

Akut İnme Sonrası Gelişen Patofizyolojik ve Nöropsikiyatrik Sonuçlar

Nesrin DİLBAZ*

ÖZET

Serebrovasküler hastalık yaşlı popülasyonda yaşamı en sık tehdit eden hastalıklardan biridir. Serebrovasküler lezyonlardan sonra çok sayıda duygusal ve davranışsal bozukluklar oluşmaktadır. Bu yazıda serebrovasküler hastalıkların tanımı, sınıflandırılması ve akut inme sonrası gelişen serebral ve iskemik patofizyolojik sonuçlar gözden geçirilerek, depresyon, anksiyete, mani, duygusal oynama, psikoz gibi sık görülen psikiyatrik komplikasyonları tartışılmıştır.

Anahtar Sözcükler: İnme, patofizyoloji, depresyon, mani.

KLİNİK PSİKİYATRİ 2001;4:166-174

SUMMARY

Neuropsychiatric and Pathophysiological Results of Acute Stroke

Cerebrovascular disease is one of the most common life-threatening problems among the elderly population. Numerous emotional and behavioral disorders occur following cerebrovascular diseases. In this review the definition, the classification and the cerebral and systemic pathophysiological results of cerebrovascular disease reviewed and the most frequent psychiatric complications such as depression, anxiety, mania, emotional lability and psychosis discussed.

Key Words: Stroke, pathophysiology, depression, mania.

TANIM

Beyin damar hastalığı, serebrovasküler olay (SVO), serebrovasküler hastalık (SVH) adı verilen inme genel anlamda beyin damarlarındaki bir patolojiye bağlı olarak serebral fonksiyonun ani bozulması ile ortaya çıkan klinik bir tablodur. Dünya Sağlık Organizasyonu (WHO) "inme"yi hızlı gelişen, fokal (veya global) klinik bulgularla giden, serebral işlevlerde bozulma ile belirli, 24 saatten az veya daha fazla sürebilen, damarsal problemler nedeniyle ölüme yol açabilen bir hastalık olarak tanımlamıştır (Ordu 2000).

İNSİDANS

ABD'de yıllık serebral infarkt insidansı yaklaşık 400.000 olup, her on yılda bir prevalans sabit biçimde artış göstermektedir. İnme, dünyada kalp hastalığı ve kanserden sonraki üçüncü en önemli ölüm sebebidir ve nörolojik hastalıklar içinde de en çok görülenidir. Endüstrileşmiş ülkelerdeki ölümlerin %10 ile 12'sinin nedeniyken, 65 yaş üzerindeki ölümlerin yaklaşık %90'ının nedenini oluşturmaktadır. 45 yaştan önce daha az sıklıkla görülürken, 55 yaşından sonraki her 10 yılda insidansın ikiye katlanması yaşın en önemli risk faktörü olduğunu göstermektedir (Starkstein ve Robinson 2000).

İnmenin Sınıflandırılması

İnme, klinik seyir açısından üç klinik tablo şeklinde gözlenir: İlk tablo; birden başlayan, genellikle 5-15 dakika süren, 24 saat içinde tamamen düzelen, geçici

* Doç. Dr., Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Psikiyatri Kliniği, ANKARA

fokal nörolojik defisit şeklinde görülen "**geçici iskemik atak**"tır. Sıklıkla aterosklerotik karotid arter hastalığı ile ilişkilidir ve tanının konmasının ardından uygun koruyucu tedavinin başlanması gerekir. Diğer bir klinik tablo; 24 saatten uzun süren ve bu sürenin ardından tüm klinik bulguların düzeldiği "**reversibl iskemik nörolojik defisit**"tir. Daha nadir olarak gözlenir ve etiyojisi bilinmemektedir. Derin subkortikal gri ve beyaz cevherdeki küçük enfarktler nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir. Genellikle büyük bir serebral arterin aktif durumdaki oklüzyonu nedeniyle oluşan, ilerleyici nörolojik bozuklukla karakterli ve stabil olmayan iskemik klinikle seyreden tabloya ise **ilerleyici inme** denir. Stabil bir nörolojik duruma ulaşıldığında ise bu duruma **tamamlanmış inme** denir (Ordu 2000).

Serebral ve Sistemik Patofizyolojik Sonuçları

Beynin vasküler hastalığının dört major tipi vardır: Trombotik, embolik, laküner ve hemorajik olarak sınıflandırılabilir. Hepsinin farklı etiyojisi, yaklaşımı, tedavisi ve prognozu vardır.

Beyin hasarına karşı gelişen sistemli patofizyolojik yanıt kavramını ilk kez 150 yıl önce ortaya atan Claude Bernard ilk deneylerinden birinde 4. ventrikül tabanında yapay olarak oluşturulan bir lezyonun periferik hiperglisemik yanıtı yol açtığını göstermiştir. Son yıllarda akut serebral hasara bağlı gelişen çok sayıda hücrel ve moleküler yanıtlardan söz edilmektedir. Serebral iskemiyeye karşı bazı hücrel yanıtlar 15 saniyede, katabolik hormon artışı 1-2 dakika içerisinde, kan basınç değişiklikleri gibi kardiyovasküler yanıtlar ise 20 dakika içerisinde gelişmektedir. Beyinde enflamatuvar yanıtlar 20-24 saat içerisinde, hemiplejik ekstremitelerde kemik mineral dansitesi değişikliği ise haftalar sonra oluşabilir.

İskemiye Serebral Yanıtlar

İskemi sonrası serebral nöronlarda oluşan metabolik olaylar zincirine "iskemik kaskad" adı verilmektedir. Bir iki saniye içerisinde başlar ve lokal serebral kan akımı kalıcı olarak normalin %25 altına düştüğünde hücre ölümü ile sonuçlanır. Arterial oklüzyonu; **infarkt çekirdeği** adı verilen irreversible olarak harap hücrelerden oluşan merkezi alan ve bunu çevreleyen kollateral damar yapısı ve lokal perfüzyon basıncı nedeniyle artık perfüzyonun sürdüğü **iskemik penumbra** adı verilen doku alanından oluşmaktadır. Bu alanda kan akımı elektriksel ve nöronal aktiviteyi sürdürmek için gereken akımdan daha düşük ama esansiyel hücrel iyon kat-sayılarını sağlamak için gerekenden daha yüksektir (15-35 ml/100 gr) (Wise ve ark. 1983).

Sürengen bir süreç olan iskemik kaskad betimleyici amaçla, indüklemeye, amplifikasyon ve ekspresyon olmak üzere üç faza ayrılır:

İndüksiyon, iskemiyeye karşı gelişen ilk hücrel metabolik yanıtı tanımlar ve sodyumun depolarize iskemik nöronlara girişi sonucu, uyarıcı nörotransmitter olan glutamatın büyük ölçüde salınımı ile düzenlenir. Hücre dışındaki bu yüksek glutamat konsantrasyonunu yan hücre zarlarındaki glutamat reseptörlerini aktive ederek depolarizasyon, eksitasyon ve Ca^{++} akışına neden olur. Üç ana glutamat reseptör tipinden N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörü hücre harabiyetine neden olur. NMDA'nın aşırı uyarımı, arterial oklüzyonu izleyen ilk 15 saniyede nörona Ca^{++} ve Na^{++} 'un büyük miktarda girişine yol açar. Ayrıca α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolpropionik asit glutamat reseptörlerinin uyarılması da sodyum girişine neden olurken, metabotropik glutamat reseptörü aktivasyonu hücre içi inositol trifosfat ve diasilgliserol düzeylerini artırır.

Hücre içi kalsiyum (Ca^{++}) konsantrasyonundaki anormal artış hücre içi yanıtları tetikler. Ayrıca, kalsiyum akışı, Na^{++} - Ca^{++} zar taşıyıcılarını aktive eder, Ca^{++} kanallarını açar ve endoplazmik retikulumdan Ca^{++} salınımını sağlayarak Ca^{++} konsantrasyonunu artırır. Böylece kaskadın etkileri artırılmış olur (**amplifikasyon fazı**).

Kaskadın üçüncü fazı olan **ekspresyon**; artmış hücre içi Ca^{++} konsantrasyonunun etkilerini açıklar. Önemli etkilerinden biri; platelet agregasyon faktörü ve arakidonik asidin yapımını arttıran hücre içi fosfolipaz A2'nin uyarımıdır. Bu da lokal vazokonstriksiyon ve platelet agregasyonuna neden olur. Bu inflamatuvar ajanlar interlökin ve lökotrienlerle birlikte hücrelerin iskemik alana kemotaksisini düzenler ve sonuçta kan beyin bariyeri bozulur ve serebral ödem oluşur (Siesjö 1988).

İkinci olarak, birçok enzimatik süreç iskemik koşullarda serbest radikallerin salınımına yol açar, hücre zarını bozar, nükleik asitleri tahrip eder ve eksitoksin salınımını artırır.

Üçüncü olarak, proteinkinaz C aktivasyonu hücre reseptör ve iyon kanalında işlev bozukluğuna neden olur ve glutamat salınımını artırır. Gen transkripsiyonundaki değişiklikler sonucu protein metabolizması da değişikliğe uğrar ve yüksek Ca^{++} düzeyi, iskemiden kaynaklanan patolojik süreçleri düzenleyen fazla miktarda nitrik oksit sentezini uyarır.

İnfarakt çekirdeğindeki hasar penumbraya yayılabilir. İskemik odaktan dışarıya serebral kortekse doğru geçici elektriksel aktivite baskılanması olur. Bu da metabolik gereksinimi artırır. Penumbradaki metabolik gereksinimin artışı, iyonik homeostazisi bozar ve asidozu artırır.

Her ne kadar infarkt çekirdeği ve penumbradaki patofizyolojik süreçler iyi tanımlanmış olsa da, iskemik kaskadı engelleyip düzenlemek üzere geliştirilen ajanların prognoz üzerindeki etkileri ile ilgili sonuçlar hayal kırıcıdır.

Nitrik Oksidin (NO) Rolü

Nitrik oksit, aktivitesi hücre içi kalsiyum konsantrasyonundaki küçük değişikliklerle düzenlenen bir enzim olan nitrik oksit sentetaz (NOS) tarafından üretilen inorganik bir gazdır. NO, nörotransmisyon, sinaptik plastisite, penil ereksiyonu ve kan basıncı gibi birçok fizyolojik sürecin düzenlenmesinde rol oynar.

NOS'un üç ayrı izo-formu vardır ve her biri iskemiye yanıtta farklı roller üstlenir. **Nöronal NOS** (nNOS), nöronlar ve damar çevresindeki sinirlerde bulunur ve damar endotelial hücrelerinde bulunan **endotelial NOS'a** (eNOS) benzer biçimde normal fizyolojik durumlarda aktiftir. Tam tersine, **indüklenebilen NOS** (iNOS) ise iskemi sonrası astrosit, mikroglia ve inflamatuvar hücrelerde ortaya çıkar.

İskemiden üç dakika sonra nNOS ve eNOS aktivitesinin artması sonucu beyin nitrik oksit konsantrasyonu yükselir. eNOS tarafından erken sentezlenen NO'nun yerel vazodilatasyona yol açarak hayvan modellerinde nöron koruyucu özelliği olduğu gösterilmiştir. nNOS tarafından büyük ölçüde salınan NO (hızla nitrik oksit düzeylerinde 200 katı artış meydana gelir) nedeniyle insanlarda bu yararlı etki önemini yitirmiştir. Bu kadar yüksek doku konsantrasyonunda NO, mitokondrial solunum gibi birçok önemli hücrenel süreçlerde belirgin hasara yol açar. Yaklaşık 12 saat sonra iNOS ortaya çıkmaya başlar ve 48 saat sonra en yüksek noktaya ulaşır. 24 saat sonra sıçanlara seçici iNOS inhibitörü verince infarkt hacminde belirgin azalma olması, iNOS tarafından salınan NO'nun iskemik beyinde hasar oluşturduğu sonucunu desteklemektedir (Dalkara ve Moskowitz 1994).

iNOS aktivitesindeki artışın hücrenel hasar oluşmasının mekanizması tam açıklanmamış olsa bile, iNOS'un iskemiye yanıt olarak gelişen serebral inflamatuvar hasarın ana düzenleyicilerinden biri olduğu

düşünülmektedir. Penumbra bölgesinde mikroglial hücreler çoğalır ve iNOS aktivitesinde artış meydana gelir. İnmeden en az 5 gün sonra, nötrofillerin iskemik dokuya göçünü uyaran tümör nekroz faktör- α , IL-1 β , -6 ve -8 gibi sitokinler ve proteazlar salınır. Bu sitokinler P ve L-selektin gibi nötrofil zar moleküllerini ve E-selektin ve hücre içi yapışık molekül-1 gibi endotel yapışık moleküllerini up-regüle eder. İnflamatuvar hücrelerin içeriye akışı, hasar oluşturan sitokinlerin salınımına yol açar ve sonuç olarak penumbra içinde hücrenel hasarda artış meydana gelir.

Serebral Mikrodolaşım ve Reolojik Değişiklikler

Bu hücrenel değişikliklere ek olarak iskemi sonrası beyin reolojisinde ve mikrodolaşımda değişiklik meydana gelir. İskemik penumbra içinde göreceli hipo ve hiperperfüzyon alanları mevcuttur. Vazodilatasyon, hücre dışı potasyum konsantrasyonu, adenosin, prostasiklin ve yerel CO₂ düzeylerindeki artış sonrası oluşur. Vazokonstriksiyon ise; tromboksan A2 ve platelet agregasyon faktörü ile uyanılır.

Hemokonsantrasyon, eritrositlerin çamurlaşması, kan viskozitesindeki artış ve kapillerde lökosit ve plateletlerin birikmesi gibi reolojik faktörlerin tümü iskemik koşullarda mikrodolaşımı daha fazla bozar.

ENDOKRİN YANITLAR

Buraya kadar anlatılan yerel yanıtların uyarılması sistemik fizyolojik sistemi aktive eder. Sistemik yanıtların bir kısmı hipotalamik-hipofizer-adrenal eksen ve adrenal medulla aktivitesinin artışı ile düzenlenir. Sonuç olarak adrenokortikotropik hormon, kortizol ve katekolamin düzeyleri artar. Akut inmeli hastalarda idrarda katekolamin artışı, plazma kortizol ve glukagon düzeylerinde artış siktir ve sonucun kötü olması ile ilişkilidir (Fassbender ve ark. 1994).

İnsanlarda inmeden sonraki dört saat içinde ACTH ve kortizol düzeyleri belirgin düzeyde artar. ACTH salınımı derecesi infarktın büyüklüğü ile orantılıdır. Bu ani yükseliş sonrası, sekiz saat içinde düzeyler eski normal durumuna iner ve yedi gün boyunca bu düzeyde kalır. Tersine bazı hastalarda kortizol düzeyi en az yedi gün süresince yüksek kalır (Murros ve ark. 1993). İnme sonrası, artış var gibi görünse de renin-aldosteron-anjiyotensin sisteminin yanıtı hakkında fazla bilgi yoktur. Plazma renin aktivitesi muhtemelen katekolamin düzeylerinin artışından sonra yükselir ve kan basıncının akut artışı üzerine etkisi yoktur.

DM varlığına ek olarak akut inme sonrası gelişen hipergliseminin bir nedeni de hormonal yanıtıdır. Akut inme sonucu yatırılan en az %50 hastada var olan hiperglisemi konusunda çok sayıda araştırmalar yapılmıştır ve hipergliseminin kötü klinik gidiş ile ilgili olduğu basit klinik girişimlerle geriye döndüğü bildirilmiştir.

KALP-DAMAR SİSTEMİ YANITLARI

Başta katekolamin salınımında artış olmak üzere endokrin yanıt akut inme sonrası kan basıncı ve kalp-damar sistemi değişikliklerinden sorumludur. %75 hastada akut inme sonrası 20 dakika içinde sistolik ve diyastolik kan basıncı artar (Morfis ve ark. 1997). Kontrollerle karşılaştırıldığında kardiak output da artar (Treib ve ark. 1996). Laküner inme ve kafa içi hemorajileri olan hastalarda ilk KB artışı çok yüksektir; ilerleyen saatler ve günler içinde spontan olarak düşme eğilimi gösterir. %30 kadar hastanın tansiyonu ilk bir hafta içinde yüksektir (Wallace ve Levy 1981). Başlangıçtaki KB hastalığın gidişi ve sonucu etkilediği, şiddetli hipertansiyon ve hipotansiyonun yüksek mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

İNME SONRASI İSKELET DEĞİŞİKLİKLERİ

Metabolik değişikliklerden farklı olarak, kemik ve Ca⁺⁺ metabolizmasındaki değişiklikler en az 7-14 gün sonra başlar. Bu değişiklik doğrudan inmenin metabolik sonucuna bağlı olmaktan ziyade hareket etmeme ve diyet değişiklikleri ile ilintilidir. Hemiplejisi olan hastalarda felçli tarafta kırık riski sağlıklı tarafa kıyasla daha yüksektir. Bu risk artışının nedeni duruş bozuklukları, algısal bozukluklarla ilgilidir. Kullanılmaya bağlı osteoporoz sonucu hemiplejik ekstremitelerdeki demineralizasyon inme sonrası geçen zamanla doğru orantılıdır ve inmeden üç ay sonra ortaya çıkar. İnme sonrası rehabilitasyona giden hastaların çoğunda diyetle yetersiz alım ve güneşe çıkamama sonucu belirgin vit-D eksikliği gözlemlenmektedir (Sato ve ark. 1996). Vit-D yerine koyma tedavisi gibi kemik kitlesini koruyucu tedavilerin kullanımının hemiplejik ekstremitede kemik mineral yoğunluğunun azalmasını engelleyeceği ve kırık riskini azaltacağı konusu halen tartışmalıdır.

AKUT İNME SONRASI GÖRÜLEN NÖROPSİKİYATRİK TABLOLAR

İnme Sonrası Depresyon

DSM-IV'e göre inme sonrası depresyon "genel tıbbi duruma bağlı gelişen duygudurum" olarak sınıflandırılır ve depresif özellikli, major depresyon

benzeri atak, manik özellikli ve karışık özellikli olarak da ayrıca belirlenir (APA 1994).

Akut hastaneye yatışlar, toplum taramaları, ayaktan hasta klinikleri ve daha önceki çalışma sonuçları incelendiğinde; serebral iskemi ile ilintili iki tip depresif bozukluktan söz edilmektedir:

1. %0-25 hastada oluşan major depresyon,
2. %10-30 hastada oluşan (major depresyon için tanımlanan belirtilerden dörtten daha azını içeren çökkün duygudurum ya da ilgi kaybı ile belirli) minör depresyon (Eastwood ve ark. 1989).

Major ve minör depresyon arasındaki farklılığı araştıran çok sayıda yapılan çalışmada, biyolojik belirteçleri (Barry ve Dinan 1990), bilişsel işlevler üzerine olan etkileri (Robinson ve ark. 1986b) ve beyindeki lezyonun yerleşimi (Robinson ve ark. 1984, Robinson ve ark. 1986a, Starkstein ve ark. 1988b) açısından hastalıklar farklılıklar göstermiştir.

İki çalışmaya göre inme sonrası depresyon fenomenolojisinde, tıbbi hastalık olmadan gözlemlenen major depresyonun tüm özelliklerini içermektedir. Birinci çalışmada; inme sonrası major depresyonu olan hastalarla fonksiyonel depresyonu olan hastaların depresif belirtilerinin sıklığı karşılaştırılmış, inme sonrası major depresyonu olanlarda "artmış yavaşlama" dışında tüm belirtilerin fonksiyonel depresyona benzediği bulunmuştur (Lipsey ve ark. 1986). İkinci çalışmada ise; inme sonrası deprese duygudurumu olan hastalarla deprese olmayanların depresif belirtilerinin sıklığı karşılaştırılmıştır. Deprese duygu durumu olmayan hastalara kıyasla depresif duygudurumu olan inme hastalarında "erken uyanma" dışında depresyonun tüm vejetatif ve psikolojik belirtilerinin daha sık olduğu saptanmıştır (Federoff ve ark. 1991). Paradiso ve arkadaşları (1997) inme hastalarının %2-3'ünde deprese duygudurumu olmadan depresif belirtiler geliştiğini ve bunun DSM-IV tanı ölçütlerine göre major depresyonu karşılamadığını belirtmişlerdir.

İnme sonrası depresyonun süresini inceleyen çok sayıda çalışma bulunmaktadır (Morris ve ark. 1990, Robinson ve ark. 1983, Robinson ve ark. 1987). Major depresyonu olan hastaların büyük bir çoğunluğu ilk bir yıl içinde remisyona girer, çok az bir oranı ise süregelenleşir ve hastalıkları üç yıldan uzun sürer. Buna karşın bu hastalarda oluşan minör depresyon ise kısa ya da uzun süreli olabilir. Kishi ve arkadaşları (1996) kısa süreli inme hastalarının %7'sinde, uzun süreli inme (üç aydan

uzun) hastalarının ise %11'inde intihar düşüncesi saptadıklarını bildiren çalışmalarında; erken intihar düşüncesinin premorbid alkol kötüye kullanımı ile, geç gelişen intihar düşüncesinin ise fiziksel bozukluğun şiddeti ve inme sonrası erken dönemdeki destek tedavisinin yeterince yapılamaması ile ilişkili olduğunu vurgulamışlardır.

İnme sonrası depresyonun doğal gidişi üzerine etkili olan iki etmen vardır. Bunlardan biri antidepresan tedavi, diğeri ise lezyonun yerleşimidir. Kortikal lezyonlara kıyasla, subkortikal bazal gangliyon ve beyin sapı lezyonlarına bağlı gelişen depresyonun süresi daha kısadır (Starkstein ve ark. 1988c).

Yaşı genç olan, günlük yaşamdaki etkinliklerde ve sosyal ilişkilerde daha fazla bozulma olan, premorbid kişilik özellikleri yatkın, kişisel ya da ailesel psikiyatrik hastalık öyküsü olan, afazi, bilişsel bozukluk, ventrikül-beyin oranında artış olan hastalarda inme sonrası depresyon riski daha yüksektir (Starkstein ve ark. 1988d). Paradiso ve Robinson (1998) inme sonrası gelişen major depresyon prevalansının kadınlarda erkeklerin iki katı olduğunu; kadınlarda depresyon şiddetinin daha önce var olan psikiyatrik tanı ve bilişsel işlev kaybı ile, erkeklerde ise günlük işlev ve sosyal işlevlerdeki kaybın derecesi ile ilişki olduğunu bildirmişlerdir.

En ilgi çekici ve üzerinde en çok tartışılan konu ise; lezyonun yeri ile depresyonun ilişkisidir (Starkstein ve ark. 1988a). Robinson ve Szetela (1981), subakut inmeli hastalarda depresyon şiddeti ile lezyonun sol frontal loba uzaklığı arasında ters bir ilişki olduğundan söz etmiştir. Başka bir dizi çalışmada ise, akut inme döneminde major depresyonun en sıklıkla sol ön hemisfer özellikle sol frontal dorsolateral korteks ve kaudat çekirdek başı lezyonu olan hastalarda görüldüğü (Bayam ve ark. 2000, Robinson ve ark. 1984, Starkstein ve ark. 1988c, Morris ve ark. 1992) bildirilirken buna uymayan çalışma sonuçları da vardır (House 1987, Dam ve ark. 1989, Erdiç ve ark. 1990). Starkstein ve arkadaşları (1987a), hem sol frontal kortikal, hem de sol bazal gangliyon lezyonlarında major depresyon sıklığının arttığını bildirmişlerdir. Ayrıca hem sol kortikal hem de subkortikal lezyonlar için depresyon puanları ile lezyonun frontal kutba olan yakınlığı arasında zamana bağlı bir korelasyon bulunmaktadır. Uzun dönemli izlem çalışmalarında depresyonun yalnızca sağ hemisferde lezyonun büyüklüğü ve frontal kutba yakınlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Sol ön lezyonların depresyon oluşturma mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Bir olasılık, hem frontal dorsolateral korteks ve kaudat çekirdeğin lokomotor, entellektüel ve içgüdüsel davranışı tamamlayıcı motor alan, temporoparyetal assosiasyon korteks ve limbik sistem aracılığıyla gerçekleştirilmesi olarak açıklanmaktadır. Ön beyin alanlarındaki lezyon lokomotor, duysal ve limbik alanlarda düşük aktivasyona neden olur ve sonuçta depresyonun duygulanım ve otonomik belirtileri ortaya çıkar.

Robinson ve arkadaşları (1984), biyojenik aminlerin de inme sonrası depresyonda önemli rol oynadığını bildirmişlerdir. Beyin sapı çekirdeklerinden başlayan ve subkortikal bölgeler boyunca yükselerek korpus kallosum çevresinden posterior kortekse ulaşan bu yolların anatomisi lezyonun yerleşimi ile olan ilişkisini açıklamaktadır. Örneğin; frontal kutba yakın ön lezyonlar arka lezyonlara kıyasla "downstream" adı verilen bu yolları daha fazla etkilemektedir. İnme sonrası depresyonda, serotonerjik disfonksiyon (Mayberg ve ark. 1988, Bryer ve ark. 1992) ve kortizol salınımında bozukluk (Lipsey ve ark. 1985, Reding ve ark. 1986) olduğunu bildiren çalışma sonuçları da vardır.

İnme sonrası depresyonun inme sonrası hastalığın gidişindeki etkilerini araştıran çalışmalarda, demografik özellikler ve rehabilitasyon çabalarıyla, tedavi konusunda farklılık göstermeyen hastalardan, depresyonu olanların günlük yaşam aktivitelerinde iyileşmenin, depresyonu olmayanlardan daha az olduğu gösterilmiştir (Parikh ve ark. 1990, Sinyor ve ark. 1986, Feibel ve Springer 1982). Morris ve arkadaşları (1993) da akut inme döneminde minör ya da major depresyonu olan hastaların ilk iki-üç yıl izlem dönemi içinde depresyonu olmayanlara kıyasla mortalite hızlarının 3.5 kat daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Bu sonuçlara göre; antidepresan tedavi ile depresyon tedavilerinin hastaların rehabilitasyon ve iyileşme oranlarında artış ve mortalite hızında azalma üzerine olan etkisi halen tartışmalıdır.

TEDAVİ

Anekdotallı bildirilerin dışında trisiklik antidepresanların (TCA), seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI), stimulan ilaçların (Lingham 1988, Johnson ve ark. 1992) ve elektrokonvulzif terapinin (ECT) (Murray ve ark. 1986, Currier ve ark. 1992) inme sonrası depresyon üzerindeki tedavi edici etkisini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Randomize çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada; trisiklik bir antidepresan

olan nortriptilinin etkisi (Lipsey ve ark. 1984) ve diğer bir çalışmada da (Andersen ve ark. 1994) serotonin geri alınının engelleyicisi sitalopramın etkisi gösterilmiştir.

İnme Sonrası Mani

Depresyon belirtilerine kıyasla inme sonrası oluşan manik belirtilerin sıklığı daha azdır. İnme, travma ya da tümör sonrası manide; elasyon, basınçlı konuşma, fikir uçuşması, grandiyöz düşünceler, uykusuzluk, varsanılar ve paranoid sanrıların sıklığı fonksiyonel manidekine benzerdir (Starkstein ve ark. 1987b). Travmatik beyin hasarı sonrası oluşan mani oranının (%9) inme sonrası olduğundan belirgin olarak fazla olması, travma ile hasarın en sık orbitofrontal ve bazotemporal kortikal alanlarda oluşması ile açıklanabilir. İnmede ise bu beyin bölgeleri ender olarak etkilenmektedir.

Beyin hasarı sonrası gelişen mani serisinde 17 hastayı inceleyen Robinson ve arkadaşları (1988), sağ temporal lobun uç ve taban alanları ile kaudat çekirdeğin başı ve sağ talamus gibi sağ hemisferin subkortikal alanlarına ait lezyon sıklığının fazla olduğunu bildirmişlerdir. Starkstein ve arkadaşları (1990) yaptıkları bir çalışmada ise sağ bazal gangliyon inme sonucu mani gelişen üç hastada hipometabolik bozukluğun sağ bazotemporal kortekste olduğunu bildirmiştir. Lezyonların uzak bölgede etki oluşturdukları bu fenomene diasizis adı verilmektedir. Her sağ orbitofrontal ya da bazotemporal lezyonu olan hastada mani gelişmemesi üzerine, ikincil maniye yol açan etmenler incelenmiş ve aile öyküsü ve subkortikal beyin atrofisi sıklığının ikincil manide fazla olduğu bildirilmiştir.

İkincil mani gelişimi iki klinik-patolojik ilişki ile açıklanmaya çalışılmıştır:

1. İkincil mani oluşturan lezyonların çoğu doğrudan ya da dolaylı olarak limbik sistemle ilgilidir.
2. Görsel olarak tüm bu lezyonlar sağ hemisferdedir.

Paralimbik bir alan olan bazotemporal korteks, ikincil duyuşsal ve multimodal assosiyasyon bölgelerinden (örneğin: frontal, temporal ve parietal assosiyasyon alanları), limbik bölgelerden ve paralimbik alanlardan (örneğin: insula, parahipokampal girus) projeksiyonlar alır. Bazotemporal korteks uncinat fasikulus aracılığıyla orbitofrontal kortekse bağlanır ve her iki alan birlikte limbik ve dorsal kortikal alanlar üzerinde tonik engelleyici etki oluşturur. Bu alanlardaki lezyon ya da işlev kaybı sonucu motor disinhibisyon (örneğin: hiperaktivite ve basınçlı konuşma), entelektüel disinhibisyon (örneğin: fikir uçuşması ve büyüklük fikirleri) ve

içgüdüsel disinhibisyonlar (örneğin: aşırı yeme ve aşırı cinsellik) meydana gelir (Starkstein ve Robinson 2000).

Hemen daima maninin sağ hemisfer lezyonları sonucu oluştuğu da bir diğer bulgudur. Sağ frontokortikal lezyonlarda accumbens çekirdeğinde dopaminerjik turnover'da meydana gelen artış manik sendromun nedenlerinden olabilir.

İnme sonrası manide, ailesel duygudurum bozukluk öyküsü (Robinson ve ark. 1988) olup genellikle lezyonun yerleşim yeri sağ hemisferdedir (Cummings ve Mendez 1984). Starkstein ve arkadaşları sağ hemisferdeki subkortikal düzeneklerin inme sonrası bipolar sendromlardan (hem mani hem depresyon), kortikal düzeneklerin ise unipolar maniden (yalnızca mani) sorumlu olduğunu bildirmişlerdir (Starkstein ve ark. 1991). Tedavi biçimi ve yanıtlar ile ilgili yeterli sayıda çalışma olmamasına karşın; birincil maniye kıyasla ikincil maninin tedavisinin daha güç olduğu konusunda bir görüş birliği bulunmaktadır.

İnme Sonrası Anksiyete Bozukluğu

Anksiyete bozukluğu ve işlevsel depresyonu olan hastalarla komorbid anksiyete bozukluğu olmayanlarda risk etmenleri, altta yatan patofizyolojik süreç, hastalığın ortaya çıkış şekli, klinik gidiş ve tedavi yanıtı farklılık göstermektedir. İnme sonrası dönemde yaygın anksiyete bozukluğuna sıklıkla minör ya da major depresyon eşlik etmektedir. Depresyon ve anksiyete sol kortikal lezyonlarla, tek başına anksiyete sağ hemisfer lezyonlarıyla ve tek başına depresyon ise sol subkortikal lezyonlarla ilişkilidir (Castillo ve ark. 1993, Castillo ve ark. 1995, Starkstein ve ark. 1990, Aström 1996, Shimado ve Robinson 1998).

Anksiyete oluş düzeneği tam olarak bilinmemekle birlikte pek çok çalışmaya göre kortikal metabolik aktivitede azalma anksiyetede belirgin artışa neden olur. Ayrıca anksiyetenin şiddeti ile subkortikal metabolik hız arasında ilişki bulunamamıştır. Kortikal lezyonlardan sonra anksiyete şiddetinin artmış olması, anksiyeteli durumun oluşmasında kortikal-subkortikal etkileşimin önemli rolü olduğunu akla getirmektedir.

İnme sonrası gelişen anksiyete bozukluklarının tedavisi ile ilgili sistematik çalışmalar olmasa da, yaygın anksiyete bozukluklarında en sık kullanılan benzodiazepinler inme sonrası hastalarda kullanılırken sedasyon, ataksi, disinhibisyon ve konfüzyon açısından dikkatli olunmalıdır. Anksiyete ve depresif bozuklukların komorbid olduğu durumlarda TCA'lar da tedavi için iyi seçim olabilirler.

İnme Sonrası Psikoz

İnme hastalarında oluşan varsanı ve sanrılara "ajite deliryum, akut atipik psikoz, pendukular halusinozis, salınım (release) halusinasyonu, ya da akut organik psikoz" adı verilmiştir. İnme sonrası gelişen ikincil psikozların prevalansı çok düşüktür (Rabins ve ark. 1991). Bu çalışmada ikincil psikoz gelişenlerde, gelişmeyenlere kıyasla özellikle lateral ventrikülün frontal boynuzlarında ve gövdesinde subkortikal atrofi daha fazladır. Ayrıca ikincil psikozu olan hastalarda lezyondan sonra psikozdan önce nöbet gelişme sıklığı fazladır.

Starkstein ve Robinson'a (2000) göre; ikincil psikozun en az iki tipi bulunmaktadır. Halusinasyon tipinde, hasta gerçek gibi algılar, lezyon sağ temporoparietal bölgededir ve beraberinde subkortikal beyin atrofisi ve inme sonrası nöbetler vardır. Halusinozis denilen ikinci tipinde ise, hasta gerçek olmadığını bilir, lezyonlar ya birincil duyuşsal ya da retiküler aktive edici yollardadır.

Katastrofik Reaksiyon

Fiziksel ve bilişsel eksiklikle karşılaşıldığında organizmanın bununla başedememesini Goldstein katastrofik reaksiyon olarak tanımlamıştır. Katastrofik reaksiyon ölçeği ile akut inme sonrası %19 hastada katastrofik reaksiyon belirlenmiştir (Starkstein ve ark. 1993b). Bu çalışmaya göre:

- Katastrofik reaksiyonu olmayanlara göre olan hastalarda ailesel ve kişisel psikiyatrik bozukluk (özellikle depresyon) sıklığı daha fazladır.
- Afazik olanlarda anlamlı ölçüde daha sık katastrofik reaksiyon saptanmamıştır.
- Katastrofik olanlarda %75 major depresyon ve %17 minor depresyon saptanmıştır.

Ayrıca, katastrofik reaksiyonun inme sonrası major depresyonun özel bir tipi olduğu öne sürülmüştür (örneğin: subkortikal lezyonlarla ilişkili major depresyon).

Apati

İnmeli hastalarda sık rastlanan duygu ve ilgi yoksun-

luğu anlamına gelen apati, daha çok yaşlı hastalarda görülmektedir. Depresyonu olmaksızın apatisi olan hastalarda apatisi olmayanlara kıyasla internal kapsülün arka kolunu ilgilendiren lezyonların sıklığının daha fazla olduğu bildirilmiştir.

İnternal globus pallidus ve internal kapsülün arka kolundaki lezyonlar sonrası motor ihmal, psişik akinezi ve akinetik mutizm gibi davranışsal değişiklikler meydana gelir. İnternal pallidal ana çıkış olan ansa lenticularis, internal kapsülün arka kolundan ilerleyerek pedunkülopontin çekirdeğe ulaşır. Sıçanlarda amaca yönelik davranışlarda bu yolun önemli olduğu bilinmektedir; bu sistemdeki bozukluk inme hastalarındaki apatinin oluş nedenini açıklayabilir.

Ayrıca, apatik hastalarda bazal gangliyon lezyon sıklığının fazla olduğu da saptanmıştır (Starkstein ve ark. 1993a).

Apati tedavisi için kontrollü çalışmalar olmamasına karşın; SSRI, TCA ya da metilfenidat ya da amfetamin gibi uyarıcılar tedavide kullanılmaktadır. Ayrıca, bu hastaların sosyal ortam tedavisiyle sosyal geri çekilme ve izolasyonlarının azaltılması da bir tedavi seçeneği olabilir.

Patolojik Duygular

İnmenin sık görülen komplikasyonlarından biri de, ani ve kolay uyarılabilen gülme ve ağlama atakları ile belirli duygusal labilitedir. Patolojik gülme ve ağlamada ise; duygulanım içeriğe uygun olmayıp altta yatan gerçek duyguları dışa yansıtmamaktadır. Genellikle psödobulber duygulanım denilen bu bozukluk bilateral beyin sapına uzanan kortikal projeksiyon lezyonları ile ilişkilidir. Bu tip patolojik duygu dışavurumu laküner damarsal hastalıklarda, demiyelinizan hastalıklar ve amiotrofik lateral sklerozda da oluşur (Adams ve Victor 1985).

Yapılan çalışmalarda nortriptilin (Robinson ve ark. 1993) ve sitalopramın (Andersen ve ark. 1993) patolojik gülme ve ağlamalar üzerine etkili olduğu gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

Adams RD, Victor M (1985) Principles of Neurology. New York, McGraw-Hill.

American Psychiatric Association (1994) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4. Baskı (DSM-IV), Washington DC.

Andersen G, Vestergaard K, Riis J (1993) Citalopram for post-stroke pathological crying. Lancet, 342:837-839.

Andersen G, Vestergaard K, Lauritzen L (1994) Effective treatment of post-stroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. Stroke, 25:1099-1104.

- Aström M (1996) Generalized anxiety disorder in stroke patients: A 3 year longitudinal study. *Stroke*, 27:270-275.
- Barry S, Dinan TG (1990) Alpha-2 adrenergic receptor function in post-stroke depression. *Psychol Med*, 10:305-309.
- Bayam G, Dilbaz N, Özalp E ve ark. (2000) İnme Sonrası Duygudurum Bozuklukları (Yayında).
- Bryer JB, Starkstein SE, Votypka V ve ark. (1992) Reduction of CSF monoamine metabolites in post-stroke depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 55:377-382.
- Castillo CS, Starkstein SE, Federoff JP ve ark. (1993) Generalized anxiety disorder following stroke. *J Nerv Ment Dis*, 181:100-106.
- Castillo CS, Schultz SK, Robinson RG (1995) Clinical correlates of early-onset and late-onset post-stroke generalized anxiety. *Am J Psychiatry*, 152:1174-1179.
- Cummings JL, Mendez MF (1984) Secondary mania focal cerebrovascular lesions. *Am J Psychiatry*, 141:1084-1087.
- Currier MB, Murray GB, Welch CC (1992) Electroconvulsive therapy for post-stroke depressed geriatric patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 4:140-144.
- Dalkara T, Moskowitz MA (1994) The complex role of nitric oxide in the pathophysiology of cerebral ischaemia. *Brain Pathol*, 4:49-57.
- Dam H, Pedersen HE, Ahlgren P (1989) Depression among patients with stroke. *Acta Psychiatr Scand*, 80:118-124.
- Eastwood MR, Rifat SL, Nobbs H ve ark. (1989) Mood disorder following cerebrovascular accident. *Br J Psychiatry*, 154:195-200.
- Erdoğan O, Dilbaz N, Kutlu C (1990) Poststroke depresyonun BT bulguları ile ilişkisi, XXVI. Ulusal Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Kongresi Bilimler Yayınları Kitabı. 2. Cilt, s.213-221.
- Fassbender K, Schmidt R, Moßner R ve ark. (1994) Pattern of activation of the hypothalamic-pituitary adrenal axis in acute stroke: Relation to acute confusional state, extent of brain damage and clinical outcome. *Stroke*, 25:1105-1108.
- Federoff JP, Starkstein SE, Parikh RM ve ark. (1991) Are depressive symptoms non-specific in patients with acute stroke. *Am J Psychiatry*, 148:1172-1176.
- Feibel JH, Springer CJ (1982) Depression and failure to resume social activities after stroke. *Arch Phys Med Rehabil*, 63:276-278.
- House A (1987) Mood disorders after stroke. A review of the evidence. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2:211-221.
- Johnson ML, Roberts MD, Ross AR ve ark. (1992) Methylphenidate in stroke patients with depression. *Am J Phys Med Rehabil*, 71:239-241.
- Kishi Y, Robinson RG, Kosier JT (1996) Suicidal plans in patients with: Comparison between acute-onset and delayed-onset suicidal plans. *Psychogeriatrics*, 8:623-634.
- Lingham VR (1988) Methylphenidate in treating post-stroke depression. *J Clin Psychiatry*, 49:151-153.
- Lipsey JR, Robinson RG, Pearlson GD ve ark. (1984) Nortriptyline treatment of post-stroke depression: A double-blind treatment trial. *Lancet*, 1:297-300.
- Lipsey JR, Robinson RG, Pearlson GD ve ark. (1985) Dexamethasone suppression test and mood following stroke. *Am J Psychiatry*, 142:318-323.
- Lipsey JR, Spencer WC, Rabins PV ve ark. (1986) Phenomenological comparison of functional and post-stroke depression. *Am J Psychiatry*, 143:527-529.
- Mayberg HS, Robinson RG, Wong DF ve ark. (1988) PET imaging of cortical 5₂-serotonin receptors after stroke: Lateralized changes and relationship to depression. *Am J Psychiatry*, 145:937-943.
- Morfis L, Schwartz RS, Poulos R ve ark. (1997) Blood pressure changes in acute cerebral infarction and haemorrhage. *Stroke*, 28:1401-1405.
- Morris PL, Robinson RG, Raphael B (1990) Prevalence and course of depressive disorders in hospitalized stroke patients. *Int J Psychiatry Med*, 20:349-364.
- Morris PL, Robinson RG, Raphael B (1992) Lesion location and depression in hospitalized stroke patients: Evidence supporting a specific relationship in the left hemisphere. *Neuropsychiatr Neuropsychol Behav Neurol*, 3:75-82.
- Morris PL, Robinson RG, Andrezejewski P ve ark. (1993) Association of depression with 10-year post-stroke mortality. *Am J Psychiatry*, 150:124-129.
- Murray GB, Shea V, Conn DR (1986) Electroconvulsive therapy for post-stroke depression. *J Clin Psychiatry*, 47:258-260.
- Murros K, Fogelholm R, Kettunen S ve ark. (1993) Serum cortisol and outcome of ischaemic brain infarction. *J Neurol Sci*, 116:12-17.
- Ordu NK (2000) Serebrovasküler olay sonucu inme geçiren hastaların yaşam kalitesi değerlendirilmesi ve rehabilitasyon sonuçları ile ilişkisi (Yayınlanmamış uzmanlık tezi).
- Paradiso S, Ohkubo T, Robinson RG (1997) Vegetative and psychological symptoms associated with depressed mood over the first two years after stroke. *Int J Psychiatry Med*, 27:137-157.
- Paradiso S, Robinson RG (1998) Gender differences in post-stroke depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 10:41-47.
- Parikh RM, Robinson RG, Lipsey JR ve ark. (1990) The impact of post-stroke depression on recovery in activities of daily living over two-year follow up. *Arch Neurol*, 47:785-789.
- Reding MJ, Orto LA, Winter SW ve ark. (1986) Antidepressant therapy after stroke: A double-blind trial. *Arch Neurol*, 43:763-765.
- Robinson RG, Szetela B (1981) Mood change following left hemispheric brain injury. *Ann Neurol*, 9:447-453.
- Robinson RG, Starr LB, Kubos KL ve ark. (1983) A two year longitudinal study of post-stroke mood disorders: Findings during the initial evaluation. *Stroke*, 14:736-744.
- Robinson RG, Kubos KL, Starr LB ve ark. (1984) Mood disorders in stroke patients: importance of location of lesion. *Brain*, 107:81-93.
- Robinson RG, Bolla-Wilson K, Kaplan E ve ark. (1986a) Differential mood changes following basal ganglia versus thalamic lesions. *Arch Neurol*, 45:725-730.
- Robinson RG, Bolla-Wilson K, Kaplan E ve ark. (1986b) Depression influences intellectual impairment in stroke patients. *Br J Psychiatry*, 148:541-547.

- Robinson RG, Bolduc P, Price TR (1987) A two year longitudinal study of post-stroke depression: Diagnosis and outcome at one and two year follow-up. *Stroke*, 18:837-843.
- Robinson RG, Boston JD, Starkstein SE ve ark. (1988) Comparison of mania with depression following brain injury: Casual factors. *Am J Psychiatry*, 145:172-178.
- Robinson RG, Parikh RM, Lipsey JR ve ark. (1993) Pathological laughing and crying following stroke: Validation of measurement scale and double-blind treatment study. *Am J Psychiatry*, 150:286-293.
- Sato Y, Maruoka H, Oizumi K ve ark. (1996) Vitamin D deficiency and osteopenia in the hemiplegic limbs of stroke patients. *Stroke*, 27: 2183-2187.
- Shimoda K, Robinson RG (1998) Effect of anxiety disorder on impairment and recovery from stroke. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 10:34-40.
- Siesjö B (1988) Mechanisms of ischaemic brain damage. *Crit Care Med*, 16:954-963.
- Sinyor D, Amato P, Kaloupek P (1986) Post-stroke depression: Relationship to functional impairment, coping strategies and rehabilitation outcome. *Stroke*, 17:112-117.
- Starkstein SE, Robinson RG, Price TR (1987a) Comparison of cortical subcortical lesions in the production of post-stroke mood disorders. *Brain*, 110:1045-1059.
- Starkstein SE, Pearlson GD, Boston J ve ark. (1987b) Mania after brain injury: A controlled study of causative factors. *Arch Neurol*, 44:1069-1073.
- Starkstein SE, Robinson RG, Price TR (1988a) Comparison of spontaneously recovered versus non-recovered patients with post-stroke depression. *Stroke*, 19:1491-1496.
- Starkstein SE, Robinson RG, Price TR (1988b) Comparison of patients with and without post-stroke major depression matched for size and location of lesion. *Arch Ann Psychiatry*, 45:247-252.
- Starkstein SE, Robinson RG, Berthier ML ve ark. (1988c) Differential mood changes following basal ganglia versus thalamic lesions. *Arch Neurol*, 45:725-730.
- Starkstein SE, Moran TH, Bowersox JA ve ark. (1988d) Behavioral anomalies induced by frontal cortical and nucleus accumbens lesions. *Brain Res*, 473:74-80.
- Starkstein SE, Cohen BS, Federoff P ve ark. (1990) Relationship between anxiety disorders and depressive disorders in patients with cerebrovascular injury. *Arch Gen Psychiatry*, 47:785-789.
- Starkstein SE, Federoff JP, Berthier MD ve ark. (1991) Manic depressive and pure manic states after brain lesions. *Biol Psychiatry*, 29:149-158.
- Starkstein SE, Federoff JP, Price TR ve ark. (1993a) Apathy following cerebrovascular lesions. *Stroke*, 24:1625-1630.
- Starkstein SE, Federoff JP, Price TR ve ark. (1993b) Catastrophic action after cerebrovascular lesions: Frequency, correlation and validation of a scale. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 5:189-194.
- Starkstein SE, Robinson RG (2000) *Stroke, Textbook of Geriatric Neuropsychiatry*. CE Coffey, JL Cummings (Ed), Washington APP, s.601-620.
- Treib J, Haass A, Krammer I ve ark. (1996) Cardiac output in patients with acute stroke. *J Neurol*, 243:575-578.
- Wallace JD, Levy LL (1981) Blood pressure after stroke. *JAMA*, 246:2177-2180.
- Wise RJS, Bernardi S, Frackowiak RSJ ve ark. (1983) Serial observations on the pathophysiology of acute stroke. The transient from ischaemia to infarction as reflected in regional oxygen extraction. *Brain*, 106:197-222.

