

Psihički poremećaji i moždani udar

Mental Disorders and Stroke

ALMA MIHALJEVIĆ-PELEŠ

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu i KBC Zagreb, Klinika za psihijatriju i psihološku medicinu

SAŽETAK Cerebrovaskularna bolest uzrokuje različita patološka stanja mozga, pa tako i različite prateće psihičke poremećaje. Psihički poremećaji česta su komplikacija nakon moždanog udara i imaju osobito negativan učinak na funkcionalni oporavak, ishode liječenja, kvalitetu života pacijenata i sagorijevanje njegovatelja. Novije spoznaje upućuju da rana pojava psihičkih poremećaja nakon moždanog udara uzrokuje veću smrtnost i povećava rizik od ponovne pojave moždanog udara. Općenito možemo reći da sadašnji postupci u prepoznavanju psihičkih poremećaja povezanih s moždanim udarom nisu zadovoljavajući i dostatni. Neuropsihijatrijske posljedice nakon moždanog udara možemo podijeliti na primarno neurološke i primarno psihijatrijske poremećaje i stanja. U primarno psihijatrijskim poremećajima i stanjima, osim depresije, svi ostali psihički poremećaji koji se mogu javiti često ostaju neprepoznati, a time i potpuno zanemareni i neliječeni. Buduća istraživanja trebaju biti usmjerena na razvoj protokola postavljanja dijagnoze, liječenja i prevencije psihičkih komplikacija moždanog udara.

KLJUČNE RIJEČI: psihijatrijski poremećaji i stanja, moždani udar, dijagnoza, liječenje

SUMMARY Cerebrovascular disease causes various pathological conditions of the brain, as well as various accompanying mental disturbances. Mental disorders are a common complication after a stroke and have a particularly negative effect on functional recovery, treatment outcomes, patients' quality of life and caregiver's burnout. Recent findings suggest that the early onset of mental disorders after stroke causes higher mortality and increases the risk of stroke recurrence. In general, we can say that the current procedures in recognizing mental disorders associated with stroke are not satisfactory or sufficient. The neuropsychiatric consequences after a stroke can be divided into primarily neurological and primarily psychiatric disorders and conditions. In primarily psychiatric disorders and conditions, with the exception of depression, all other psychiatric disorders that may occur often remain unrecognized, and thus completely neglected and untreated. Future research should focus on developing protocols for diagnosing, treating, and preventing the psychological complications of stroke.

KEY WORDS: psychiatric disorders and conditions, stroke, diagnosis, treatment



Uvod

Cerebrovaskularna bolest koja je posljedica bilo infarkta bilo intrakranijskih krvarenja, uzrokuje širok raspon patoloških stanja mozga koja uključuju i različite psihičke poremećaje. Rana pojava psihičkih poremećaja nakon moždanog udara (PPNMU) uzrokuje veću smrtnost i povećava rizik od ponovne pojave moždanog udara (1, 2). Razvoj protokola za postavljanje dijagnoze, liječenja i prevencije psihičkih poremećaja neophodan je u poboljšanju skrbi ovih pacijenata (3).

Rizični čimbenici za psihičke poremećaje

Psihički poremećaji nakon moždanog udara (PPNMU) posljedica su raznih čimbenika, od genetskih do okolišnih.

Genetski čimbenici povezani su s obiteljskom anamnezom. Identificirani su geni kandidati koji su povezani s moždanim udarom i psihičkim poremećajima. Metaanaliza četiri studije sa 641 osobom pokazala je da postoji pozitivna povezanost između homozigotnog genotipa alela promotorskog područja, kratke varijacije serotoninskog transportera (5-HTTLPR) i depresije nakon moždanog udara (DNMU). Homozigotni

genotip alela duge varijacije 5-HTTLPR pokazao je značajnu negativnu povezanost s depresijom nakon moždanog udara. Heterozigotni kratki i dugi alelni genotipovi za 5-HTTLPR ili rs25531 i Stin2VNTR genski polimorfizmi gena za prijenos serotonina nisu dokazani kao geni osjetljivi na depresiju nakon moždanog udara (4). Iako je utvrđeno da je 5-HTTLPR polimorfizam značajno povezan s antidepresivnim odgovorom i remisijom kod bijelaca (5), odnos između 5-HTTLPR polimorfizma osjetljivog na antidepresive i depresije nakon moždanog udara ostao je nedovoljno razjašnjen.

Pronađeno je nadalje da pacijenti s moždanim udarom, koji imaju gen moždanoga neurotrofnog faktora za hipermetilacijske razine i polimorfizam gena moždanoga neurotrofnog faktora, imaju veći rizik za razvoj depresije i anksioznosti nakon moždanog udara (DNMU i ANMU) (6, 7). Osim toga utvrđeno je da je polimorfizam gena triptofan hidroksilaze 2 također uključen u osjetljivost na anksioznost nakon moždanog udara (8).

Okolišni čimbenici također mogu imati određeni utjecaj na razvoj psihičkih poremećaja nakon moždanog udara, premda su rezultati nekonzistentni. Metaanaliza 36 studija

iz 2017. upućuje da su čimbenici rizika za depresiju nakon moždanog udara: ženski spol, životna dob > 70 g., funkcionalno oštećenje nakon moždanog udara i podrška obitelji (9). Druga pak metaanaliza 18 studija, također iz 2017., nalazi da spol, dob i socijalni čimbenici nisu faktori rizika za depresiju nakon moždanog udara (10).

Medicinsko stanje, socioekonomski status, motiviranost za traženjem medicinske pomoći, dostupnost zdravstvene službe, pokrivenost zdravstvenim osiguranjem i obrazovni status mogu imati djelomični utjecaj na razvoj moždanog udara (11).

Podjela psihičkih poremećaja nakon moždanog udara (PPNMU)

Neki autori dijele neuropsihijatrijske posljedice nakon moždanog udara na kognitivne, nekognitivne poremećaje i nespecifična stanja (3). Pritom bi kognitivna oštećenja pripadala u skupinu demencija i predstavljaju područje kojim se bave neurolozi. Nekognitivni poremećaji uključivali bi depresiju, anksiozni poremećaj, PTSP i psihotična stanja. Nespecifična stanja uključivala bi: emocionalno nestabilno stanje, apatiju, vaskularnu depresiju i sindrom nesposobnosti izvršnog funkcioniranja (12). Ovoj podjeli može se prigovoriti činjenica da svi psihički poremećaji imaju i kognitivna oštećenja, te bi s naše strane bila primjerenija podjela na:

1. primarno neurološke poremećaje i stanja: što bi uključivalo sve vrste težih kognitivnih (dementnih sindroma) i sindrom nesposobnosti izvršnog funkcioniranja

2. primarno psihijatrijske poremećaje i stanja: što bi uključivalo depresiju, anksiozne poremećaje, PTSP, psihotična stanja i emocionalno nestabilno stanje, apatiju, vaskularnu depresiju.

Primarno psihijatrijski poremećaji

Primarno psihijatrijske poremećaje u MKB 10 klasificiramo u skupini Drugi mentalni poremećaji uzrokovani oštećenjem i disfunkcijom mozga te tjelesnom bolešću – F06. Sličnu klasifikaciju isporučila je i Američka klasifikacija DSM 5. U novoj MKB 11 klasifikaciji ovi će poremećaji biti klasificirani u skupini: Sekundarni mentalni ili bihevioralni sindromi (organski mentalni poremećaji) povezani s poremećajima koji se klasificiraju drugdje, nespecifični – 6E6Z. Bez obzira na sadašnje stanje u klasifikaciji, ovi poremećaji imaju neka specifična svojstva i obilježja. Specifična obilježja primarno psihijatrijskih poremećaja i njihovo liječenje prikazujemo u tablici 1.

Depresija nakon moždanog udara (DNMU) najpoznatiji je psihički poremećaj koji se spominje. Trenutno u klasifikaciji ne postoji posebno klasificirana depresija NMU, već se

TABLICA 1. Specifična obilježja i liječenje primarno psihijatrijskih poremećaja nakon moždanog udara

PSIHIJATRIJSKI POREMEĆAJ NAKON MOŽDANOG UDARA	POSEBNA OBILJEŽJA	LIJEČENJE
Depresija nakon moždanog udara	depresivno raspoloženje, snažan gubitak interesa i zadovoljstva, pojačan/smanjen apetit/težina, insomnija/hipersomnija, agitacija/retardacija, gubitak energije/umor, osjećaj bezvrijednosti, osjećaj krivnje, gubitak koncentracije, pesimistične misli o zdravlju, suicidalne misli	SSRI, SNRI, psihoterapijske intervencije, vježbanje neuromodulatorne tehnike (EKT i rTMS)
Anksioznost nakon moždanog udara	pojačan strah, zabrinutost, osjećaj nesigurnosti, panične atake, opsesivno kompulzivni simptomi	SSRI, triciklički antidepressivi, benzodiazepini, Z-lijekovi, psihoterapijske metode, relaksacijske metode
PTSP nakon moždanog udara	intruzivna sjećanja, promjene u fizikalnim reakcijama i pobuđenosti, izbjegavanje, promjene u kogniciji i raspoloženju	psihoterapija, antidepressivi, anksiolitici, antipsihotici, stabilizatori raspoloženja
Psihotična stanja	halucinacije, sumanute misli, dezorganizirano mišljenje i ponašanje, manično stanje	antipsihotici, neuromodulatorne tehnike (EKT i rTMS), psihosocijalni postupci i psihološke tehnike

EKT - elektrokonvulzivna terapija; rTMS - ponavljajuća transkranijalna magnetska stimulacija
Prilagođeno prema ref. 3.

služimo dijagnozom u DSM 5 – depresija zbog drugih medicinskih razloga ili u MKB 10 – organski uvjetovana depresija F06.3.

Depresija nakon moždanog udara povezana je s lošim funkcionalnim ishodom, a neke studije pokazuju i negativan utjecaj na stopu preživljavanja (13). Općenito, DNMU se javlja u rasponu od 25 % do 35 % u osoba koje su preživjele moždani udar, s nešto većom pojavnosti u prvoj godini nakon CVI-a i postupnim smanjivanjem iza prve godine (14). Rano prepoznavanje i dijagnostika ove depresije također predstavlja poseban problem i u Europi ne postoji jasan konsenzus oko dijagnostike DNMU-a. U SAD-u je postignut određeni konsenzus koji upućuje na veliku vrijednost i pouzdanost rane primjene PHQ-9 ljestvice u probiru depresije nakon moždanog udara od strane liječnika opće medicine (3). Granična vrijednost od 10 bodova na PHQ-9 ljestvici dala je maksimalno dobre dijagnostičke rezultate (15). U identifikaciji DNMU-a Centar za epidemiološke studije u SAD-u predlaže i druge ocjenske ljestvice za probir depresivnih bolesnika:

- strukturirani klinički intervju prema DSM 5
- bolničku ljestvicu za anksioznost i depresiju
- Hamiltonovu ocjensku ljestvicu za depresiju
- Beckov inventar za depresiju, gerijatrijsku ljestvicu za depresiju,
- upitnik o zdravstvenom stanju pacijenata PHQ-9 (3).

Liječenje i postupci. Premda su ishodi liječenja lošiji kod bolesnika s depresijom nakon moždanog udara, ipak studije, uključujući i važnu Focus studiju, nisu utvrdile korist od preventivne primjene antidepresiva (16).

SSRI antidepresivi su često prva linija liječenja depresije nakon moždanog udara. Tome doprinosi i uvjerenje da SSRI antidepresivi imaju neuroplastični učinak. Metaanaliza 20 studija upućuje na zaključak da SSRI i SNRI imaju dobar učinak na depresiju nakon moždanog udara, a da citalopram djeluje brže od ostalih SSRI antidepresiva (17). Nadalje, Focus studija upućuje na povoljan učinak fluoksetina na simptome depresije premda ne osigurava bolji funkcionalni oporavak nakon CVI-a i povećava rizik za frakture kostiju (16).

Kod propisivanja SSRI antidepresiva treba uzeti u obzir često istovremeno propisivanje antikoagulantnih lijekova te moguće interakcije između lijekova. Primjerice, tako istovremena primjena klopidogrela i SSRI inhibitora CYP2C19 (fluoksetina i fluvoksamina) mogu umanjiti učinak klopidogrela na ishemijski moždani udar (18). Slična je situacija i s acetilsalicilnom kiselinom koja ulazi u interakcije sa SSRI i SNRI antidepresivima, koji oslobađaju trombocitni serotonin i pojačavaju mogućnost krvarenja. Potom varfarin u kombinaciji s fluoksetinom, fluvoksaminom i paroksetinom može umanjiti antikoagulantna svojstva varfarina (3).

Neki drugi antidepresivi također se spominju u liječenju DNMU-a. To su trazodon, NRI-reboksetin, pa i nortriptilin

(12). Moramo istaknuti da je njihova primjena jako limitirana profilom nuspojava, ali se u nekim individualnim slučajevima mogu koristiti u liječenju depresije nakon moždanog udara.

Na kraju svakako treba spomenuti i psihostimulanse dektroamfetamin i metilfenidat. Oni su značajni zbog vrlo brzog učinka, već nakon 2 do 3 dana od početka primjene. Primjena psihostimulansa zbog mnoštva nuspojava danas predstavlja povijest. Međutim, njihov mehanizam djelovanja svakako će biti od koristi u razvoju nekih drugih lijekova za ovu indikaciju, primjerice, modafinila.

Osim lijekova svakako se u rehabilitaciji ovih bolesnika i liječenju depresivnih simptoma neizostavno treba primijeniti **psihoterapiju** – posebno **CBT** (kognitivno bihevioralna terapija), **fizikalnu terapiju** i **vježbanje**. Primjena neuromodulatornih metoda liječenja, **EKT-a** (elektrokonvulzivne terapije) i **rTMS-a** (ponavljajuća transkranijalna magnetska stimulacija), također je pokazala obećavajuće rezultate (12).

Anksiozni poremećaji nakon moždanog udara (APNMU).

Sve vrste anksioznih poremećaja mogu se pojaviti ili pogoršati nakon moždanog udara. Prema MKB 10 možemo anksiozni poremećaj nakon moždanog udara klasificirati kao F06.4. Miješana anksioznost i depresija češće se vidi nakon oštećenja lijevog *cortexa*, a samostalna anksioznost nakon oštećenja desnog *cortexa* (19). Svi anksiozni poremećaji osim specifičnih simptoma dijele slične simptome: povećanje zabrinutosti i stalan osjećaj bojazni i nesigurnosti. Uz to zbog neuroloških oštećenja često su prisutne: vrtoglavica, glavobolje, napetost mišića i nesanica (20). Prognoza pacijenata s APNMU-om je vrlo loša jer pacijenti ostaju trajno ovisni o drugim osobama te imaju lošiju kvalitetu života i slabiji ishod oporavka. Štoviše, anksioznost u ovih bolesnika raste s protekom vremena nakon moždanog udara s 20 % u prvom mjesecu nakon moždanog udara do 24 % 6 mjeseci od incidenta (21).

Za probir i praćenje bolesnika s anksioznim poremećajima nakon moždanog udara koriste se Hamiltonova ocjenska ljestvica za anksioznost te subskala bolničke ljestvice za anksioznost i depresiju (3).

Liječenje i postupci. Ne postoje usvojeni protokoli za dijagnostiku i liječenje APNMU-a. U liječenju se koriste SSRI, triciklički antidepresivi, benzodiazepini i Z-lijekovi. Također je malo studija koje bi nedvojbeno utvrdile korist i prednosti jednih antidepresiva nad drugima. Načelno se u liječenju koriste kombinacije antidepresiva i psihoterapije (3). Relaksacijske tehnike, joga i slične metode opuštajućeg vježbanja također mogu biti vrlo korisne.

Posttraumatski stresni poremećaj nakon moždanog udara

(PTSPNMU). Budući da moždani udar može biti potencijalno smrtno opasan, teoretski nakon ovakvog „traumatskog“

iskustva mogu se razviti simptomi PTSP-a. Ovaj se poremećaj ne nalazi u MKB 10 te bi se uvjetno rečeno mogao klasificirati kao F06.8 – Drugi označeni duševni poremećaji uzrokovani oštećenjem i disfunkcijom mozga i bolešću tijela. Možemo reći da ova vrsta PTSP-a ima neke sličnosti, ali i razlike prema uobičajenim simptomima PTSP-a, a to su: intruzivna sjećanja; promjene u tjelesnim reakcijama i pobuđenosti; izbjegavanje i negativne promjene u kogniciji i raspoloženju (22). Ostaje upitno prepoznaju li se takva stanja i dijagnosticiraju li se u kliničkoj praksi. Naše je mišljenje da u Hrvatskoj dijagnoza PTSP-a nakon moždanog udara predstavlja raritet.

Međutim, u literaturi se ova dijagnoza opisuje kao moguća i navodi se da je češća unutar prve godine od incidenta, a rjeđa nakon godine dana. Učestalo se javlja kao komorbidna dijagnoza (3).

Liječenje i postupci. Nema studija koje bi upućivale na prednost farmakoterapije za PTSPNMU-a. U liječenju se koriste kognitivno bihevioralna terapija, psihoterapija fokusirana na traumu, psihoterapija izlaganja i sl. Premda se u liječenju primjenjuju različite vrste lijekova: antidepresivi, anksiolitici, antipsihotici, stabilizatori raspoloženja itd., učinkovitost pojedinih lijekova nije nedvojbeno utvrđena (23).

Psihotična stanja. Psihotična stanja također mogu biti posljedica nakon moždanog udara. Ovaj poremećaj prema DSM 5 možemo klasificirati kao psihotična stanja nastala nakon drugih medicinskih stanja ili prema MKB 10 u organski sumanutu poremećaj (sličan shizofreniji), F06.2.

Klinička slika za postavljanje dijagnoze psihotičnog poremećaja nakon moždanog udara (PPNMU) treba uključivati standardno pozitivne simptome: sumanute ideje i halucinacije, dezorganizirani govor i ponašanje, ali mogu uključivati i kliničku sliku manije s psihotičnim obilježjima. Organska oštećenja nastala nakon moždanog udara, koji se povezuju s psihotičnim simptomima, uključuju: desni frontalni, temporalni i parijetalni lobus, oštećenja „bije le tvari“ i asocijativnih putova te desni *nucleus caudatus* (24, 25).

Učestalost i pojavnost psihotičnih poremećaja nakon moždanog udara nije sigurno utvrđena, a kreće se od 4,6 % do 6,7 % (3).

Što se tiče **dijagnostike**, nema dobro prilagođenih psihijatrijskih ljestvica koje bi bile prikladne za kliničku primjenu i istraživanja u psihotičnih poremećaja nakon moždanog udara. Validni dijagnostički instrumenti i adekvatni dijagnostički kriteriji tek trebaju biti razrađeni za precizniju dijagnostiku psihotičnih stanja nakon moždanog udara.

Liječenje i postupci. Nema kliničkih studija koje bi sigurno upućivale na primjenu pojedinih lijekova u liječenju psihotičnih stanja nakon moždanog udara. Tome je značajno doprinijelo „crno“ upozorenje kako svi antipsihotici povećavaju rizik od moždanog udara, što je u značajnoj mjeri odvratilo

istraživače od eksperimentalnih liječenja psihotičnih stanja. Ipak, u kliničkoj praksi se primjena antipsihotika jednostavno ne može izbjeći jer je opasnost od samoozljeđivanja zbog dezorganiziranog mišljenja i ponašanja znatno veća, a i skrb oko takvih bolesnika je zbog agitiranih stanja gotovo onemogućena, bez primjene antipsihotika. U liječenju se koriste standardni lijekovi druge generacije antipsihotika: risperidon, kvetiapin i olanzapin. Međutim, u teškim agitiranim psihotičnim stanjima, naročito koja smo vidjeli sada tijekom COVID-19 pandemije, povremeno i privremeno su se koristili i antipsihotici prve generacije, prvenstveno haloperidol i promazin. Haloperidol i promazin su antipsihotici prve generacije visoke učinkovitosti, kojih ima u parenteralnom obliku, te su iznimno pogodni za kratkotrajno davanje dok se ne postigne smirenje psihotične kliničke slike i agitacije. Po smirivanju stanja može se bolesnika prevesti na neki od lijekova druge generacije antipsihotika, primjerice, risperidon, kvetiapin ili olanzapin. Ovakvome kliničkom pristupu u prilog govori i nalaz opsežne studije koja je utvrdila da niti prva niti druga generacija antipsihotika ne povećava rizik za moždani udar u starijih pacijenata s nekognitivnim oštećenjima (26). Primjena druge generacije antipsihotika opterećena je metaboličkim disbalansom i mogućnošću razvoja dijabetesa te dugotrajna primjena ovih antipsihotika također nije poželjna. Premda i među antipsihoticima druge generacije ima onih za parenteralnu primjenu (olanzapin i ziprasidon), zbog slabije učinkovitosti u odnosu na haloperidol i promazin te strogih ograničenja u primjeni nisu zaživjeli u kliničkoj praksi.

U liječenju psihotičnih stanja može se primijeniti neuro-modulacija (EKT), a uvijek treba primijeniti prikladne psihoterapijske i socioterapijske tehnike prilagođene svakome pojedinom bolesniku, ovisno o kliničkoj slici.

Sindrom emocionalne nestabilnosti nakon moždanog udara.

Emocionalne promjene često obilježavaju stanje nakon moždanog udara. Emocionalna inkontinencija u vidu stalnog plakanja ili neadekvatnog smijanja javlja se kod 20 – 25 % pacijenata u prvih šest mjeseci nakon moždanog udara (27). Premda ovaj poremećaj ima tendenciju smirivanja, još uvijek između 10 i 15 % pacijenata ima prisutne simptome i nakon 12 mjeseci nakon moždanog udara. Poremećaj se povezuje s bilateralnim oštećenjem mozga nakon moždanog udara, ali je učestao i kod pacijenata s unilateralnim oštećenjima mozga nakon moždanog udara (12). U podlozi emocionalne nestabilnosti vjerojatno je serotoninergički mehanizam te je primjena SSRI (citalopram, fluoksetin i sertralin) i tricikličkih antidepresiva bila korisna uz prihvatljivu podnošljivost (12). Osim serotoninergičke etiologije spominje se i promijenjena dopaminergička aktivnost i primjena L-dope i amantadina, što ipak nije potkrijepljeno studijskim liječenjima (12). S obzirom na vrlo povoljan učinak antidepresiva

u liječenju ovog stanja, otvara se pitanje radi li se zapravo o depresiji s obilježjima nestabilnih emocija.

Apatija nakon moždanog udara. Ovaj se poremećaj prezentira gubitkom motivacije i inicijative uz redukciju socijalnog angažmana i emocionalnu indiferentnost. Javlja se u četvrtine pacijenata nakon moždanog udara i često se preklapa s depresijom, te se i ovdje otvara pitanje treba li ovo stanje posebno identificirati kao posebni entitet. Ono što je važno istaknuti kod apatičnih pacijenata, za lijekove treba birati stimulirajuće antidepressive te se posebice treba obratiti pažnja na psihosocijalne rehabilitacijske metode (12).

Vaskularna depresija nakon moždanog udara. Koncept „vaskularne depresije“ već se dugo povezuje s cerebrovaskularnom bolešću. Ovu vrstu depresije karakterizira starija životna dob, apatija, psihomotorna retardacija, oštećenje izvršnog funkcioniranja i nedostatak uvida (12). Nedostatak izdvajanja ovog poremećaja je teškoća u razlikovanju standardne depresije i apatije kao posebnih entiteta. Taragano i sur. su 2005. pod utjecajem hipoteze da je u podlozi vaskularna bolest proveli kliničko ispitivanje kombinacije vazo-

protektivnog blokatora kalcijevih kanala nimodipina i standardne antidepressivne terapije na 101 pacijentu. Rezultati su kod značajnog broja bolesnika pokazali postizanje pune remisije i smanjenje stope relapsa (28). Osim ove kombinacije i primjena rTMS-a, naročito kod prefrontalne atrofije može imati povoljan učinak na oporavak ovih bolesnika (12). Na kraju, i ovdje ostaje otvoreno pitanje kako razlikovati vaskularnu depresiju od depresije nakon moždanog udara, u kojoj mjeri su to entiteti koji se preklapaju i treba li ih razlikovati zbog pristupa liječenju.

Zaključak

Psihičke promjene koje nastaju kao posljedica moždanog udara, povezane su s lošim funkcionalnim oporavkom i slabijim ishodom liječenja osoba koje su proživjele moždani udar. Osim depresije svi drugi psihički poremećaji i stanja ostaju u velikoj mjeri nedijagnosticirani, neprepoznati i neliječeni. Psihijatri i neurolozi trebaju učiniti dodatne napore u razvoju protokola za probir, dijagnostiku, liječenje i prevenciju psihičkih poremećaja nastalih nakon moždanog udara kako bi se poboljšala ukupna skrb za ovu skupinu pacijenata.

LITERATURA

1. Bartoli F, Di Brita C, Crocamo C, Clerici M, Carrà G. Early Post-stroke Depression and Mortality: Meta-Analysis and Meta-Regression. *Front Psychiatry* 2018;9:530. DOI: 10.3389/fpsy.2018.00530.
2. Cai W, Mueller C, Li YJ, Shen WD, Stewart R. Post stroke depression and risk of stroke recurrence and mortality: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev* 2019;50:102–09. DOI: 10.1016/j.arr.2019.01.013.
3. Zhang S, Xu M, Liu ZJ, Feng J, Ma Y. Neuropsychiatric issues after stroke: Clinical significance and therapeutic implications. *World J Psychiatry* 2020;10(6):125–38. DOI: 10.5498/wjp.v10.i6.125..
4. Mak KK, Kong WY, Mak A, Sharma VK, Ho RC. Polymorphisms of the serotonin transporter gene and post-stroke depression: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84(3):322–8. DOI: 10.1136/jnnp-2012-303791.
5. Porcelli S, Fabbri C, Serretti A. Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with antidepressant efficacy. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012;22(4):239–58. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2011.10.003.
6. Kim JM, Stewart R, Kang HJ i sur. A longitudinal study of BDNF promoter methylation and genotype with poststroke depression. *J Affect Disord* 2013;149(1-3):93–9. DOI: 10.1016/j.jad.2013.01.008.
7. Kang HJ, Kim KO, Kim JW i sur. A longitudinal study of the associations of BDNF genotype and methylation with poststroke anxiety. *Int J Geriatr Psychiatry* 2019;34(11):1706–14. DOI: 10.1002/gps.5185.
8. Chi S, Teng L, Song JH i sur. Tryptophan hydroxylase 2 gene polymorphisms and poststroke anxiety disorders. *J Affect Disord* 2013;144(1-2):179–82. DOI: 10.1016/j.jad.2012.05.017.
9. Shi Y, Yang D, Zeng Y, Wu W. Risk Factors for Post-stroke Depression: A Meta-analysis. *Front Aging Neurosci* 2017;9:218. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00218.
10. Babkair LA. Risk Factors for Poststroke Depression: An Integrative Review. *J Neurosci Nurs* 2017;49(2):73–84. DOI:10.1097/JNN.0000000000000271.
11. Lin FH, Yih DN, Shih FM, Chu CM. Effect of social support and health education on depression scale scores of chronic stroke patients. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(44):e17667. DOI: 10.1097/MD.00000000000017667.
12. Paranthaman R, Baldwin RC. Treatment of psychiatric syndromes due to cerebrovascular disease. *Int Rev Psychiatry* 2006;18(5):453–70. DOI: 10.1080/09540260600935462.

13. Perrain R, Mekaoui L, Calvet D, Mas JL, Gorwood P. A meta-analysis of poststroke depression risk factors comparing depressive-related factors versus others. *Int Psychogeriatr* 2020;32(11):1331-44. DOI: 10.1017/S1041610219002187.
14. Towfighi A, Ovbiagele B, El Hussein N i sur; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Poststroke Depression: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2017;48(2):e30-e43. DOI: 10.1161/STR.000000000000113.
15. He C, Levis B, Riehm KE i sur. The Accuracy of the Patient Health Questionnaire-9 Algorithm for Screening to Detect Major Depression: An Individual Participant Data Meta-Analysis. *Psychother Psychosom* 2020;89(1):25-37. DOI: 10.1159/000502294.
16. FOCUS Trial Collaboration. Effects of fluoxetine on functional outcomes after acute stroke (FOCUS): a pragmatic, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet* 2019; 393(10168):265-74. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32823-X.
17. Cui M, Huang CY, Wang F. Efficacy and Safety of Citalopram for the Treatment of Poststroke Depression: A Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2018;27(11):2905-18. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.07.027.
18. Bykov K, Schneeweiss S, Glynn RJ, Mittleman MA, Bates DW, Gagne JJ. Updating the Evidence of the Interaction Between Clopidogrel and CYP2C19-Inhibiting Selective Serotonin Reuptake Inhibitors: A Cohort Study and Meta-Analysis. *Drug Saf* 2017;40(10):923-32. DOI: 10.1007/s40264-017-0556-8.
19. Castillo CS, Starkstein SE, Fedoroff JP, Price TR, Robinson RG. Generalized anxiety disorder after stroke. *J Nerv Ment Dis* 1993;181(2):100-6. DOI: 10.1097/00005053-199302000-00005.
20. Craske MG, Stein MB. Anxiety. *Lancet* 2016;388(10063):3048-3059. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30381-6.
21. Campbell Burton CA, Murray J, Holmes J, Astin F, Greenwood D, Knapp P. Frequency of anxiety after stroke: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Stroke* 2013;8(7):545-59. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2012.00906.x.
22. Garton AL, Sisti JA, Gupta VP, Christophe BR, Connolly ES Jr. Poststroke Post-Traumatic Stress Disorder: A Review. *Stroke* 2017;48(2):507-12. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.015234.
23. Friedman MJ, Bernardy NC. Considering future pharmacotherapy for PTSD. *Neurosci Lett* 2017;649:181-5. DOI: 10.1016/j.neulet.2016.11.048.
24. Gurin L, Blum S. Delusions and the Right Hemisphere: A Review of the Case for the Right Hemisphere as a Mediator of Reality-Based Belief. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2017;29(3):225-35. DOI: 10.1176/appi.neuropsych.16060118.
25. Devine MJ, Bentley P, Jones B i sur. The role of the right inferior frontal gyrus in the pathogenesis of post-stroke psychosis. *J Neurol* 2014;261(3):600-3. DOI: 10.1007/s00415-014-7242-x.
26. Taylor LG, Panucci G, Mosholder AD, Toh S, Huang TY. Antipsychotic Use and Stroke: A Retrospective Comparative Study in a Non-Elderly Population. *J Clin Psychiatry* 2019;80(4):18m12636. DOI: 10.4088/JCP.18m12636.
27. House A, Dennis M, Molyneux A, Warlow C, Hawton K. Emotionalism after stroke. *BMJ* 1989;298(6679):991-4. DOI: 10.1136/bmj.298.6679.991.
28. Taragano FE, Bagnatti P, Allegri RF. A double-blind, randomized clinical trial to assess the augmentation with nimodipine of antidepressant therapy in the treatment of "vascular depression". *Int Psychogeriatr* 2005;17(3):487-98. DOI: 10.1017/s1041610205001493.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

prof. dr. sc. Alma Mihaljević-Peješ, dr. med.
Klinički bolnički centar Zagreb
Klinika za psihijatriju i psihološku medicinu
Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb
e-mail: alma.mihaljevic.peles@mef.hr

PRIMLJENO/RECEIVED:

9. siječnja 2022./January 9, 2022

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

17. siječnja 2022./January 17, 2022

