



12-1-2001

### The Interaction between Antidepressants and Spasticity of Stroke: casereport

Shih-Wen Lin

Zong-Jing Wang

Young-Hue Yu

Follow this and additional works at: <https://rps.researchcommons.org/journal>



Part of the [Rehabilitation and Therapy Commons](#)

#### Recommended Citation

Lin, Shih-Wen; Wang, Zong-Jing; and Yu, Young-Hue (2001) "The Interaction between Antidepressants and Spasticity of Stroke: casereport," *Rehabilitation Practice and Science*: Vol. 29: Iss. 4, Article 6.

DOI: <https://doi.org/10.6315/3005-3846.2144>

Available at: <https://rps.researchcommons.org/journal/vol29/iss4/6>

This Case Report is brought to you for free and open access by Rehabilitation Practice and Science. It has been accepted for inclusion in Rehabilitation Practice and Science by an authorized editor of Rehabilitation Practice and Science. For more information, please contact [twpmrscore@gmail.com](mailto:twpmrscore@gmail.com).

# 抗憂鬱藥物與中風患者痙攣之交互作用：病例報告

林詩文 王榮俊 于瑛輝

台北市立陽明醫院復健科

上運動神經元疾患(如腦血管病變，外傷性腦傷，脊髓損傷，多發性硬化症等)常造成患者肢體的痙攣(spasticity)。一般針對痙攣的治療藥物包括作用於中樞系統的 baclofen、diazepam， $\alpha$ -2 受器致效劑的 clonidine 與 tizanidine，以及作用於周邊系統的 dantrolene。這類患者發生憂鬱症狀的比例高於一般正常族群的 9.2%，例如慢性脊髓損傷患者併有憂鬱的盛行率為 9.7~45%，中風患者則有 37%。此時醫師可能會為此類患者同時處方抗憂鬱劑，目前常用的抗憂鬱劑包括三環抗憂鬱劑(tricyclic anti-depressants)及選擇性血清張力素回收抑制劑(selective serotonin reuptake inhibitors)，它們皆會使突觸中血清張力素的量提高，而再度誘發運動神經元的興奮性，進而造成肢體的痙攣。其次上運動神經元患者會產生去神經化過敏性(denervation supersensitivity)的生理現象，並且抗憂鬱劑對蛋白質的親和力大於 baclofen。基於上述理由，不當的抗憂鬱劑使用將使得痙攣更加難以控制。

過去相關的研究與病例報告都集中在脊髓損傷患者部分，抗憂鬱劑的使用與其肢體痙攣的惡化已知有明確的關連性；而本病例提醒了腦中風(右側頂葉出血)患者也有類似的反應，在服用選擇性血清張力素回收抑制劑之後會導致肢體痙攣的惡化，但在停藥之後肢體痙攣即明顯改善。(中華復健醫誌 2001; 29(4): 221 - 226)

**關鍵詞：**痙攣(spasticity)，抗憂鬱劑(antidepressants)，腦中風(stroke)

## 前言

痙攣(spasticity)的處理對復健科醫師而言是一項重要課題，"痙攣"的發生是因肢體對抗被動性動作所產生的不正常張力，並隨速度加快增強。它常見於上運動神經元(upper motor neuron)疾病或傷害的患者，例如腦血管病變(cerebrovascular accident)、外傷性腦傷(traumatic brain injury)、脊髓損傷(spinal cord injury)或多發性硬化症(multiple sclerosis)等。痙攣可以造成患者肢體的僵硬、攣縮及疼痛，還可能伴隨反射增強(hyper-reflexia)，甚至是陣攣(clonus)；進而影響動作的控制、日常生活的進行與睡眠。

一般除了牽拉運動(stretch exercise)、冷療(cryotherapy)之類的復健治療外，通常還會輔以口服藥

物治療，包括作用於中樞系統(GABA receptor)的 baclofen、diazepam； $\alpha$ -2 受器致效劑的 clonidine、tizanidine；或是作用於周邊系統(肌肉層次)的 dantrolene 等。

這類患者在經歷重大疾病之後，產生憂鬱症的機會確實高於一般族群的 9.2%<sup>[1]</sup>，例如某些研究統計顯示慢性脊髓損傷患者合併憂鬱症的比例可由 9.7% 高至 45%<sup>[2-4]</sup>；中風病人則有 22% 發生輕微憂鬱症(minor depression)，15% 為嚴重憂鬱症(major depression)<sup>[5]</sup>，純粹的精神性憂鬱症(psychological depression)也有 16%<sup>[6]</sup>。面對這種情況，除了心理支持之外，醫師可能另外再處方抗憂鬱劑，如三環抗憂鬱劑(tricyclic antidepressant, TCA)或選擇性血清張力素回收抑制劑(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)，尤以後者(SSRI)在目前使用較為廣泛；然而此時需要特別注意的

投稿日期：90 年 4 月 4 日 修改日期：90 年 6 月 22 日 接受日期：90 年 7 月 2 日

抽印本索取地址：林詩文，台北市立陽明醫院復健科，台北市 111 士林區雨聲街 105 號

電話：(02) 28389187 傳真：(02) 28389513

是抗憂鬱劑會使得血清張力素(serotonin；又稱 5-hydroxy-tryptamine, 5-HT)的作用加強，因為血清張力素的增加除了改善精神狀態之外，還會因此強化運動神經元的作用使痙攣更形惡化，甚至以抗痙攣藥物也無法有效控制。在此提出一個實際的病例作為警惕及參考。

## 病 例

69 歲女性病人，右側大腦頂葉出血併左側肢體輕癱已有四年(Figure 1A)，並因病態竇性症狀群(sick sinus syndrome)裝置有心律調節器；當時出院狀況為上下肢的 Brunnstrom's stage 皆為第五級，可用助行器行走。但據家屬描述，患者在此次住院前數個月以來極少下床活動，一般性反應越來越遲緩，並有行走困難的情況，隨之病情日益惡化，肢體甚至開始出現痙攣合併攣縮(spasticity with contracture)及肌力下降等現象，因而在制動症候群(immobilization syndrome)的診斷下再度入院評估與治療。

住院時理學檢查發現，患者上下肢 Brunnstrom's stage 沒有改變，肌力約為 3 分，肢體痙攣約為 2 (modified Ashworth scale, Table 1)，心智反應明顯變差；此時患者僅能在他人協助下勉強維持坐姿，已無法站立或步行；另外生化檢驗肝腎功能並無異常。

在腦部電腦斷層檢查(Figure 1B)並排除有新病灶的可能性之後，立即幫患者安排 reconditioning 的運動與職能治療；同時因患者表現出沉默、沮喪、畏縮的行為而照會精神科醫師，在失智症併器質性憂鬱症候群(dementia with organic depression syndrome)的診斷與精神科醫師建議下，於住院第 5 日起開始使用 fluoxetine 20mg / day。另外針對張力過強的問題，因為患者入院之前並未服用任何抗痙攣藥物，於是從住院第 1 日到一週內我們開始處方 baclofen 5mg 由一天二次逐漸增至一天服用三次；第二週患者已經可以嘗試使用輔具或在他人協助下站立或短距離步行，但痙攣無明顯改善仍維持在 2 左右，因此在第 15 天將 baclofen 增加至 30mg/day，可惜藥物效果仍然不彰，甚至在後續的一週之內痙攣逐漸惡化至 3~4 (Figure 2)；於是第 26 天時再將 baclofen 增加劑量到 40mg/day，然而依舊無明顯療效，痙攣此時幾乎達到最高(Ashworth scale：4)，且患者因藥物作用影響而有日間嗜睡現象。

此時令我們考慮到這種痙攣增強的現象是否導因於選擇性血清張力素回收抑制劑(SSRI)的藥物作用，在初步檢閱文獻資料之後，發現確實曾有類似的病例報告<sup>[7-9]</sup>；所以在第 28 天將患者服用的 fluoxetine 停掉，

同時 baclofen 減量至 20mg/day，期望減輕嗜睡的副作用。在之後的 4~5 天內，患者的痙攣逐漸降至 Ashworth scale 2~3；於是第 35 天時再加上 diazepam 2mg/bid，患者的痙攣可控制在 2 左右，甚至在復健運動治療後可達到 1+的結果。患者於第 42 天出院，當時可在家人看護下從事簡易日常生活及使用助行器作短距離步行。

## 討 論

近十年來抗憂鬱藥物不斷地推陳出新，期望有更好的專一性及更強的效果，同時也希望盡可能減少副作用，一般認為憂鬱症和腦中正腎上腺素(noradrenaline)與血清張力素的功能減低有關，因此可阻斷這類傳導物質再回收的藥物都可以是抗憂鬱藥；以目前而言，抗憂鬱藥物根據其結構與作用機轉可大致分為幾類：

(一)三環抗憂鬱劑(TCA)：

(a) 阻斷突觸前神經末梢對 noradrenaline 及 serotonin (5-HT)的再回收；(b)阻斷突觸後 muscarinic、 $\alpha_1$ -adrenaline 及 histamine 受器的作用，常見副作用有口乾、視力模糊、便秘、排尿困難等抗毒蕈鹼性作用(anti-muscarinic effect)。此類藥物包括 imipramine、amitriptyline、doxepin 等。

(二)單胺氧化酶抑制劑(MAOI)

神經末梢的 noradrenaline 及 5-HT 會經由單胺氧化酶(monoamine oxidase, MAO)的作用代謝成 methoxyhydroxyphenylglycerol (MHPG) 及 5-hydroxy-indoleacetic acid (5-HIAA)而排除，因此藉由 MAOI 的作用可達到增加 5-HT、noradrenaline 等神經傳導物質的量，其副作用為可和 tyramine 產生交互作用導致高血壓危象(hypertensive crisis)，此類新型藥物包括 moclobemide。

(三)選擇性血清張力素回收抑制劑(SSRI)：

同樣可抑制突觸前神經末梢對 5-HT 的再回收，藉以改善因 5-HT 功能障礙引起的憂鬱症狀，而且對於 5-HT 有選擇性的作用，並不影響突觸後 muscarinic、 $\alpha_1$ -adrenaline 受器，所以相較於傳統 TCA 有較少的副作用，不過仍可能造成震顫(tremor)、頭痛、躁動、睡眠障礙、腸胃不適等 5-HT 的相關症狀，為目前常用的抗憂鬱劑，例如 fluoxetine、sertraline、paroxetine、fluvoxamine 等。藥物動力學則因種類而不同，以使用最多的 fluoxetine 為例，與血清蛋白結合率達 95%，半衰期約 2~3 天，其代謝產物 norfluoxetine 半衰期更長達 12 天，但它對心血

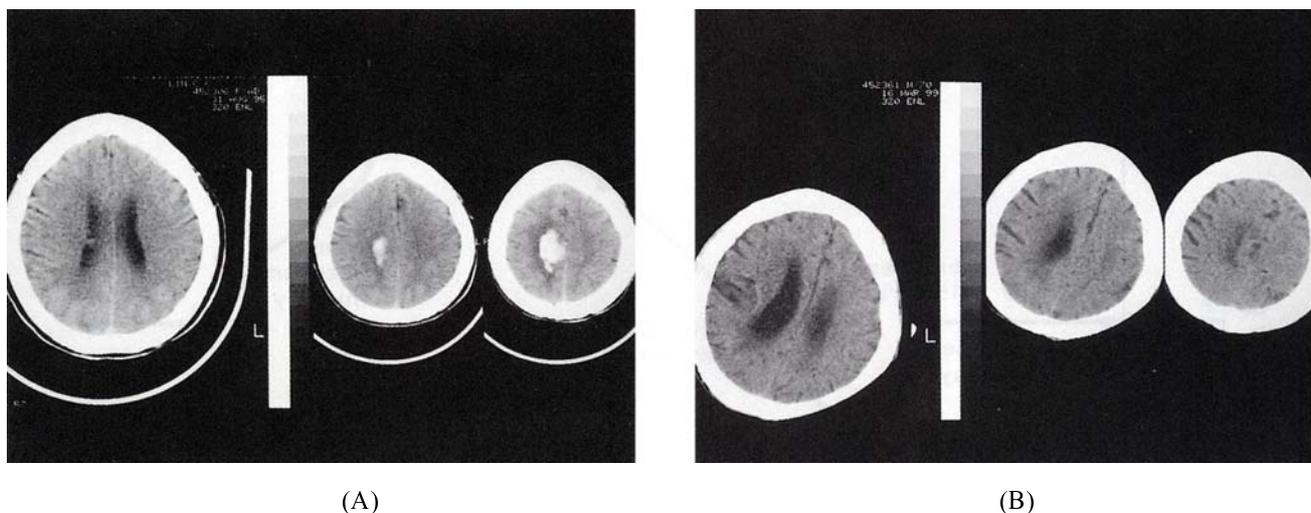


Figure 1 (A)患者四年前的腦部電腦斷層顯示右側頂葉出血性中風，(B)最近的電腦斷層顯示當初的血塊已完全吸收。

Table 1. Modified Ashworth scale for clinical grading of muscle spasticity

SPASTICITY	
GRADE	DEFINITION
0	No increase in tone
1	Slight increase in muscle tone, manifested by a catch and release or by minimal resistance at the end of the range of motion (ROM) when the affected part(s) is moved in flexion or extension
1 +	Slight increase in muscle tone, manifested by a catch, followed by minimal resistance throughout the remainder (< 50%) of the ROM
2	More marked increase in muscle tone through most of the ROM; affected part(s) easily moved
3	Considerable increase in muscle tone; passive movement is difficult
4	Affected part(s) rigid in flexion or extension

From: Bohannon RW, Smith MB: Interrater reliability on modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Phys Ther* 67:207, 1987, with permission of the American Physical Therapy Association.

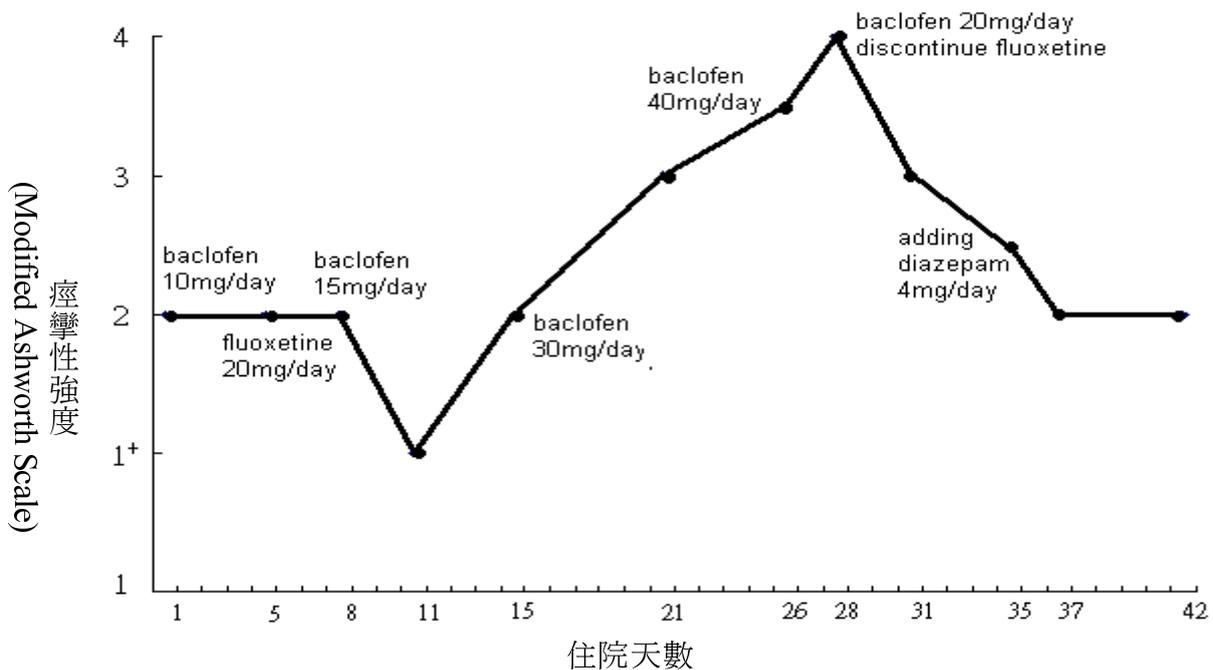


Figure 2. 住院期間患者痙攣性的變化

管系統的作用最小，故多用於老人或中風患者，其效果一般會在服用後數週內出現。<sup>[10]</sup>

(四)多巴胺性回收抑制劑 (dopaminergic reuptake inhibitor, DRI)；如 bupropion。

(五)非典型其他類；如 trazodone、venlafaxine。

綜觀以上，抗鬱劑的主要目的就是增加 5-HT 與 noradrenaline 等傳導物質在突觸間的量，尤其是 5-HT，它在生理的正常功能與行為(如飲食，睡眠，性行為，體溫調節，神經性荷爾蒙的釋放，血管張力)以及一些神經精神疾病(如偏頭痛、憂鬱、焦慮、孤僻、憤怒、睡眠障礙)上扮演了重要的角色<sup>[11]</sup>。

另一方面神經傳導物質與運動神經元興奮性 (motor neuron excitability)之間的關聯性可將之分為兩大類<sup>[12]</sup>：

(一)5-HT(serotonin)系統：包括來自延腦縫核 (raphe nuclei)的細胞體與延伸至運動神經元周遭的軸突末梢。Bedard 曾引用 Komissarov 針對老鼠的脊髓實驗指出，5-HT 於脊髓運動神經元的主要作用就是去極化 (depolarization)，而且可藉由含鎂離子的介質來維繫，並不須經由聯絡神經元(interneuron)的媒介<sup>[12,13]</sup>，因此 5-HT 或 5-HT 致效劑(agonists)會增加肢體痙攣，然而 cyproheptadine 可以拮抗這種作用<sup>[12,14,15]</sup>。

(二)正腎上腺素(noradrenaline)系統：起源自藍斑(locus

caeruleus)，經由與 5-HT 系統類似的路徑投射至脊髓上的受器。不過 noradrenaline 的作用較 5-HT 複雜得多，隨著劑量濃度的不同，它可在運動神經元上造成去極化或過極化(hyperpolarization)<sup>[12,13]</sup>。另外 Naftchi 等人曾經報告 clonidine ( $\alpha_2$ -agonist)對於人體確實有抗痙攣的效果<sup>[12,16,17]</sup>。

上運動神經元損傷會造成所謂的"去神經化過敏性(denervation supersensitivity)"，亦即突觸對刺激的反應會增強，其中包括了突觸前及突觸後受器數目的改變，進而導致痙攣的產生<sup>[7]</sup>。因此我們可利用 baclofen 經由活化  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) B receptor 及抑制 glutamate 與 aspartate 的釋放，而降低突觸前的興奮性，以達到減少痙攣的目的。

反之抗鬱劑(如 TCA, SSRI)的使用，將使得 5-HT 等傳導物質的量再度升高，而且抗鬱劑與蛋白質的結合力大於 baclofen<sup>[18]</sup>，因此使得抗鬱劑的作用比 baclofen 強，如此一來痙攣會進一步惡化，並使得 baclofen 的藥效不如預期；再者服用抗鬱劑一般約需數週以達到改善情緒的療效，然而它可能會更早產生運動神經元興奮性增強的副作用<sup>[7]</sup>，本病例則在服用 SSRI 後 7~10 天開始出現肢體痙攣增強的現象；另外還有可能導致“血清張力素症候群(serotonin syndrome)”<sup>[7,19]</sup>，其症狀包括意識狀態改變、躁動不安(restlessness)、肌陣攣

(myoclonus)、反射增強、出汗、發抖及震顫。由上述說明可以瞭解，5-HT 的功能低下與憂鬱症有關，但經由 TCA 或 SSRI 抗鬱劑的作用，將會增加突觸間 5-HT 的量並引發上運動神經元病變患者的肢體痙攣，再者抗痙攣藥物 baclofen 與蛋白質的結合力又不如抗鬱劑，如此使得 baclofen 在體內的藥效小於抗鬱劑，所以最後將導致患者更嚴重的肢體痙攣。

不過值得一提的是，在大部分的文獻資料裡所提及抗鬱劑與痙攣的交互作用，甚至是 5-HT 與 motoneurons 的作用，其病例或是實驗模型多是針對脊髓階層的損傷。Harmon 曾指出這種交互作用似乎不曾發生在中風或腦傷患者身上<sup>[8]</sup>；但 Pranzatelli 也指出 5-HT 受器會因腦傷而有不同的變化，諸如 5-HT 受器的數目減少或過敏感性(supersensitivity)<sup>[11]</sup>。然而我們此次觀察到的病例正是陳舊性腦中風(右側頂葉出血)，患者在服用 fluoxetine 約一週後開始出現痙攣增強的現象，且惡化到連 baclofen 都難以有效控制的程度，但是就在停止使用 fluoxetine 之後的數天內，痙攣即開始明顯降低，甚至連 baclofen 的使用劑量都可以逐步減少。由此經驗回顧，不僅是脊髓損傷病人的痙攣對於抗鬱劑會有確切而明顯的反應之外，腦中風患者的痙攣也可能因抗鬱劑的使用而增強。因此當面對這類上運動神經元疾患合併憂鬱症且須要抗鬱劑治療的患者，在使用抗鬱劑時應特別留意，以避免生理變化與藥物的交互作用所導致的肢體痙攣問題；或考慮使用 baclofen 以外的抗痙攣藥物如 cyproheptadine、dantrolene 來對抗因抗鬱劑所引起的痙攣，但這部分仍有待進一步觀察與實驗證實。

## 參考文獻

1. Radloff LS. The CES-D scale: a self-report depression scale for research in the general population. *Appl Psychol Meas* 1977;1:385-401.
2. Fuhrer MJ, Rintala DH, Hart KA, et al. Depressive symptomatology in persons with spinal cord injury who reside in the community. *Arch Phys Med Rehabil* 1993;74:255-60.
3. Elliott TR, Frank RG. Depression following spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1996;77:816-23.
4. Craig AR, Hancock KM, Dickson HG. A longitudinal investigation into anxiety and depression in the first 2 years following a spinal cord injury. *Paraplegia* 1994; 32:675-9.
5. Morris PL, Shields RB, Hopwood MJ, et al. Are there two depressive syndromes after stroke? *J Nerv Ment Dis* 1994 Apr;182:230-4.
6. Langhorne P, Stott DJ, Robertson L, et al. Medical complications after stroke: a multicenter study. *Stroke* 2000; 31:1223-9.
7. Stolp-Smith KA, Wainberg MC. Antidepressant exacerbation of spasticity. *Arch Phys Med Rehabil* 1999;80: 339-42.
8. Stolp-Smith KA, Harmon RL. Drug interactions and spasticity. *Arch Phys Med Rehabil* 1999;80:1117.
9. del Real MA, Hernandez A, Vaamonde J, et al. Exacerbation of spasticity induced by serotonin re-uptake inhibitors. *Neurologia* 1996;11:272.[Spanish]
10. Kelsey JE, Nemeroff CB. Fluoxetine. In: Kaplan & Sadock's *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 7th ed. (CD-ROM edition). Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2000.
11. Pranzatelli MR. Serotonin and human myoclonus. Rationale for the use of serotonin receptor agonists and antagonists. *Arch Neurol* 1994;51:605-17.
12. Bedard PJ, Tremblay LE, Barbeau H, et al. Action of 5-hydroxytryptamine, substance P, thyrotropin-releasing hormone and clonidine on motoneurone excitability. *Can J Neurol Sci* 1987;14 Suppl 3:506-9.
13. Komissarov IV, Abramets II. Effect of monoamines on motoneurons of the isolated rat spinal cord. *Neirofiz-iologija* 1980;12:391-6.[In Russian; English abstract]
14. Barbeau H, Richards CL, Bedard PJ, et al. Action of cyproheptadine in spastic paraplegic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982;45:923-6.
15. Wainberg M, Barbeau H, Gauthier S. The effects of cyproheptadine on locomotion and on spasticity in patients with spinal cord injuries. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:754-63.
16. Naftchi NE. Functional restoration of the traumatically injured spinal cord in cats by clonidine. *Science* 1982; 217:1042-4.
17. Nance PW, Shears AH, Nance DM. Clonidine in spinal cord injury. *Can Med Assoc J* 1985;133:41-2.
18. Silverglat MJ. Baclofen and tricyclic antidepressants: possible interaction. *JAMA* 1981;246:1659.
19. Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J*

226 中華復健醫誌 2001; 29(4): 221 - 226

Psych-iatry 1991;148:705-13.

# The Interaction between Antidepressants and Spasticity of Stroke: Case Report

Shih-Wen Lin, Zong-Jing Wang, Young-Hue Yu

Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Taipei Municipal Yang-Ming Hospital, Taipei

The upper motor neuron diseases (such as cerebrovascular accidents, traumatic brain injury, spinal cord injury, and multiple sclerosis) frequently cause spasticity of extremities. The medications for treating spasticity include baclofen and diazepam, which take their effect in the central nervous system through their GABAergic action. The incidence of depression in patients with spasticity is much higher than that of the normal population. Many doctors prescribe antidepressants for these patients. Two common used antidepressants are tricyclic antidepressants (TCA) and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI). They could increase serotonin amount in synapses, and induce increased excitability of motor neurons, which in turn results in spasticity of extremities. Denervation supersensitivity in upper motor neuron diseases further enhances this phenomenon. The antidepressants are also much more readily bound to protein than baclofen. Thus improper usage of antidepressants can exacerbate spasticity in patients with upper motor neuron lesions. There have been reports on antidepressant-induced spasticity in spinal cord lesion. Our case indicates that use of SSRI can also worsen spasticity in stroke patients. The spasticity improved after discontinuation of SSRI. ( J Rehab Med Assoc ROC 2001; 29(4): 221 - 226 )

**Key words:** spasticity, antidepressants, stroke

---

Address correspondence to: Dr. Shih-Wen Lin, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Taipei Municipal Yang-Ming Hospital, No. 105, Yu-Shen Street, Taipei 111, Taiwan.

Tel : (02) 28389187 Fax : (02) 28389513