

Depressão, Apatia e Alexitimia Secundários ao Acidente Vascular Cerebral

Post-Stroke Depression, Apathy and Alexithymia

Oriana Correia Pinto*[✉], Lúcia Ribeiro*

RESUMO:

Introdução: São diversas as alterações comportamentais decorrentes do acidente vascular cerebral (AVC). Vários estudos avaliaram a frequência e gravidade de depressão, apatia e alexitimia consequente ao AVC, sendo os resultados publicados contraditórios.

Objectivo: Este artigo pretende realizar uma revisão da literatura sobre os conceitos de depressão, apatia e alexitimia e sobre os correlatos neuroanatômicos, conhecidos até à data, que suportam estes achados psicopatológicos no pós-AVC.

Métodos: Revisão não sistemática da literatura através da pesquisa em referências bibliográficas consideradas relevantes pelos autores suplementada por artigos obtidos através de pesquisa na base de dados *Medline/Pubmed* utilizando combinações das seguintes palavras-chave: “*stroke*”, “*apathy*”, “*alexithymia*”, “*depression*”, publicados entre 1973 e 2013. Foram ainda consultadas referências bibliográficas dos artigos obtidos e livros.

Resultados e Conclusões: Após o AVC, muitos doentes sofrem de défices sequelares, resultando num processo de luto, sendo que esta resposta emocional considerada consequência

normativa a problemas pós-AVC. Percebeu-se que a dimensão depressiva está associada com o funcionamento do lobo frontal esquerdo (a chamada “teoria do lobo frontal esquerdo”), contudo, a dimensão apática está associada com os gânglios da base. A taxa de apatia é mais baixa em pacientes sem doença cerebrovascular prévia, sendo que a apatia ‘pura’ (sem depressão concomitante) é duas vezes mais frequente que a taxa de depressão ‘pura’ (sem apatia concomitante). Doentes apáticos têm maior frequência de quadros depressivos graves e défice cognitivo quando comparados com os pacientes não-apáticos. Os mecanismos da consciência emocional reduzida e do embotamento expressivo após o AVC da artéria cerebral média são mal compreendidos. Enquanto que a apatia e a adinamia podem ser explicadas pela lesão tecidular na ínsula ou nos gânglios da base, a consciência emocional reduzida pode ter origem da alteração de actividade em regiões cerebrais distantes. As alterações funcionais e estruturais no córtex cingulado anterior já foram implicadas nos mecanismos da alexitimia. Comparado com o hemisfério esquerdo, o direito parece ser superior no processamento e organização da experiência emocional. A forma adquirida de alexi-

* Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia. ✉ orianacp@gmail.com.

Recebido / Received: 10/08/2014 - Aceite / Accepted: 30/01/2015.

timia pode suceder secundariamente às lesões que ocorrem no território da artéria cerebral média direita (ACMD) e isto torna-se significativo porque pode alterar a apresentação tradicional de um quadro depressivo. Estudos no futuro deverão examinar se estas diferenças na localização da lesão e a sua influência na recuperação funcional poderão também fazer-se reflectir nos diferentes padrões de resposta ao tratamento, separadamente ou em conjunto.

Palavras-Chave: Acidente Vascular Cerebral; Apatia; Alexitimia; Depressão.

ABSTRACT:

Introduction: *Several behavioural changes can occur as a consequence of stroke. A large number of studies have evaluated the frequency and severity of post-stroke depression, apathy and alexithymia that result from stroke, however the published data is contradictory.*

Aim: *The aim of this article is to present a literature review of the concepts of depression, apathy and alexithymia and post-stroke neuroanatomical findings that support these psychopathological observations.*

Methods: *Literature review of selected articles and books deemed relevant by the authors, using Medline/Pubmed database with the combination of the following key-words: "stroke", "apathy", "alexithymia", "depression", published between 1973 and 2013. References of the selected articles and books were also considered.*

Results and Conclusions: *After stroke, many patients are left with variable levels of disability, resulting in a mourning process,*

and this emotional response is thought to be a normative one to post-stroke problems. It has been understood that the depressive dimension is associated with left frontal lobe functioning (the so-called left frontal lobe theory), whereas the apathetic dimension is associated with the basal ganglia. The rate of apathy is lower in patients without previous cerebrovascular disease; the rate of 'pure' apathy (without concomitant depression) is twice as frequent as the rate of 'pure' depression (without concomitant apathy). Apathetic patients are more frequently and severely depressed and cognitively impaired in comparison to nonapathetic patients. The mechanisms underlying reduced emotional consciousness and emotional blunting following stroke of the MCA are still poorly understood. Apathy and adynamia can be attributed to lesions in the insula and basal ganglia, however reduced emotional awareness can occur as a consequence of changes in the cerebral activity of distant regions. Functional and structural alterations in the anterior cingulate cortex have been implicated with the mechanisms of alexithymia. The right hemisphere seems to be superior in the processing and organization of emotional experience when compared with the left hemisphere. Acquired alexithymia can occur as a consequence of lesions in the right MCA territory and this can be significant as it alters the traditional presentation of a depressive episode. Future research should evaluate if these differences in the lesion localization and their influence in functional recovery can, separately or together, originate different patterns of response to treatment.

Key- Words: *Stroke; Apathy; Alexithymia; Depression.*

INTRODUÇÃO

O acidente vascular cerebral (AVC) é das doenças neurológicas mais graves que condiciona uma alta taxa de mortalidade e grave prejuízo físico e comportamental nos sobreviventes do evento agudo. As diversas alterações comportamentais decorrentes do AVC não sucedem exclusivamente nesta condição nosológica e podem assim servir como um modelo útil para a compreensão das consequências clínicas de lesões cerebrais focais de outras etiologias¹.

A perturbação depressiva é uma consequência neuropsiquiátrica comum do AVC, que afecta negativamente a recuperação funcional e cognitiva^{2,3}, e que em tempos foi considerada a complicação psiquiátrica mais frequente neste tipo de patologia⁴. Encontra-se associada ao aumento da mortalidade, a maior prejuízo no funcionamento físico e da linguagem, a hospitalização mais prolongada e redução da qualidade de vida^{5,6}. No entanto, tem sido pouco considerada nos pacientes com AVC, tanto que o seu diagnóstico é apenas feito em 20% a 50% dos casos⁶.

A apatia também decorre frequentemente como consequência do AVC e é definida como uma reduzida motivação para o empenho em actividades ou uma falta de iniciativa generalizada^{7,8}. Um estado apático pode comprometer a capacidade do doente aderir aos programas de reabilitação, o que levará a uma recuperação física e psicológica morosa. A apatia como sintoma foi considerada uma vivência que se sobreponha à experiência de depressão, não obstante, vários estudos recentes neurológi-

cos/ neuroanatômicos têm revelado diferenças importantes entre os dois síndromes. No entanto, verifica-se na literatura que os conceitos de “depressão pós-AVC” e “apatia” podem ser confundidos entre eles de forma rotineira, ou utilizados um em lugar do outro apesar das diferenças entre os dois fenómenos⁹.

A alexitimia pode surgir como consequência de AVC, envolvendo défice na consciência e descrição de emoções pessoais (habitualmente mal interpretadas como queixas somáticas)^{10,11}. A alexitimia decorrente do AVC pode resultar em dificuldades significativas a nível interpessoal como psiquiátrico, conduzindo a uma necessidade excessiva de cuidados médicos, o que poderá interferir com os esforços para reabilitação e aumentar a duração da hospitalização¹². Tem-se verificado ocorrer em quadros neuropsiquiátricos que sejam consequência de lesão do território da artéria cerebral média direita, lesões estas que representam um desafio para o clínico pois repetidamente não são diagnosticadas^{12,13}.

OBJECTIVOS

Neste estudo, pretende-se fazer uma revisão não sistemática dos conceitos de depressão, apatia e alexitimia e sobre os correlatos neuroanatômicos, conhecidos até à data, que suportam estes achados psicopatológicos no pós-AVC.

DEPRESSÃO

Há cerca de 100 anos, Adolf Meyer descreveu pela primeira vez uma associação entre a lesão cerebral do lobo frontal e depressão¹⁴. No entanto, o conceito de depressão pós-AVC (DPAVC)

apenas começou a obter significado clínico e investigacional com o surgir dos estudos imagiológicos com a tomografia computadorizada (TC), nos anos oitenta. Robinson *et al.*, relataram a relação significativa entre o AVC que afectava o lobo frontal do hemisfério esquerdo e a DPAVC, postulando a ‘teoria do lobo frontal esquerdo’^{15,16}, e confirmando assim a teoria de Meyer. Foi proposta ainda a hipótese de que as lesões cerebrais isquémicas podem interromper as fibras ascendentes que contêm as aminas biogénicas como a norepinefrina e a serotonina, desta forma causando depressão¹⁷.

O grupo de Hama *et al.*⁹, procurando avaliar a ocorrência de DPAVC e apatia durante as fases aguda e subaguda da hospitalização do pós-AVC, averiguou que estas duas entidades podem sobrepor-se parcialmente, co-ocorrer ou ainda ocorrer independentemente. Os resultados apurados variaram entre os 11,9% para depressão sem apatia, 19,8% para apatia sem depressão e 20,6% para depressão e apatia em simultâneo, tendo concluído que a apatia e depressão surgiam em 51,9% dos doentes no pós-AVC.

Na meta-análise realizada por Caeiro *et al.*¹⁸, a taxa de depressão sem apatia concomitante encontrada nos dezanove estudos analisados era de 12,1%. Confirmaram que a depressão era mais comum nos doentes apáticos do que nos não-apáticos, e que a gravidade desta era também superior nestes pacientes, contudo sem atingir significância (avaliada com a escala de Montgomery-Asberg para depressão, escala de Hamilton para depressão e a escala de Auto-Avaliação de depressão).

Alvo de estudos e debates académicos e clínicos surge a hipótese de que a DPAVC está re-

lacionada com a localização da lesão cerebral^{3,15,16,19-21}. Alterações morfológicas com respeito ao lobo frontal esquerdo, gânglios da base esquerdos, hemisfério direito, e córtex frontal-orbital-medial foram estudadas, havendo a sugestão de que os correlatos anatómicos da depressão pós-AVC podem mudar ao longo do tempo^{3,9,16}. Contrariamente, outros estudos não encontraram correlações entre a depressão pós-AVC e a localização da lesão⁹. Estas inconsistências foram impedindo a construção de um modelo neuroanatómico da regulação do humor após o AVC.

Muitos dos estudos conduzidos pelo grupo de Robinson, relataram uma relação significativa entre os AVC que afectavam o lobo frontal do hemisfério esquerdo e a DPAVC, postulando a “teoria do lobo frontal esquerdo”^{15,16}. Esta teoria foi e tem sido corroborada desde os anos noventa, do século XX, através da utilização da imagiologia por ressonância magnética verificando-se uma relação entre a depressão geriátrica e a hiperintensidade da matéria branca profunda, surgindo assim o conceito de “depressão vascular”^{2,22}. De acordo com esta perspectiva, este tipo particular de depressão é consequência da lesão cerebral induzida por eventos isquémicos sintomáticos ou assintomáticos. A associação entre o local da lesão pós-AVC e os sintomas depressivos começou, então, a ganhar maior atenção.

No entanto, Hama *et al.* (2007 e 2010), decidiram estudar esta questão fazendo a divisão entre as duas dimensões distintas da DPAVC – humor deprimido (depressão pós-AVC afectiva) e perda de interesse (depressão pós-AVC apática) – assim comprometendo os dois sintomas chave de um episódio depressivo *ma-*

for, de acordo com os critérios da DSM-IV. Ao estudarem estas duas dimensões separadamente, investigaram as possíveis correlações entre estas dimensões e as lesões dos gânglios da base ou do lobo frontal^{7,23}. Concluíram que existem mecanismos neuroanatômicos subjacentes claramente diferentes entre os dois sintomas chave. Verificaram então que a gravidade da depressão afectiva estaria relacionada com a lesão no lobo frontal esquerdo, mas não com a lesão nos gânglios da base²³. No entanto, a depressão apática não se relacionava com lesão no lobo frontal, mas sim com a lesão nos gânglios da base tanto no hemisfério direito como no esquerdo²³. Estes achados foram consistentes com os resultados prévios de que a dimensão depressiva está associada com o funcionamento do lobo frontal esquerdo (a chamada “teoria do lobo frontal esquerdo”)^{15,16} e, no entanto, a dimensão apática está associada com os gânglios da base^{7,8,24,25}.

APATIA

A apatia foi inicialmente conceptualizada pelos filósofos estoícos como um estado de alma virtuoso e desejado, livre das danosas influências da paixão. No entanto, no decorrer do século dezanove, no preâmbulo da nosologia da psiquiatria moderna, a apatia voltou a ser observada como um estado mórbido negativo que afectava o livre arbítrio, a capacidade intelectual e a resposta emocional²⁶.

Trata-se de uma perturbação frequentemente observada após o AVC, sucedendo num terço dos doentes afectados¹⁸, que apenas foi formalizada como síndrome neuropsiquiátrica

independente, em 1991, por Marin, e é definida como uma motivação reduzida para o compromisso em actividades ou falta de iniciativa⁷.

CrITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO DE APATIA (adaptado de Marin²⁷)

- A. Falta de motivação relativamente ao nível de funcionamento prévio do doente ou ao esperado para o seu grupo etário e cultural, como indicado subjectivamente pelo próprio ou pela observação de outros.
- B. Presença, em simultâneo com falta de motivação, de pelo menos 1 sintoma pertencente a cada um dos seguintes 3 domínios:
 - a. Diminuição de comportamento dirigido por objectivo
 - i. Falta de esforço;
 - ii. Dependência nos outros para estruturar actividade;
 - b. Diminuição de cognição dirigida por objectivo
 - i. Falta de interesse em aprender coisas novas, ou novas experiências;
 - ii. Falta de preocupação sobre os seus problemas pessoais;
 - c. Diminuição dos concomitantes do comportamento dirigido por objectivo
 - i. Afecto imutável;
 - ii. Falta de resposta emocional a eventos positivos ou negativos;
- C. Os sintomas causam *distresse* significativo ou prejuízo social, ocupacional, ou noutras áreas importantes do funcionamento.
- D. Os sintomas não são devidos a um nível diminuído da consciência ou a efeitos fisiológicos de uma substância (p ex. droga de abuso, uma medicação).

Globalmente, a frequência de pacientes apáticos reportada em estudos individuais varia entre 15,2 a 71,1%¹⁸. Quanto à associação entre a taxa de apatia e o tipo de AVC, verificaram que era similar entre pacientes com AVC hemorrágico e isquémico.

Vulgarmente pensava-se que a apatia estivesse associada com lesões pré-frontais ou dos gânglios da base, havendo uma base de suporte que apontava para um perfil de sintomas similar à condição da doença de Parkinson^{7,8,28,29}. O grupo de Jorge *et al.* sugeriu que os AVC envolvendo áreas subcorticais dos circuitos cortico-subcorticais estariam relacionados com apatia³⁰.

Na revisão sistemática com meta-análise de Caeiro *et al.* (2013), que se propôs avaliar a apatia secundária ao AVC procurando perceber a sua frequência e os seus factores de risco, visando explorar as associações com os *outcomes* mais pobres, alguns dados curiosos surgiram. Compreenderam que a taxa de apatia é mais baixa em pacientes sem doença cerebrovascular prévia, sendo que a apatia 'pura' (sem depressão concomitante) é duas vezes mais frequente que a taxa de depressão 'pura' (sem apatia concomitante), e não perceberam existir diferenças relativamente ao género. Verificaram ainda que a taxa de apatia era similar para lesões de AVC no hemisfério esquerdo ou direito, excepto nas idades mais avançadas em que a apatia ocorria mais frequentemente após lesões no hemisfério esquerdo. Relataram que os doentes apáticos têm maior frequência de quadros depressivos graves e défice cognitivo quando comparados com os pacientes não-apáticos. Não verificaram existir um impacto negativo no *outcome* clínico global da

apatia secundária ao AVC, excepto nos doentes apáticos mais jovens e aqueles com primeiro episódio de AVC¹⁸.

Diversas localizações de AVC específicas foram sendo relacionadas com a apatia, nomeadamente nos gânglios da base (o que conduz a uma disfunção do sistema fronto-subcortical)³¹, com o possível envolvimento dos sistemas dopaminérgicos e glutaminérgicos^{32,33}, lesões talâmicas anteriores agudas^{34,35}, lesões talâmicas polar-paramedianas³³, e lesões da amígdala³⁶. A abulia no AVC em fase pós-aguda foi encontrada em 55% dos pacientes com lesões no caudado³⁷. Estes estudos apresentaram os seus resultados de apatia em pacientes com lesões de AVC específicas, contudo deve-se sublinhar a limitação de não terem feito uma comparação com controlos.

ALEXITIMIA

A alexitimia é um constructo da personalidade caracterizado pela incapacidade subclínica para identificar e descrever as emoções no *self*³⁸. As características fundamentais da alexitimia são a marcada disfunção na consciência emocional, no apego social e nas relações interpessoais³⁹. Além disso, os indivíduos que sofrem de alexitimia também têm dificuldade em distinguir e valorizar as emoções dos outros, o que poderá levar à resposta emocional não-empática e ineficaz³⁹.

Os mecanismos da consciência emocional reduzida e do embotamento expressivo após o AVC da artéria cerebral média são mal compreendidos. Enquanto que a apatia e a adinamia podem ser explicadas pela lesão tecticular na ínsula ou nos gânglios da base^{40,41}, a consciência emocional reduzida pode ter

origem da alteração de actividade em regiões cerebrais distantes⁴². As alterações funcionais e estruturais no córtex cingulado anterior já foram implicadas nos mecanismos da alexitimia^{10,43,44}.

Outra hipótese levantada foi a de que a lateralidade da lesão cerebral pode facilitar a perturbação da expressão emocional ou afectiva. No campo da neuropsicologia, o enfoque recaiu sobre a dificuldade na percepção, na descodificação e expressão de emoções durante o estímulo emocional^{45,46}, tendo sido demonstrado que doentes com lesões no hemisfério direito tem pior *performance* que doentes com lesão no hemisfério esquerdo⁴⁷. Blonder *et al.*⁴⁸, observaram uma capacidade reduzida no juízo crítico do conteúdo emocional em frases nos doentes com lesões no hemisfério direito, tendo admitido a hipótese de existir um envolvimento hemisférico preferencial na comunicação expressiva das emoções. Foi reportado que as respostas autonómicas durante a observação de cenas perturbadoras estavam claramente reduzidas nos pacientes com lesões no hemisfério direito, enquanto que as respostas dos doentes com lesões no hemisfério esquerdo eram semelhantes às do grupo de controlo. O controlo da expressão emocional facial não se encontrava lateralizado, confirmando que a cognição do significado emocional das cenas apresentadas manteve-se nos doentes com lesões no hemisfério direito assim como nos doentes com lesões no hemisfério esquerdo⁴⁹. Estes dados apontaram para o facto dos aspectos de processamento e de comunicação das emoções não se encontrarem regulados de forma ajustada nos doentes com lesões no hemisfério direito. Comparado com o hemisfé-

rio esquerdo, o direito parece ser superior no processamento e organização da experiência emocional.

Do ponto de vista psiquiátrico, os estudos que consideram os correlatos biológicos em doentes e sujeitos normais que têm dificuldade a identificar e a descrever as suas emoções e um estilo cognitivo orientado para o exterior, verificaram existir um défice na transferência interhemisférica^{50,51}. A dimensão psicopatológica que engloba esta construção afectivo-cognitiva chama-se alexitimia⁵², que está correlacionada, mas independente, de tanto a ansiedade como a depressão. Adicionalmente, os sujeitos alexitímicos, como os doentes com lesões do hemisfério direito, apresentam o reconhecimento não-verbal de estímulo emocional debilitado⁵³. Acresce que os doentes alexitímicos tendem a comunicar os seus sentimentos através de queixas físicas o que leva o clínico a confundir estes sintomas físicos com patologia orgânica não detectada. Este fenómeno pode aumentar o tempo de internamento, até em doentes com patologia orgânica, e pode contribuir para um aumento excessivo do recurso aos cuidados de saúde⁵⁴.

Spalletta *et al.*¹², confirmaram que os doentes com lesões do hemisfério direito têm de facto maior grau de alexitimia, verificando de forma categórica que apenas 22% dos doentes com lesões de AVC no hemisfério esquerdo padeciam de alexitimia, comparado com 48% dos doentes com AVC do hemisfério direito. Verificaram ainda que 5% dos doentes com AVC do hemisfério direito e 30% dos com AVC com hemisfério esquerdo eram não-alexitímicos. Conforme percebido no estudo de Parker *et al.*⁵⁰, evidenciou-se o défice de transferência

interhemisférica, indicando que a performance debilitada é bidireccional e não devida à desregulação de um hemisfério. O marco deste modelo neurobiológico da alexitimia é a dificuldade integrativa das experiências afectivas, que são processadas pelo hemisfério direito com o hemisfério comunicativo, mediado pelo esquerdo.

Baseado nas suas funções, o córtex cingulado anterior (CCA) é a região cerebral mais relevante na experiência de embotamento afectivo como consequência de AVC na artéria cerebral média direita (ACMD). A forma adquirida de alexitimia pode suceder secundariamente às lesões que ocorrem no território da ACMD¹² e isto torna-se significativo porque pode alterar a apresentação tradicional de um quadro depressivo⁵⁵. Paradiso *et al.*⁵⁶, verificaram níveis mais elevados de alexitimia em doentes com AVC da ACMD, que apresentavam, em particular, efeitos significativos na inabilidade para reconhecer e descrever sentimentos. O CCA contém neurónios fusiformes evolucionários que podem representar o esteio neural da interacção entre emoção e percepção^{57,58}.

CONCLUSÃO

Após o AVC, muitos doentes sofrem de défices sequelares, o que efectivamente resulta num processo de luto, sendo que esta resposta emocional é considerada consequência normativa a problemas pós-AVC. No entanto, coloca-se a hipótese de que certas lesões cerebrais específicas possam desencadear um aumento na vulnerabilidade aos efeitos negativos do *stress*⁹. A ACM é o vaso cerebral mais frequentemente afectado no AVC isquémico, sendo que mais do que 50% de todos os AVC ocorrem neste

território⁵⁷. Os AVC do hemisfério direito são significativamente subdiagnosticados¹³, provavelmente porque os défices emocionais não são avaliados de forma rotineira e consistente. Será importante alertar aos doentes com AVC no território da ACMD do potencial de desenvolverem embotamento afectivo, assim como instruí-los e aos seus familiares para relatarem qualquer tipo de alteração da sua apreciação hedónica de situações, podendo desta forma serem descortinadas mudanças afectivas subtis que possam incluir uma apresentação não-disfórica de depressão e desta forma proporcionar uma melhoria a nível da recuperação.

Estudos no futuro deverão examinar se estas diferenças na localização da lesão e a sua influência na recuperação funcional poderão também fazer-se reflectir nos diferentes padrões de resposta ao tratamento, separadamente ou em conjunto.

Conflitos de Interesse / *Conflicting Interests*:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo. / *The authors have declared no competing interests exist.*

Fontes de Financiamento / *Funding*:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo. / *The authors have declared no external funding was received for this study.*

Bibliografia / *References*

1. Bogousslavsky J, Cummings JL. Behavior and Mood Disorders in Focal Brain Lesions. New York: Cambridge University Press. 2000.

2. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Campbell S, Silbersweig D, Charlson M. 'Vascular Depression' hypothesis. *Arch Gen Psychiatry*. 1997;54:915-922.
3. Singh A, Black SE, Herrmann N *et al*. Functional and neuroanatomic correlations in post-stroke depression: The Sunnybrook Stroke Study. *Stroke*. 2000;31:637-644.
4. Robinson RG. Neuropsychiatric consequences of stroke. *Annu Rev Med*. 1997;48:217-29.
5. Burvill PW, Johnson GA, Jamrozik KD, Anderson CS, Stewart-Wynne EG, Chakera TM. Prevalence of depression after stroke: the Perth Community Stroke Study. *Br J Psychiatry*. 1995;166(3):320-7.
6. Schubert DS, Taylor C, Lee S, Mentari A, Tamaklo W. Detection of depression in the stroke patient. *Psychosomatics*. 1992;33(3):290-4.
7. Starkstein SE, Fedoroff JP, Price TR, Leiguarda R, Robinson RG. Apathy following cerebrovascular lesion. *Stroke* 1993;24:1625-1630.
8. Yamagata S, Yamaguchi S, Kobayashi S. Impaired novelty processing in apathy after subcortical stroke. *Stroke*. 2004;35:1935-1940.
9. Hama S, Yamashita H, Yamawaki S, Kurisu K. Post-stroke depression and apathy: Interactions between functional recovery, lesion location, and emotional response. *Psychogeriatrics*. 2011;11:68-76.
10. Lane RD, Ahern GL, Schwartz GE, *et al*. Is alexithymia the emotional equivalent of blindsight?. *Biol Psychiatry*. 1997;42:834-844.
11. Sifneos PE. The prevalence of "alexithymic" characteristics in psychosomatic patients. *Psychother Psychosom*. 1973;22:255-262.
12. Spalletta G, Pasini A, Costa A, *et al*. Alexithymic features in stroke: effects of laterality and gender. *Psychosom Med*. 2001;63:944-950.
13. Foerch C, Misselwitz B, Sitzer M, *et al*. Difference in recognition of right and left hemispheric stroke. *Lancet*. 2005;366:392-393.
14. Meyer A. The Anatomical Facts and Clinical Varieties of Traumatic Insanity. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2000;12:407-410.
15. Robinson RG, Price TR. Post-stroke depressive disorders: A follow-up study of 103 outpatients. *Stroke*. 1982;13:635-641.
16. Robinson RG, Kubos KL, Starr LB, Rao K, Price TR. Mood disorders in stroke patients: Importance of location of lesion. *Brain*. 1984;107:81-93.
17. Mayberg HS, Robinson RG, Wong DF, *et al*. PET imaging of cortical 5-HT₂ serotonin receptors after stroke: lateralized changes and relationship to depression. *Am J Psychiatry*. 1988;145:937-943.
18. Caeiro L, Ferro JM, Costa J. Apathy Secondary to Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35:23-39.
19. Gordon WA, Hibbard MR. Poststroke depression: an examination of the literature. *Arch Phys Med Rehabil*. 1997;78:658-63.
20. Carson AJ, MacHale S, Allen K, *et al*. Depression after stroke and lesion location: a systematic review. *Lancet*. 2000;356:122-6.
21. Turner-Stokes L., Hassan N. Depression after stroke: a review of the evidence base to inform the development of an integrated care pathway. Part 1: Diagnosis, frequency and impact. *Clin Rehabil*. 2002;40:231-47.
22. Krishnan KR, Hays JC, Blazer DG. MRI-defined vascular depression. *Am J Psychiatry*. 1997;154:497-501.
23. Hama S, Yamashita H, Shigenobu M, *et al*. Post-stroke affective or apathetic depression and lesion location: Left frontal lobe and bilateral

- basal ganglia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2007;257:149-152.
24. Bhatia KP, Marsden CD. The behavioural and motor consequences of focal lesions of the basal ganglia in man. *Brain*. 1994;117:859-876.
25. Levy R, Dubois B. Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. *Cereb Cortex*. 2006;16:916-928.
26. Starkstein SE, Leentjens AF. The nosological position of apathy in clinical practice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(10):1088-1092.
27. Marin RS. Apathy: a neuropsychiatric syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1991;3(3):243-254.
28. Czernecki V, Pillon B, Houeto JL, Pochon JB, Levy R, Dubois B. Motivation, reward, and Parkinson's disease: Influence of dopatherapy. *Neuropsychologia*. 2002; 40:2257-2267.
29. Czernecki V, Pillon B, Houeto JL et al. Does bilateral stimulation of the subthalamic nucleus aggravate apathy in Parkinson's disease?. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:775-779.
30. Jorge RE, Starkstein SE, Robinson RG. Apathy following stroke. *Can J Psychiatry*. 2010;55:350-354.
31. Onoda K, Kuroda Y, Yamamoto Y, Abe S, Oguro H, Nagai A, et al. Post-stroke apathy and hypoperfusion in basal ganglia: SPECT study. *Cerebrovasc Dis*. 2011;31:6-11.
32. Glodzik-Sobanska L, Slowik A, Kieltyka A, Kozub J, Sobiecka B, Urbanik A, et al. Reduced prefrontal N-acetylaspartate in stroke patients with apathy. *J Neurol Sci*. 2005;238:19-24.
33. Robinson RG, Jorge RE, Clarence-Smith K. Double-blind randomized treatment of poststroke depression using nefiracetam. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2008;20(2):178-184.
34. Nishio Y, Hashimoto M, Ishii K, Mori E. Neuroanatomy of a neurobehavioral disturbance in the left anterior thalamic infarction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82:1195-1200.
35. Ghika-Schmid F, Bogousslavsky J. The acute behavioral syndrome of anterior thalamic infarction: a prospective study of 12 cases. *Ann Neurol*. 2000;48:220-227.
36. Sachdev PS, Chen X, Joscelyne A, Wen W, Brodaty H. Amygdala in stroke/transient ischemic attack patients and its relationship to cognitive impairment and psychopathology: the Sydney Stroke Study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2007;15:487-496.
37. Caplan LR, Schmahmann JD, Kase CS, et al. Caudate infarcts. *Arch Neurol*. 1990; 47:133-143.
38. Sifneos PE. The prevalence of 'alexithymic' characteristics in psychosomatic patients. *Psychotherapy and psychosomatics*. 1973;22 (2):255-262.
39. Feldmanhall O, Dalgleish T, Mobbs D. Alexithymia decreases altruism in real social decisions. *Cortex*. 2013;49(3):899-904.
40. Manes F, Paradiso S, Robinson RG. Neuropsychiatric effects of insular stroke. *J Nerv Ment Dis*. 1999;187:707-712.
41. Habib M. Athymhormia and disorders of motivation in basal ganglia disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2004;16:509-524.
42. Andrews RJ. Transhemispheric diaschisis: a review and comment. *Stroke*. 1991;22:943-949.
43. Berthoz S, Artiges E, Van De Moortele PF, et al. Effect of impaired recognition and expression of emotions on frontocingulate cortices: an

- fMRI study of men with alexithymia. *Am J Psychiatry*. 2002;159:961-967.
44. Paradiso S, Vaidya JG, McCormick LM, et al. Aging and alexithymia: Association with reduced right rostral cingulate volume. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2008;16:760-769.
45. Borod JC. Interhemispheric and intrahemispheric control of emotion: a focus on unilateral brain damage. *J Consult Clin Psychol*. 1992;60:339-48.
46. Mandal MK, Borod JC, Asthana HS, Mohanty A, Mohanty S, Koff E. Effects of lesion variables and emotion type on the perception of facial emotion. *J Nerv Ment Dis*. 1999;187:603-9.
47. Heilman KM, Bowers D, Valenstein E. Clinical neuropsychology. New York: Oxford University Press. 1993;377-402.
48. Blonder LX, Bowers D, Heilman KM. The role of the right hemisphere in emotional communication. *Brain*. 1991;114:1115-27.
49. Caltagirone C, Zoccolotti P, Originale G, Daniele A, Mammucari A. Emotion and the dual brain. New York: Springer Verlag. 1989;204-21.
50. Parker JD, Keightley ML, Smith CT, Taylor GJ. Interhemispheric transfer deficit in alexithymia: an experimental study. *Psychosom Med*. 1999;61:464-8.
51. Zeitlin SB, Lane RD, O'Leary DS, Schrifft MJ. Interhemispheric transfer deficit and alexithymia. *Am J Psychiatry*. 1989;146:1434-9.
52. Lesser IM. Current concepts in psychiatry: alexithymia. *N Engl J Med*. 1985;312:690-2.
53. Lane RD, Sechrest L, Reidel R, Weldon V, Kaszniak A, Schwartz GE. Impaired verbal and nonverbal emotion recognition in alexithymia. *Psychosom Med*. 1996;58:203-10.
54. Lumley MA, Norman S. Alexithymia and health care utilization. *Psychosom Med*. 1996;58:197-202.
55. Paradiso S, Vaidya J, Tranel D, et al. Nondysphoric depression following stroke. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2008;20:52-61.
56. Paradiso S, et al. Altered Neural Activity and Emotions Following Right Middle Cerebral Artery Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2011;20:94-104.
57. Allman JM, Hakeem A, Erwin JM, et al. The anterior cingulate cortex: the evolution of an interface between emotion and cognition. *Ann NY Acad Sci*. 2001;935:107-117.
58. Nimchinsky EA, Vogt BA, Morrison JH, et al. Spindle neurons of the human anterior cingulate cortex. *J Comp Neurol*. 1995;355:27-37.