyneux A., Sandercock P., Bamford J. & Warlow C. (1990). Mood disorders in long-term survivors of stroke: associations with brain lesion location and volume. *Psychological Medicine* 20, 815-828.
- Singh A., Black S.E., Herrmann N., Leibovitch F.S., Ebert P.L., Lawrence J. & Szalai J.P. (2000). Functional and neuroanatomic correlations in poststroke depression: the Sunnybrook stroke study. *Stroke* 31, 637-644.
- Sinyor D., Amato P. & Kaloupek P. (1986). Post-stroke depression: relationship to functional impairment, coping strategies, and rehabilitation outcome. *Stroke* 17, 112-117.
- Spalletta G., Guida G., De Angelis D. & Caltagirone C. (2002). Predictors of cognitive level and depression severity are different in patients with left and right hemispheric stroke within the first year of illness. *Journal of Neurology* 249, 1541-1551.
- Spencer K., Tompkins C. & Schulz R. (1997). Assessment of depression in patients with brain pathology: the case of stroke. *Psychological Bulletin* 122, 132-152.
- SPREAD (2003). *Ictus Cerebrale: Linee Guida Italiane di Prevenzione e Trattamento*. Catel: Milano.
- Starkstein S., Cohen B., Fedoroff P., Parikh R., Price T. & Robinson R. (1990). Relationship between anxiety disorders and depressive disorders in patients with cerebrovascular injury. *Archives of General Psychiatry* 47, 246-251.
- Stewart R., Prince M., Richards M., Brayne C. & Mann A. (2001). Stroke, vascular risk factors and depression. Cross-sectional study in a UK Caribbean-born population. *British Journal of Psychiatry* 178, 23-28.
- Sturm J.W., Donnan G.A., Dewey H.M., Macdonell R.A., Gilligan A.K., Srikanth V. & Thrift A.G. (2004). Quality of life after stroke. the North East Melbourne Stroke Incidence Study (NEMESIS). *Stroke* 35, 2340-2345.
- Sutcliffe L.M. & Lincoln N.B. (1998). The assessment of depression in aphasic stroke patients: the development of the Stroke Aphasic Depression Questionnaire. *Clinical Rehabilitation* 12, 506-513.
- Sinyor D., Amato P. & Kaloupek P. (1986). Post-stroke depression: relationship to functional impairment, coping strategies, and rehabilitation outcome. *Stroke* 17, 112-117.
- Thomas A. J., Kalaria R.N. & O'Brien J.T. (2004). Depression and vascular disease: what is the relationship? *Journal of Affective Disorders* 79, 81-95.
- Turner-Stokes L. & Hassan N. (2002a). Depression after stroke: a review of the evidence base to inform the development of an integrated care pathway. Part 1: diagnosis, frequency and impact. *Clinical Rehabilitation* 16, 231-247.
- Turner-Stokes L. & Hassan N. (2002b). Depression after stroke: a review of the evidence base to inform the development of an integrated care pathway. Part 2: treatment alternatives. *Clinical Rehabilitation* 16, 248-260.
- Vataja R., Leppavuori A., Pohjasvaara T., Mantyla R., Aronen H.J., Salonen O., Kaste M. & Erkinjuntti T. (2004). Poststroke depression and lesion location revisited. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 16, 156-162.
- Verdelho A., Henon H., Lebert F., Pasquier F. & Leys D. (2004). Depressive symptoms after stroke and relationship with dementia: a three-year follow-up study. *Neurology* 62, 905-911.
- Whyte E.M. & Mulsant B.M. (2002). Post stroke depression: epidemiology, pathophysiology, and biological treatment. *Biological Psychiatry* 52, 253-264.
- Whyte E.M., Mulsant B.H., Vanderbilt J., Dodge H.H. & Ganguli M. (2004). Depression after stroke: a prospective epidemiological study. *Journal of the American Geriatrics Society* 52, 774-778.
- Williams L.S., Ghose S.S. & Swindle R.W. (2004). Depression and other mental health diagnoses increase mortality risk after ischemic stroke. *American Journal of Psychiatry* 161, 1090-1095.