

Interesting Topic

เรื่อง Etiology and Assessment of Post-stroke Depression

วันอังคารที่ 14 กรกฎาคม 2552 เวลา 13.00 น.

อาจารย์ดาวชมพู พัฒนประภาพันธุ์ ประธาน

แพทย์หญิงไพโรภัสสร ฉัตรชัยกุลศิริ ผู้นำเสนอ

Introduction

Stroke เป็นโรคทางระบบประสาทที่มีความสำคัญและเป็นสาเหตุการตายอันดับ 2 ของประชากรทั่วโลก พบว่าอุบัติการณ์ของการเกิด stroke ในประเทศสหรัฐอเมริกาประมาณ 750,000 รายต่อปี แต่ในช่วงทศวรรษที่ผ่านมาอัตราการตายของคนไข้ stroke ลดลงเนื่องจากมีการพัฒนาทางการรักษามากขึ้น ทำให้ในปัจจุบันมี คนไข้ stroke ที่รอดชีวิตอยู่ในประเทศสหรัฐอเมริกาประมาณ 4.5 ล้านคน⁽¹⁾ แต่อย่างไรก็ตาม คนไข้ stroke ที่รอดชีวิตก็ยังคงต้องเผชิญกับความเจ็บปวดจากความพิการ การสูญเสียอาชีพและ บทบาททางสังคม ดังนั้นจึงมีผู้ให้ความสนใจว่าสิ่งใดเป็นปัจจัยที่จะขัดขวางการพัฒนาคุณภาพชีวิตของคนไข้ stroke ดังกล่าว ปัจจัยหนึ่งที่เป็นที่สนใจอย่างมากในปัจจุบันคือ Post-stroke Depression เนื่องจากโรคนี้มีความเกี่ยวข้องกับการเพิ่มขึ้นของความพิการ , การเพิ่มขึ้นของ cognitive impairment , การเพิ่มอัตราการตายทั้งระยะสั้นและระยะยาว และทำให้ผลของการทำกายภาพบำบัดและผลการรักษาไม่ได้ผลดีเท่าที่ควร

จากการศึกษาพบว่าการรักษา Post-stroke Depression ส่งผลต่อการฟื้นฟูสมรรถภาพที่ดีขึ้นของคนไข้ stroke⁽³⁾

Definition

Stroke : The (World Health Organization 1989) defines as “rapidly developing clinical signs of focal (or global) disturbance of cerebral function, with symptoms lasting more than 24 hours (unless interrupted by surgery or death), with no apparent nonvascular cause”.

WHO ได้ให้คำจำกัดความไว้ว่า เป็นกลุ่มอาการทางคลินิกที่เกิดขึ้นเร็ว เกิดจากความผิดปกติของหลอดเลือดในสมอง มีอาการนานกว่า 24 ชั่วโมง และนำไปสู่การตาย⁽³⁾

ในปัจจุบันยังไม่มีกรให้คำจำกัดความของ Post-stroke depression (PSD) อย่างชัดเจนแต่จะกล่าวถึงในลักษณะที่ว่า ภาวะซึมเศร้าเป็นโรคทางจิตเวชที่พบได้มากโรคหนึ่งหลังจากเกิด stroke⁽⁵⁾

Epidemiology ⁽²⁻⁴⁾

การศึกษาทางระบาดวิทยาในกลุ่มประชากรของประเทศต่างๆพบว่าในหนึ่งปีหลังจากที่เกิด stroke ครั้งแรก ความชุกของ Post-stroke Depression มีความหลากหลายตั้งแต่ร้อยละ 10 – 50 ซึ่งเมื่อไม่นานมานี้ Johnson และคณะ ได้ศึกษาบทความที่ได้รับการตีพิมพ์ในช่วง 25 ปีที่ผ่านมา (ค.ศ. 1980 – 2005) พบว่าอุบัติการณ์ในการเกิด Post-stroke Depression มีอัตราส่วนตั้งแต่ร้อยละ 5 – 63 และอธิบายการที่อุบัติการณ์ในการเกิดโรคที่อยู่ในช่วงที่ค่อนข้าง กว้างว่ามีปัจจัยมาจากข้อจำกัดของวิธีการในการทำการศึกษาก็ได้แก่

1. ความแตกต่างในกลุ่มประชากรที่ศึกษา
2. ความแตกต่างของระยะเวลาที่เริ่มเข้ามาศึกษาโรค
3. การไม่มีเกณฑ์การวินิจฉัยโรคที่เฉพาะเจาะจงสำหรับ Post-stroke Depression

Etiology

กลไกการเกิดโรคของ PSD ยังไม่มีข้อสรุปที่แน่ชัด อย่างไรก็ตาม ในช่วง 20 ปีที่ผ่านมาได้มีการพยายามสรุปสมมติฐานในการเกิดโรคเป็น 2 สมมติฐานดังนี้

1. Biological Hypothesis
2. Psychological Hypothesis ⁽²⁾

1. Biological Hypothesis

นักวิจัยกลุ่มหนึ่งเชื่อว่าเมื่อเกิด stroke แล้วร่างกายจะสร้าง Biological mechanism ที่จะไปรบกวนการทำงานของ neural circuit ที่เกี่ยวกับการควบคุมอารมณ์ ทำให้การควบคุมอารมณ์ผิดปกติไป ทำให้เกิด PSD ขึ้น โดยมีการศึกษาที่สนับสนุนแนวความคิดดังกล่าวดังนี้

ในปีค.ศ. 1970 Folstein และคณะพบว่า มีอัตราการเกิดภาวะซึมเศร้าในคนไข้ stroke มากกว่าคนไข้ศัลยกรรมกระดูกที่มีความพิการเท่ากัน ⁽³⁾

Starkstein และคณะ พบว่าภาวะซึมเศร้า สามารถเกิดได้ในคนไข้ stroke with anosognosia (an unawareness of illness or of neurological deficits) แม้ว่าคนไข้กลุ่มนี้จะไม่มี การรับรู้ในความพิการที่เกิดขึ้นกับตนเองก็ตาม เช่นเดียวกับคนไข้ที่มีภาวะซึมเศร้าจาก small “silent” infarcts (ภาวะสมองขาดเลือดที่พบการเปลี่ยนแปลงทางด้านรังสีวินิจฉัยแต่ไม่แสดงอาการของโรคออกมาให้เห็น) ⁽⁵⁾

ซึ่งจากที่กล่าวมาข้างต้นสนับสนุนแนวความคิดที่ว่า PSD ไม่ได้เป็นมาจากจิตใจเพียงอย่างเดียว

ปัจจัยทาง Biological ที่ทำให้เกิด PSD ได้มี 4 สาเหตุหลักคือ

- 1.1 Lesion location
- 1.2 Neurotransmitters
- 1.3 Inflammatory cytokines
- 1.4 Gene polymorphism⁽²⁾

1.1 Lesion location

มีหลักฐานกล่าวว่าการเกิดพยาธิสภาพทั้งสองข้างที่บริเวณ The anterior frontal and temporal lobes and caudate nuclei arc มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงสูงที่จะเกิดภาวะซึมเศร้า⁽⁶⁾

ในปีค.ศ. 1980s Robinson และคณะพบว่าพยาธิสภาพที่บริเวณ left anterior frontal lobes และ left basal ganglia lesions จะมีโอกาสเกิดภาวะซึมเศร้าได้สูงกว่าบริเวณอื่นของสมอง โดยเฉพาะในช่วง 6 เดือนแรกหลังการเกิด stroke และพบว่ายังพยาธิสภาพอยู่ใกล้กับ anterior frontal pole มากเท่าไรก็จะยังมีโอกาสเกิดภาวะซึมเศร้าได้มากขึ้นเท่านั้น⁽⁵⁾

นอกจากการค้นพบข้างต้น ยังพบว่าการเกิด manic symptoms หลัง stroke พบได้น้อยมาก และมักจะสัมพันธ์กับ right orbital frontal, basotemporal, basal ganglia และ thalamic lesions⁽⁵⁾

การศึกษาในระยะต่อมาพบ ว่าในคนไข้ stroke with left hemisphere lesions คนไข้จะตอบสนองเหมือนว่าตนเองกำลังประสบกับความหายนะ (Catastrophic reaction)⁽⁶⁾ และอาจจะกลายเป็น major depressive disorder ได้ในคนไข้ที่มีภาวะ cognitive impairment ร่วมด้วย แต่ในทางตรงกันคนไข้คนไข้ stroke with right hemisphere lesions จะตอบสนองเหมือนคนไข้ไม่รู้สึถึงความเจ็บป่วยที่เกิดขึ้น (unawareness of emotions)⁽²⁾

การศึกษาในประเทศจีนพบว่า subcortical and anterior cerebal artery lesions เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิด PSD⁽²⁾

มีบางรายงานกล่าวว่า PSD ที่พบในช่วง 2 เดือนหลังจากเกิด stroke มักจะมีความสัมพันธ์กับ left hemisphere lesion ในขณะที่ PSD ที่พบในช่วง 1 ปีหลังจากเกิด stroke จะสัมพันธ์กับการเกิด right hemisphere lesion มากกว่า⁽²⁾

1.2 Neurotransmitters

ในระหว่าง acute phase of stroke จะมีการลดลงของการสร้าง monoamine เพราะการทำงานของ enzyme ที่ใช้ในการสร้าง monoamine ถูกยับยั้งเนื่องจากการขาดเลือด ซึ่งส่งผลต่อการเกิดภาวะซึมเศร้า⁽⁶⁾

Robinson และ Bloom เป็นคนแรกที่เสนอเรื่อง The biological amine theory ว่าจากการที่สารสื่อประสาท(norepinephrine และ serotonergic)มีเซลล์ต้นกำเนิดอยู่ที่ brain stem ซึ่งจะส่งสารสื่อประสาทไปตามเส้นใยประสาท (axon)ซึ่งจะเดินทางผ่าน thalamus and basal ganglion ไปยัง anterior frontal region ก่อนแล้วจึงเดินทางวกอ้อมไปด้านหลังแล้วแตกแขนงเป็น terminal branches ไปเลี้ยง superficial cortex โดยรอบบริเวณนั้น ดังนั้นการเกิด stroke ที่บริเวณของ frontal lobes และ basal ganglion ทำให้เกิดการขัดขวางการส่งต่อของสารสื่อประสาท ทำให้มีการลดลงของ norepinephrine และ serotonin ทั้งบริเวณที่มีพยาธิสภาพและบริเวณอื่นๆที่ถูกเลี้ยงด้วยเส้นใยประสาทดังกล่าว ทำให้เกิดภาวะซึมเศร้าขึ้น⁽²⁾

Robinson และ Starstein ต้องข้อสังเกตว่าการเกิด การสูญเสียความสามารถของ the left anterior hemisphere ที่จะ upregulate serotonin receptors หลังจากเกิด stroke ที่บริเวณนี้ ว่าเป็นอีกหนึ่งเหตุผลที่ทำให้การเกิด stroke ที่บริเวณนี้ทำให้เกิดภาวะซึมเศร้าได้สูงกว่าบริเวณอื่น⁽⁶⁾

Castren และคณะ กล่าวว่า การลดลงของปริมาณเนื้อสมองที่บริเวณ prefrontal cortex และ hippocampus ทำให้การทำงานของ neuronal networks ล้มเหลวและมีการสร้าง Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) ลดลง ทำให้เกิดภาวะซึมเศร้าขึ้น⁽²⁾

1.3 Inflammatory cytokines^(7,8)

ในปีค.ศ. 1990s มีหลายงานวิจัยรายงานว่ามีการเปลี่ยนแปลงของ inflammatory cytokines หลังจากเกิด stroke และพบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่าง inflammatory cytokines กับการเกิดภาวะซึมเศร้า โดย interleukins-1 (IL-1), interleukins-6 (IL-6), IL-1 β , IL-18 and tumor necrosis factor α (TNF – α) จะเพิ่มปริมาณที่มากขึ้นหลังจากที่เกิด stroke

โดยจากการที่ cytokines ดังกล่าว เพิ่มขึ้นมีผลทำให้คนไข้แสดงอาการคล้ายคนป่วย (sickness behaviour) และมีภาวะซึมเศร้าซึ่งเชื่อว่าเป็นผลมาจาก

1 การเปลี่ยนแปลงของ serotonin (5-HT) receptors และลดปริมาณของ serotonin โดยการเพิ่มปริมาณ enzyme indoleamine 2,3-dioxygenase ซึ่งเป็น tryptophan-metabolising enzyme

2 ทำให้เกิดภาวะ hyperactive hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis

1.4 Gene polymorphism^(9,10)

มีการศึกษาในมนุษย์เกี่ยวกับความสัมพันธ์ของ serotonin transporter gene-linked promoter region (5-HTTLPR) genotype กับการเปลี่ยนแปลงด้านอารมณ์ของคนเมื่อพบกับ stress

Caspi และคณะ กล่าวว่าความยาวของ polymorphism (SLC6A4) ของ promoter region of 5-HTT ที่ไม่เท่ากันในคนไข้แต่ละคนมีผลทำให้คนไข้เกิดภาวะ depression ได้แตกต่างกัน โดยถ้าคนไข้มี heterozygous หรือ homozygous ของ short (S) allele เมื่อพบกับสภาวะความเครียด จะทำให้เกิดอารมณ์ซึมเศร้าได้มากกว่าคนที่ homozygous L-allele

Ramasubbu และคณะ มีการศึกษาพบว่ามีความเกี่ยวข้องกันระหว่าง 5-HTTLPR short variant genotype และ PSD โดย homozygosity of short alleles จะมีโอกาสเสี่ยงที่จะเกิด post-stroke major depression แต่ในทางกลับกันคนไข้ที่มี homozygosity of long allele จะมีผลในทางป้องกันการเกิด PSD กลไกที่อธิบายก็คือ

1. Serotonin transporter ที่ถูกสร้างจาก S-allele จะไปเพิ่มการทำงานของ serotonin reuptake และลดการสร้าง serotonin neurotransmitter
2. คนไข้ stroke ที่มี S-allele มากกว่า L-allele จะมีโอกาสเสี่ยงสูงที่จะเกิด depression เมื่อเผชิญกับความเครียดที่เป็นผลมาจากภาวะ stroke

2. Psychological Hypothesis^(2,5)

ยังคงมีนักวิจัยอีกกลุ่มหนึ่งเชื่อว่า PSD น่าจะเป็นปฏิกิริยาตอบสนองต่อ cognitive impairment และความพิการของร่างกายมากกว่าที่จะเกิดจาก biological mechanism โดยมีการศึกษาที่สนับสนุนแนวความคิดนี้ดังต่อไปนี้

Burvill และ Lieberman ได้มีการศึกษาพบว่าไม่มีการเพิ่มขึ้นของความชุกในการเกิด depression ในคนไข้ stroke เมื่อเทียบกับคนไข้ที่เจ็บป่วยด้วยสาเหตุอื่นที่มีความพิการระดับเดียวกัน

ความสัมพันธ์ระหว่าง specific lesion location และการเกิด PSD ที่ถูกรายงานโดยนักวิจัยกลุ่มหนึ่ง หากเมื่อเวลาผ่านไปผลการวิจัยดังกล่าวได้ถูกคัดค้านโดยนักวิจัยรุ่นหลังยกตัวอย่าง เช่น ในปี ค.ศ. 2000 จากการศึกษาของ Cason และคณะไม่พบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างตำแหน่งของพยาธิสภาพกับการเกิด PSD เช่นเดียวกับการศึกษาของ Berg และ Nys

Starkstein และคณะ ได้วิจารณ์ในการศึกษาเรื่องความสัมพันธ์ระหว่างตำแหน่งของพยาธิสภาพกับการเกิด PSD ว่า ปัจจัยหลายอย่างที่มีความสำคัญ ต่อการเกิดภาวะ PSD ไม่ได้รับการพิจารณา เช่น ประวัติการเจ็บป่วยทางจิตเวชของคนไข้ , ประวัติการเจ็บป่วยทางจิตเวชในครอบครัว , ประวัติการประสบอุบัติเหตุทางศีรษะที่เคยเป็นมาในอดีต เป็นต้น

Singh และคณะพบว่า 3 เดือนหลังจากเกิด stroke ความรุนแรงของความพิการ (severity of disability) เป็นปัจจัยที่มีผลของการเกิดภาวะซึมเศร้ามากกว่า lesion location และในงานวิจัยอื่นๆได้พบว่า การหายจากภาวะซึมเศร้าภายใน 2-3 เดือนแรกของการเกิด stroke สัมพันธ์กับความสามรถในการฟื้นฟูร่างกายได้อย่างรวดเร็ว

Herrmann and Wallesch กล่าวว่าปัจจัยในด้านจิตใจจะมีความสำคัญอย่างมากต่อการเกิด later onset PSD ตัวอย่างเช่น การแยกตัวออกจากสังคม (Social isolation) จะเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญของการเกิด PSD ที่ระยะเวลา 1 ปีหลังการเกิด stroke แต่จะไม่มีผลต่อการเกิด PSD แบบทันทีทันใดหลังการเกิด stroke

House กล่าวว่ามีความคล้ายคลึงกันทั้งอาการแสดงและผลตอบสนองต่อการรักษาของ post-stroke depression และ functional depression

Kendler และ Sharp กล่าวว่าปัจจัยเสี่ยงสำหรับการเกิด PSD นั้นไม่เฉพาะเจาะจงกับการเกิด stroke แต่กลับเฉพาะเจาะจงกับการเกิด functional depression มากกว่า

สรุปในปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานที่จะสรุปได้แน่ชัดว่าสาเหตุการเกิด PSD มาจาก Biological factor หรือ มาจาก Psychological factor เพียงอย่างเดียว คิดว่าการเกิด PSD น่าจะเกิดมาจาก multifactorial factor มากกว่า ซึ่งควรจะมีการศึกษาเกี่ยวกับเรื่องนี้ต่อไป

ปัจจัยเสี่ยงในการเกิด PSD

1. Personal history of psychiatric illness
2. Family history of psychiatric illness
3. Prestroke functional impairment
4. Living alone
5. Poststroke social isolation⁽¹¹⁾
6. Severity of disability
7. Cognitive impairment โดยเฉพาะ aphasia⁽⁵⁾

Assessment of PSD

ควรให้ความระมัดระวังและความสำคัญอย่างมากในการวินิจฉัย PSD เพราะ ในปัจจุบันยังไม่มีเกณฑ์การวินิจฉัยที่เฉพาะเจาะจงกับ PSD และมีปัจจัยหลายอย่างที่ทำให้เกิดปัญหาในการวินิจฉัย ได้แก่⁽⁶⁾

1) มีปัญหาในเรื่องของการสื่อสาร เนื่องจาก การเกิด cognitive impairment หลังจากเกิด stroke โดยเฉพาะ

Aphasia ที่มักเกิดร่วมกับ stroke with the dominant hemisphere ซึ่งคนไข้อาจมีภาวะซึมเศร้าอยู่แต่ไม่สามารถสื่อสารออกมาได้

2) Overdiagnosis จากการมีอาการทางกาย(fatigue, loss of appetite, insomnia)ที่สามารถเกิดได้จากทั้ง สาเหตุทางกายและทางจิต

3) ยังไม่มีระยะเวลาที่แน่ชัดว่าเหมาะสมในการวินิจฉัย PSD ⁽³⁾

4) มีอาการบางอย่างที่เกิดจากพยาธิสภาพในสมองแต่มีอาการแสดงคล้ายอาการทางจิต ทำให้การประเมินอารมณ์ของคนไข้ทำได้ลำบากมากขึ้น เช่น⁽⁶⁾

-Pseudobulbar affect คนไข้จะมีอาการ emotional lability with affective disinhibition เช่น การไม่สามารถ ควบคุมการหัวเราะ หรือ ร้องไห้ได้อย่างเหมาะสมซึ่งมักจะพบร่วมกับการเกิดพยาธิสภาพบริเวณ frontal lobe, corticobulbar tract หรือ บริเวณ basal ganglion มักเป็นภาวะที่ถูกวินิจฉัยผิดว่าเป็นโรคทางด้านอารมณ์ได้บ่อย^(11,12)

- Neglect คือ ขาดความสามารถในการตอบสนองต่อสิ่งเร้าที่มากกระตุ้นร่างกายด้านใด ด้านหนึ่งซึ่งตรงข้ามกับพยาธิสภาพในสมอง แม้ว่าจะไม่มีความบกพร่องทั้งในด้าน motor and sensory system แบ่งออกได้เป็นหลายชนิดดังนี้ motor neglect, sensory neglect, extinction, anosognosia และ anosodiaphoria เป็นต้น ซึ่งมักจะพบร่วมกับการเกิดพยาธิสภาพบริเวณ parietal lobe and frontal lobe of right hemisphere (nondominant) ได้บ่อย แต่การเกิดอาการนี้ที่บริเวณของ frontal lobe จะเป็นแบบชั่วคราวมากกว่าที่จะเป็นแบบถาวร ในที่นี้จะขอกล่าวถึงเฉพาะชนิดที่มีผลต่อการวินิจฉัยเท่านั้น ได้แก่

- Anosodiaphoria คือ การรับรู้เกี่ยวกับการเจ็บป่วยของร่างกายน้อยกว่าความเป็นจริง (minimization of illness)

-Anosognosia คือ การขาดการรับรู้เกี่ยวกับการเจ็บป่วยของร่างกาย (an unawareness of illness or of neurological deficits)มักจะพบเมื่อพยาธิสภาพมีขนาดค่อนข้างใหญ่แล้ว⁽¹³⁾

ในคนไข้ 2 กลุ่มนี้คนภายนอกอาจจะเข้าใจผิดคิดว่าคนไข้ มีการแสดงออกแบบ denial ซึ่งเป็นอาการหนึ่งเวลาคนไข้ได้รับข่าวร้ายและไม่สามารถยอมรับได้ซึ่งอาจจะนำมาซึ่งภาวะ

depression และตัวคนไข้เองจะรู้สึกอึดอัดไม่สบายใจจึงถึงขนาด โกรธเมื่อมีคนพูดถึงความเจ็บป่วยที่เขาไม่คิดว่าตัวเองเป็นอยู่⁽¹¹⁾

-Aprosody แบ่งออกเป็น 2 ชนิดแต่มักจะเกิดร่วมกันเสมอ ได้แก่

1 Expressive aprosody คือ การขาดความสามารถที่จะแสดง น้ำเสียงให้สอดคล้องกับอารมณ์ที่มีอยู่ ณ ขณะนั้น ซึ่งมักจะพบร่วมกับการเกิดพยาธิสภาพบริเวณ anterior temperoparietal region of right hemisphere(nondominant)ในคนไข้กลุ่มนี้อาจจะมีการแสดงออกโดย คนไข้พูดน้ำเสียงแบบ monotone เสมอไม่ว่าจะมีอารมณ์ใดอยู่ก็ตาม และคนไข้ มักจะไม่ทราบถึงความผิดปกติของตนเอง

2 Receptive aprosody คือ การขาดความสามารถที่จะรับรู้อารมณ์ ความรู้สึกที่แสดงออกทางน้ำเสียงของกลุ่มสนทนา แต่สามารถที่จะเข้าใจในเนื้อหาที่กลุ่มสนทนาพูด คนไข้จะแสดงออกแบบเย็นชา ไม่รับรู้ความรู้สึกของคนรอบข้าง ทำให้มีปัญหาในการรักษา และสร้างความสัมพันธ์

มีพยาธิสภาพอยู่ที่บริเวณ posterior temperoparietal region of right hemisphere(nondominant)

-Apathy คือ lack of motivation มักมีพยาธิสภาพอยู่ที่บริเวณ ventromedial prefrontal cortex และ limbic system คนไข้กลุ่มนี้จะมีการแสดงอารมณ์แบบ flat ,shallow และemotional unconcern เป็นการยากที่จะแยกว่าเป็นอาการที่มาจาก brain lesion หรือเป็นอาการนำของ depression แต่มีข้อสังเกตที่จะใช้แยก 2 ภาวะนี้ออกจากกันดังนี้

1 คนไข้จะไม่มีความรู้สึก unpleasant ,dysphoric,guilt และ worthlessness

2 คนไข้กลุ่มนี้จะไม่มีอาการของ vegetative symptoms ร่วมด้วย

3 คนไข้กลุ่มนี้จะขาดความสามารถในการริเริ่มทำกิจวัตรประจำวัน แต่จะสามารถที่จะเข้าร่วมในกิจกรรมต่างๆที่ริเริ่มโดยคนอื่นได้ ซึ่งจะต่างจากคนไข้ depression ที่มีภาวะ anhedonia ที่ จะมีความเบื่อทุกสิ่งทุกอย่าง

มีความสำคัญในการแยก 2 ภาวะจากกันเพราะทั้ง 2 โรคมีการรักษาที่แตกต่างกัน⁽⁶⁾

-Catastrophic reaction คือคำที่ใช้เรียกรวมอาการแสดงของคนไข้ที่อยู่ในภาวะสิ้นหวังและอึดอัดคับข้องใจ โดยจะแสดงอาการดังต่อไปนี้ วิตกกังวล แสดงอารมณ์ก้าวร้าว ปฏิเสธการรักษาและมักจะทดแทนด้วยการแสดงท่าทางคุยโม้โอ้อวด อาจถูกวินิจฉัยว่าเป็นอาการนำของภาวะซึมเศร้าได้ มักมีพยาธิสภาพอยู่ที่บริเวณ left anterior subcortical lesion และ left cortical lesion⁽¹¹⁾

การศึกษาที่ผ่านมาได้มีการใช้เกณฑ์ในการวินิจฉัยแตกต่างกันหลายวิธี แต่วิธีที่เป็นที่ยอมรับกันทั่วไปในงานวิจัยต่างๆก็คือ การทำ structured mental status interviews and defined diagnostic criteria ได้แก่

1 Diagnostic and Statistical Manual, Text Revision, 4th edition (DSM-IV-TR) diagnosis criteria for Mood disorder due to general medical condition (แสดงในตารางที่ 1) แบ่งออกเป็น

1.1 Depression due to stroke with a major depressive like episode
โดยมีการใช้ DSM-IV-TR Criteria for Major Depressive Episode (แสดงในตารางที่ 2) มาใช้ในการวินิจฉัยภาวะ major depressive like episode

1.2 Depression due to stroke with depressive symptom โดยมีการใช้ DSM-IV-TR research criteria for minor depression (แสดงในตารางที่ 3), The Beck Depression Inventory-II (Self-rating scales for depression) และ the Hamilton Rating Scale for Depression (Clinical-administered scale for depression) นอกจากนี้ยังมีวิธีประเมินแบบอื่นอีกมากมาย เพื่อมาใช้ในการวินิจฉัยภาวะ depressive symptom ⁽⁴⁾

แต่เนื่องจากเป็นการวินิจฉัยภาวะ depression ที่เกิดในคนไข้ที่มีโรคทางกายซึ่งจะประสบปัญหาว่า vegetative symptom (insomnia or hypersomnia, loss of appetite, fatigue, psychomotor retardation) ที่พบในคนไข้นั้นสามารถเกิดได้ทั้งในคนไข้ที่มีภาวะ depression และ stroke

Cohen-Cole and Stoudemire 1987 ได้มีการนำเอา Four approaches มาใช้ในการประเมินภาวะซึมเศร้าในคนไข้ที่มีโรคทางกาย ซึ่งมี 4 วิธี ได้แก่

- 1 The inclusive approach
- 2 The etiologic approach
- 3 The substitutive approach
- 4 The exclusive approach ⁽⁴⁾

โดยวิธีที่เหมาะสมกับ clinical practice ในการวินิจฉัย PSD มากที่สุดคือ The inclusive approach โดยในการ approach จะนับรวมทุกอาการที่เข้าได้กับเกณฑ์ในการวินิจฉัยโดยไม่คำนึงถึงสาเหตุว่ามาจากสาเหตุทางกายหรือสาเหตุทางจิตใจ

ข้อดีของการใช้ The inclusive approach คือเป็นวิธีที่ใช้ง่าย และ high sensitivity ทำให้คนไข้ส่วนใหญ่ที่เป็นโรคได้รับการรักษาตั้งแต่วะเริ่มต้น เป็นการช่วยลด morbidity and mortality ของคนไข้

A. A prominent and persistent disturbance in mood predominates in the clinical picture and is characterized by either (or both) of the following:

- (1) depressed mood or markedly diminished interest or pleasure in all, or almost all, activities
- (2) elevated, expansive, or irritable mood

B. There is evidence from the history, physical examination, or laboratory findings that the disturbance is the direct physiological consequence of a general medical condition.

C. The disturbance is not better accounted for by another mental disorder (e.g., adjustment disorder with depressed mood in response to the stress of having a general medical condition).

D. The disturbance does not occur exclusively during the course of a delirium.

E. The symptoms cause clinically significant distress or impairment in social, occupational, or other important areas of functioning.

Specify type:

With Depressive Features: if the predominant mood is depressed but the full criteria are not met for a Major Depressive Episode

With Major Depressive-Like Episode: if the full criteria are met (except Criterion D) for a Major Depressive Episode

With Manic Features: if the predominant mood is elevated, euphoric, or irritable

With Mixed Features: if the symptoms of both mania and depression are present but neither predominates

Coding note: Include the name of the general medical condition on Axis I, e.g., Mood Disorder Due to Hypothyroidism, With Depressive Features; also code the general medical condition on Axis III.

Coding note: If depressive symptoms occur as part of a preexisting vascular dementia, indicate the depressive symptoms by coding the appropriate subtype, i.e., vascular dementia, with depressed mood.

ตารางที่ 2 : DSM-IV-TR Criteria for Major Depressive Episode

A. Five (or more) of the following symptoms have been present during the same 2-week period and represent a change from previous functioning; at least one of the symptoms is either (1) depressed mood or (2) loss of interest or pleasure.

Note: Do not include symptoms that are clearly due to a general medical condition, or mood-incongruent delusions or hallucinations.

(1) depressed mood most of the day, nearly every day, as indicated by either subjective report (e.g., feels sad or empty) or observation made by others (e.g., appears tearful). **Note:** In children and adolescents, can be irritable mood.

(2) markedly diminished interest or pleasure in all, or almost all, activities most of the day, nearly every day (as indicated by either subjective account or observation made by others)

(3) significant weight loss when not dieting or weight gain (e.g., a change of more than 5% of body weight in a month), or decrease or increase in appetite nearly every day. **Note:** In children, consider failure to make expected weight gains.

(4) insomnia or hypersomnia nearly every day

(5) psychomotor agitation or retardation nearly every day (observable by others, not merely subjective feelings of restlessness or being slowed down)

(6) fatigue or loss of energy nearly every day

(7) feelings of worthlessness or excessive or inappropriate guilt (which may be delusional) nearly every day (not merely self-reproach or guilt about being sick)

(8) diminished ability to think or concentrate, or indecisiveness, nearly every day (either by subjective account or as observed by others)

(9) recurrent thoughts of death (not just fear of dying), recurrent suicidal ideation without a specific plan, or a suicide attempt or a specific plan for committing suicide

B. The symptoms do not meet criteria for a Mixed Episode.

C. The symptoms cause clinically significant distress or impairment in social, occupational, or other important areas of functioning.

D. The symptoms are not due to the direct physiological effects of a substance (e.g., a drug of abuse, a medication) or a general medical condition (e.g., hypothyroidism).

E. The symptoms are not better accounted for by Bereavement, i.e., after the loss of a loved one, the symptoms persist for longer than 2 months or are characterized by marked

ตารางที่ 3 : DSM-IV-TR Research Criteria for Minor Depressive Disorder

A. A mood disturbance, defined as follows:

1. at least two (but less than five) of the following symptoms have been present during the same 2-week period and represent a change from previous functioning; at least one of the symptoms is either (a) or (b):
 - a. depressed mood most of the day, nearly every day, as indicated by either subjective report (e.g., feels sad or empty) or observation made by others (e.g., appears tearful). Note: In children and adolescents, can be irritable mood.
 - b. markedly diminished interest or pleasure in all, or almost all, activities most of the day, nearly every day (as indicated by either subjective account or observation made by others)
 - c. significant weight loss when not dieting or weight gain (e.g., a change of more than 5% of body weight in a month), or decrease or increase in appetite nearly every day. Note: In children, consider failure to make expected weight gains.
 - d. insomnia or hypersomnia nearly every day
 - e. psychomotor agitation or retardation nearly every day (observable by others, not merely subjective feelings of restlessness or being slowed down)
 - f. fatigue or loss of energy nearly every day
 - g. feelings of worthlessness or excessive or inappropriate guilt (which may be delusional) nearly every day (not merely self-reproach or guilt about being sick)
 - h. diminished ability to think or concentrate, or indecisiveness, nearly every day (either by subjective account or as observed by others)
 - i. recurrent thoughts of death (not just fear of dying), recurrent suicidal ideation without a specific plan, or a suicide attempt or a specific plan for committing suicide
2. the symptoms cause clinically significant distress or impairment in social, occupational, or other important areas of functioning
3. the symptoms are not due to the direct physiological effects of a substance (e.g., a drug of abuse, a medication) or a general medical condition (e.g., hypothyroidism)
4. the symptoms are not better accounted for by bereavement (i.e., a normal reaction to the death of a loved one)

B. There has never been a major depressive episode, and criteria are not met for dysthymic disorder.

C. There has never been a manic episode, a mixed episode, or a hypomanic episode, and criteria are not met for cyclothymic disorder.

Note: This exclusion does not apply if all of the manic-, mixed-, or hypomanic-like episodes are substance or treatment induced.

D. The mood disturbance does not occur exclusively during schizophrenia, schizophreniform disorder, schizoaffective disorder, delusional disorder, or psychotic disorder not otherwise specified.

(From American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Text rev. Washington, DC: American Psychiatric Association; copyright 2000, with permission.)

ข้อเสียของการใช้ The inclusive approach คือ high false-positive แต่จากการศึกษาของ Kathol และ Federoff พบว่าโอกาสเสี่ยงที่จะเกิด false-positive มีค่อนข้างต่ำประมาณ 1.5% และ 8% ตามลำดับ⁽¹¹⁾

Clinical presentation⁽⁶⁾

Robinson กล่าวว่า clinical presentation of PSD และ functional depression มีลักษณะเหมือนกันแต่อาจมีความแตกต่างกันเพียงเล็กน้อย โดย psychomotor retardation มักจะพบใน PSD ส่วน loss of interest and concentration มักจะพบใน functional depression มากกว่า ในช่วง 1 ปีแรกหลังจากเกิด stroke คนไข้ PSD มักจะแสดงอาการ anxiety และ tearfulness แต่จะพบ guilt, worthlessness, และ suicidal idea ได้น้อย

คนไข้ stroke with cortical lesion มักจะมีอาการ anxiety ส่วนคนไข้ stroke with subcortical lesion มักจะมีอาการ psychomotor retardation (Castillo, 1995)

Differential diagnosis⁽¹¹⁾

1 Post-stroke anxiety เป็นโรคที่พบได้บ่อยหลังจากเกิด stroke ประมาณ 1 ใน 4 ส่วนของคนไข้ post-stroke anxiety จะเข้าได้กับกลุ่ม Generalized anxiety disorder มากที่สุด และประมาณ 3 ใน 4 ของคนไข้ post-stroke anxiety มักจะมี comorbid depression ร่วมด้วย

2 Catastrophic reaction ซึ่งจะพบได้ 3-20 % หลังเกิด stroke

3 Pseudobulbar affect พบได้ประมาณ 15 % หลังเกิด stroke

4 Apathy

Course of Post-stroke depression

การเกิด PSD สามารถเกิดได้โดยใช้ระยะเวลาเป็นชั่วโมงถึงเป็นวันหลังจากเกิด Stroke ซึ่งจะเรียก PSD แบบนี้ว่า “A reactive depression”

แต่จากการศึกษาส่วนใหญ่จะพบว่าความชุกของการเกิด PSD จะสูงในช่วง 3-6 เดือนหลังจากเกิด stroke จากนั้นความชุกในการเกิดจะค่อยๆลดลง จนกระทั่ง 1 ปีหลังจากเกิด stroke จะมีความชุกของการเกิด PSD ลดลงเหลือเพียง 50 % ของความชุกในช่วงแรก⁽⁵⁾

โดยธรรมชาติแล้ว PSD สามารถหายได้เองโดยไม่ต้องรับการรักษาภายในเวลา 1-2 ปีหลังจากเกิด stroke แต่ในภายหลังพบว่า duration of PSD สามารถพบได้ถึง 3 ปี⁽¹⁾

มีการศึกษาในระยะต่อมาพบว่า มากกว่าครึ่งหนึ่งของคนไข้ที่มี onset การเกิดโรคอยู่ในช่วง 3 เดือนหลังจากเกิด stroke จะมี remission ภายใน 1 ปี และพบว่าคนไข้ PSD ที่มี late onset จะมีการ remission ที่ค่อนข้างช้ากว่า 1 ปี⁽⁵⁾

จากการศึกษาผู้ป่วย stroke ในโรงพยาบาลที่มีภาวะ major depressive disorder พบว่าจะ remission ภายในเวลาน้อยกว่า 1 ปี ในขณะที่คนไข้ที่มีภาวะ minor depressive disorder พบว่าระยะเวลาที่ใช้ในการ remission ยังไม่แน่นอนบางการศึกษาพบว่าจะใช้เวลาค่อนข้างนาน แต่บางการศึกษาพบว่าใช้เวลาเร็วมากในการ remission⁽¹⁾

Treatment of Post-stroke depression

แบ่งเป็น 2 ชนิด

1 Pharmacological management

1.1 Selective Serotonin Reuptake Inhibitors(SSRIs)⁽⁵⁾

ในปัจจุบัน SSRIs ถือเป็นยาตัวแรกๆที่ควรเลือกใช้ในการรักษา PSD เนื่องจากเป็นยาที่มีผลต่อ cardiovascular system ค่อนข้างน้อยและมีผลข้างเคียงด้านอื่นๆค่อนข้างต่ำเมื่อเทียบกับยาในกลุ่ม TCAs (ซึ่งมักเป็นยาที่ในงานวิจัยต่างๆเกี่ยวกับการรักษา PSD พบว่ามีผลในการรักษาดีกว่าการรักษาด้วยยาในกลุ่ม SSRIs) แต่ถึงอย่างไรก็ตามยังมีผลข้างเคียงที่ควรระวังในการเลือกใช้ยากลุ่มนี้ ดังนี้

1) Drug-drug interaction เนื่องจากการ inhibit CYP 450

2) Increased risk of bleeding complication ซึ่งเป็นผลจากการ inhibit platelet aggregation แต่จากการศึกษาต่อมาพบว่าไม่มีความสัมพันธ์กันระหว่างการรักษาด้วย SSRIs กับการเกิด Intracranial hemorrhage ในคนปกติ

ยาที่แนะนำให้ใช้ในกลุ่มนี้คือ citalopram ส่วนข้อมูลการรักษาด้วย fluoxetine และ sertraline นั้นยังไม่มีข้อมูลชัดเจน

1.2 Tricyclic antidepressants (TCAs)⁽⁴⁾

เป็นยาที่ได้รับการศึกษาอย่างมากในการรักษา PSD และพบว่าคนไข้ตอบสนองต่อการรักษาเป็นอย่างดี ในการศึกษาของ Robinson พบว่า nortriptyline ให้ผลในการรักษา PSD ดีกว่าการให้ fluoxetine หรือ placebo แต่อย่างไรก็ตาม TCAs ถือเป็นยาที่มีผลข้างเคียงค่อนข้างสูงและมีข้อห้ามในหลายโรคเช่น heart block ,cardiac arrhythmia,narrow angle glaucoma เป็นต้นจึงต้องระมัดระวังในการเลือกใช้ยากลุ่มนี้

ยาที่แนะนำให้ใช้ในกลุ่มนี้คือ nortriptyline ส่วนระยะเวลาในการรักษายังไม่ชัดเจนที่ชัดเจน นอกจากนี้ยังมีการศึกษาการใช้ยาในกลุ่ม Antidepressant ชนิดอื่นๆอีกดังที่แสดงใน ตารางที่ 4⁽³⁾

1.3 Psychostimulants

ได้มีการศึกษาการใช้ Methylphenidate (MP) และ Dextroamphetamine ในการรักษาคนไข้ PSD พบว่าทำให้คนไข้มีการฟื้นตัวที่ดีขึ้นทั้งในด้าน cognition, motivation และ อารมณ์⁽⁴⁾ แต่อย่างไรก็ตาม psychostimulants ยังไม่เคยมีการศึกษาแบบ double-blind randomized controlled trial ในคนไข้ PSD มาก่อนและยังไม่ทราบแน่ชัดถึงกลไกที่ยาทำให้โรคดีขึ้น จึงควรมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป⁽¹²⁾

2 Non pharmacological management

2.1 Electroconvulsive therapy(ECT)

มีศึกษาแบบ two retrospective review พบว่าการใช้ ECT ในการรักษาคนไข้ PSD ได้ผลค่อนข้างดี มีผลข้างเคียงต่ำ โดยอาการข้างเคียงที่ต้องได้รับการรักษาเพิ่มเติมประมาณ 25% ส่วนอาการ prolonged postictal confusion และ amnesia ซึ่งจะมีอาการอยู่แบบชั่วคราว จะพบประมาณ 15% และไม่มีผลทำให้พยาธิสภาพเดิมในสมองเป็นมากขึ้น หรือทำให้เกิดพยาธิสภาพขึ้นมาใหม่หลังจากทำ ECT แต่อย่างไรก็ตามควรมีการศึกษาในเรื่องนี้เพิ่มเติมก่อนจะนำมาประยุกต์ใช้กับคนไข้ต่อไป⁽⁵⁾

Psychological treatment

ได้แก่ cognitive behavioral therapy , group therapy, and family therapy พบว่าช่วยให้คนไข้ PSD มีอาการดีขึ้นแต่ถึงอย่างไรก็ตามถ้าคนไข้ไม่ชอบห้ามในการใช้ยา ควรให้ยาควบคู่กันไปด้วย^(11,12)

ข้อความแสดงตัวย่อที่ใช้ในตารางที่ 4

Abbreviations: w, weeks; m, months; y, years; DB, double-blind; BDI, Beck Depression Inventory; HDRS, Hamilton Depression Rating Scale; MADRS, Montgomery Asberg Depression Rating Scale; QoL, Quality of Life; STAS, Spielberger Trait Anger Scale.

ตารางที่ 4⁽³⁾

Authors	No	Treatment studied	Design	Time from stroke	Trial length	Outcome measures	Results
<u>Lipsey et al 1984</u>	34	nortriptyline vs placebo	DB	≤ 18 m	4–6 w	HDRS, ZSRDS	nortriptyline more effective than placebo in reduction of depression
<u>Reding et al 1986</u>	27	trazodone vs placebo	DB	6 w	~4–5 w	ZSRDS	trazodone trend towards better functional status
<u>Andersen et al 1994</u>	66	citalopram vs placebo	DB	2–52 w	16 w	HDRS	citalopram more effective than placebo in reduction of depression
<u>Lauritzen et al 1994</u>	20	Imipramine+mianserin vs desipramine+mianserin	DB	<3 m	6 w	HDRS	Imipramine + mianserin more effective than desipramine + mianserin in reduction of depression
<u>Robinson et al 2000</u>	56	nortriptyline vs fluoxetine vs placebo	DB	4–16 w	12 w	HDRS	nortriptyline produced a significantly higher response rate than fluoxetine or placebo
<u>Wiert et al 2000</u>	31	fluoxetine vs placebo	DB	<3 m	6 w	MADRS	fluoxetine more effective than placebo in reduction of depression
<u>Fruehwald et al 2003</u>	54	fluoxetine vs placebo	DB	<2 w	3 m	HDRS, BDI	fluoxetine more effective than placebo at 18-month follow-up evaluation
<u>Rampello et al 2004</u>	74	citalopram vs reboxetine	DB	<12 m	16 w	HDRS, BDI	citalopram better in anxious depressed patients, reboxetine more effective in retarded depressed patients
<u>Murray et al 2005</u>	123	sertraline vs placebo	DB	3 d – 1y	26 w	MADRS, EDS	sertraline superior only in emotional distress, emotionalism and QoL
<u>Choi-Kwon et al 2006</u>	152	fluoxetine vs placebo	DB	14 m	3 m	BDI, clinical, STAS	fluoxetine more efficacious only in the treatment of emotional incontinence and anger proneness.

References

1. Eran C, Steven RL. Neuropsychiatric disorders following vascular brain injury. *The Mount Sinai journal of medicine* 2007;77:1006-1014
2. Jing F, Qi C. Etiological mechanisms of post-stroke depression: a review. *Neurol Res.* 2009
- 3 Stefano P. Epidemiology and treatment of post-stroke depression. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2008;4(1) 145–154
- 4 Robert GR. Poststroke depression: prevalence, diagnosis, treatment, and disease progression. *Biol Psychiatry* 2003;54:376–387
- 5 Ellen MW, Benoit HM. Post stroke depression: epidemiology, pathophysiology, and biological treatment. *Biol Psychiatry* 2002;52:253–264
- 6 Colin H, Stephen S. The diagnosis and treatment of post-stroke depression. *Med Health RI.* 1997;80(6):181-7
- 7 Schiepers OJ, Wichers MC, Maes M. Cytokines and major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2005;29(2):201-17
- 8 Spalletta G, Bossù P, Ciaramella A, Bria P, Caltagirone C, Robinson RG. The etiology of poststroke depression: a review of the literature and a new hypothesis involving inflammatory cytokines. *Mol Psychiatry* 2006 ;11(11):984-91
- 9 Grabe HJ, Lange M, Wolff B. Mental and physical distress is modulated by a polymorphism in the 5-HT transporter gene interacting with social stressors and chronic disease burden. *Mol Psychiatry* 2005;10:220-224
- 10 Ramasubbu R, Tobias R, Buchan AM. Serotonin transporter gene promoter region polymorphism associated with poststroke major depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2006;18:96-99
- 11 Jeff C, Felicia AS, Theodore AS. *Massachusetts general hospital handbook of general hospital psychiatry.* 5th ed. Philadelphia: Mosby Publishers; 2004
- 12 James D, Duffy MB. *Psychiatric care of the medical patient.* 2nd ed. Oxford (NK): Oxford University press Publisher: 2000
- 13 Alberto JE. Frontal lobe syndrome. Article Last Updated 2008. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1135866-overview>