노인정신의학 Vol. 6, No. 1, 3-10, 2002

□특 집□

뇌졸중 후 무감동 및 불안

이 동 영

Post-Stroke Apathy and Anxiety

Dong Young Lee, M.D., Ph.D.

ABSTRACT : This paper reviews the frequency, clinical and neurobiological correlates, and treatments of apathy and anxiety following stroke.

Apathy is defined as diminished motivation not attributable to decreased level of consciousness, cognitive impairment, or emotional distress. Apathy is a common neuropsychiatric manifestation following stroke, affecting up to 22.5-50% of patients. Post-stroke apathy frequently coexists with depression and is positively correlated with advancing aging. It was reported that poor ADL and cognitive function was related with apathy, while even greater impairment was associated with the presence of both apathy and depression. It has been suggested that apathy in stroke patients may be mediated by posterior limb of internal capsule, frontal subcortical pathway, or corticolimbic-reticular subsystem. Recently the possibility of pharmacological treatment of apathy following apathy has been raised, although there was no controlled trials addressing the issue.

Generalized anxiety disorder (GAD), the most common form of anxiety after stroke, occurs in up to 26.9-28% of stroke patients. Many patients with GAD also have depression. It was reported that GAD following stroke had usually chronic course and negative impact to the physical and social recovery of patient. Post-stroke anxiety cannot be explained only by the psychological reaction to stroke and its possible physical complication, but is likely to be significantly associated with the pathophysiological mechanism caused by brain injury. Lorazepam, buspirone and some antidepressants, such as SSRI, SNRI, and nonsedating TCA, can be tried, although there was no controlled trials addressing the treatment of anxiety following stroke.

In conclusion, apathy and anxiety are very common neuropsychiatric manifestation following stroke and seem to have negative influences to the functional recovery of patients. Therefore, it is needed to apply active treatments, especially including pharmacological approaches, to them.

KEY WORDS : Stroke · Apathy · Anxiety · Frequency · Clinical and neurobiological correlates · Treatment.

경기도립노인전문병원 신경정신과

Department of Neuropsychiatry, Kyunggi Provincial Hospital for the Elderly, Yongin, Kyunggi Province, Korea

교신저자 : 이동영, 449-910 경기도 용인시 구성면 상하리 17

전화) (031) 288-0417, 전송) (031) 288-0405, E-mail) selfpsy@chollian.net

서 론

뇌졸중 후 생존자의 약 75%는 심각한 신체적, 정신적 후유증을 안게 되며 이로 인한 직업 혹은 사회적인 활동의 장애는 매우 크다.[1] 뇌졸중의 신경정신과적 합병증은 이미 100여년 전부터 알려져 왔으나[2] 운동장애나 인지기능손상에 비해 상대적으로 주목을 받지 못했다. 최근에 이루어진 일련의 연구를 통해 뇌졸중 후 신경정신과적 합병증은 발생빈도가 높을 뿐 아니라, 신체적 장애의 회복 및 장기적인 사망율에 미치는 영향이 지대한 것으로 알려지고,[3] 이와 더불어 정신장애 증상의 기전 및 뇌-행동 관계를 이해하는 모델이 될 수 있다는 점이 인식되면서 그 중요성이 부각되고 있다.

뇌졸중의 신경정신과적 합병증 중 가장 높은 빈도로 나타나는 것으로 알려져 있는 우울증에 대해서는 1980년대 초부터 비교적 많은 연구가 시행되어 왔다. 반면, 무감동이나 불안 등도 뇌졸중 환자에서 흔히 관찰되는 신경정신과적 증상들이지만 1990년대에 이르러서야 비로소 연구자들의 관심을 끌기 시작하였다.

무감동(apathy)은 뇌졸중 뿐 아니라 전두엽손상, 암페타민 또는 코카인 금단, 알쯔하이머병, 파킨슨병, 진행성 핵상마비, 헌팅톤병, 정신분열병, 항정신병약물 부작용, 갑상선 기능항진증 등 다양한 원인에 의해 나타나는 주요 신경정신과적 증상이다.[4] 그럼에도 불구하고, 우울증의 한가지 측면으로 간주되는 등의 개념적 혼란,[5] 치료효과에 대한 의문[6] 등으로 인해 주목받지 못했으나, 최근 개념의 정립을 비롯한 체계적인 연구가 시작되고 있는 단계이다. 무감동은 뇌졸중 환자의 일상생활 기능 저하와 밀접한 관계가 있는 것으로 알려지고 있으며,[7] 증례 보고 등을 통해 약물치료의 가능성이 시사되고 있다.[6]

심리적인 측면에서 뇌졸중 환자들은 장차 있을지도 모를 재발이나 신체상태의 악화, 영구적인 기능 및 독립성의 상실, 죽음 등으로 인해 불안 증상을 나타내기 쉽다.[8] 생물학적인 측면에서도 뇌졸중으로 인한 뇌손상과 불안 증상 발현 사이의 직접적인 관계가 시사되고 있다.[9] 나아가 뇌졸중 후 불안 장애는 환자의 기능적 회복을 심각하게 저해하는 것으로 보고되고 있어[10] 적절한 약물 및 정신사회적인 치료의 중요성이 제기되고 있다.

본 고에서는 우울증과 함께 뇌졸중 환자에서 빈번하게 동반되는 주요 신경정신과적 합병증인 무감동 및 불안의 발생빈도, 임상 및 신경생물학적인 관련 요인, 치료 등에 대해 논의함으로써 뇌졸중에 대한 신경정신과적 이해를 높이고자 한다.

뇌졸중 후 무감동

1. 무감동(Apathy)의 개념과 평가도구

어원학적으로 볼 때 apathy는 영어의 passion에 해당하는 그리스어 "pathos"에서 유래되어 lack of passion(열정의 결여)의 의미를 내포하고 있다. 관례적으로 apathy는 관심 혹은 감정의 결여, 에너지의 소실 정도로 간주되지만, 보다 엄밀하게는 감정적인 측면뿐만 아니라 행동이나 인지적인 측면을 통해 드러나는 목표지향적 행동에 대한 '동기의 결여(lack of motivation)'으로 정의될 수 있다.[4] 동기의 상실은 치매와 같은 인지기능의 손상, 섬망과 같은 의식 혼미, 또는 우울증 등에 의해 이차적으로 나타날 수도 있다. Marin[4]은 이러한 상태들의 일부로서 나타나는 동기 결여 상태를 '증상으로서의 무감동(apathy as a symptom)'으로, 이러한 세 가지 상태와 무관하게 나타나는 동기 결여 상태를 '증후군으로서의 무감동(apathy as a syndrome)'으로 정의하였다. 우울증, 섬망, 치매 등과 대등한 하나의 증후군으로서 무감동을 정의하는 것은 달리 기술하기 어려운 일부 환자의 전반적 임상 양상을 보다 정확히 기술할 수 있다는 점에서 일차적인 의의가 있으며,[4] 기존의 증후군과는 다른 치료적 모색의 대상이 될 수도 있다는 점에서 중요하다.[6]

무감동을 평가하기 위해 가장 많이 사용되고 있는 도구로는 Marin 등[11]이 개발한 18문항 무감동 평가 척도(Apathy Evaluation Scale : AES)가 있다. 그 밖에 무감동과 공격성 및 자극과민성을 함께 평가하도록 제작된 도구로 자극과민성/무감동 척도(irritability/apathy scale)이 있다.[12]

2. 뇌졸중 후 무감동의 발생 빈도 및 관련 임상 요인

뇌졸중 후에 무감동 증상을 보이는 환자가 드물지 않다는 사실은 오래 전부터 인지되어 왔으나,[13] 그 빈도에 관한 체계적인 연구는 매우 제한적이다. Strakstein 등[7]은 80명의 뇌졸중 환자 중 무감동 증상을 보인 사람은 18명(22.5%)인 것으로 보고하였다. 이들 중 9명(11.3%)은 무감동 증상만을 나타내고 있었고, 나머지 9명(11.3%)은 무감동과 함께 우울증을 동반하고 있었다. 우울증을 동반하고 있는 9명중 7명은 주요 우울증을 나타내고 있었다. Okada 등[14]은 40명의 피질하(subcortical) 경색 환자 중 20명(50%)이 무감동을 나타냈으며, 이들 중 8명(20%)은 무감동과 함께 우울증을 동반하였다.

Starkstein 등[7]의 연구에서 무감동을 보이는 환자의 연령이 무감동이 없는 환자에 비해 유의하게 높은 것으로 나타났다. 반면 성별, 학력, 인종, 본인이나 가족의 정신과적 병력, 뇌졸중의 반복 횟수 등은 발현과 유의한 관계가 없었다. 아울러, 우울증이나 무감동 증상이 있는 환자는 상대적으로 일상생활동작의 손상이 심하였고, 우울증과 무감동 사이에 유의한 상호작용이 있어 두 가지 증상이 함께 있는 경우 일상생활동작의 손상이 더욱 심했다. 즉, 일상생활동작의 저하 정도를 평가하는 Johns Hopkins Functioning Inventory(JHFI)[15]로 평가했을 때 아무런 동반 증상이 없는 군이 4.8±4.0점인데 비해, 우울증군 6.2±3.9점, 무감동군 7.6±5.8점, 우울증과 무감동을 함께 나타내는 군은 13.7±5.5점으로 유의하게 높았다. 또, 무감동 증상을 보이는 환자군은 무증상 군에 비해 Mini-Mental State Exam (MMSE)[16]로 평가한 인지기능점수가 유의하게 낮았으며(20.1±7.1 vs 23.5±6.3), 우울증이 무감동과 함께 나타나는 환자에서는 더욱 낮은 점수(13.7±5.5)를 보였다. 무감동과 인지기능저하 사이의 이러한 관련성은 Okada 등[14]의 연구에서도 확인되었다. 이러한 연구들을 통해 뇌졸중 후 무감동과 기능저하 사이에 유의한 상관성이 시사되었으나, 이러한 상관성이 인과적인 것인지, 아니면 동일 뇌 손상으로 인해 무감동과 함께 이들 기능의 저하가 함께 나타나는 것인지 여부에 대해서 아직 결론이 나지 않은 상태이다.

3. 뇌졸중 후 무감동의 신경생물학

Starkstein 등[7]의 연구에서 우울증 없이 무감동만을 보이는 환자들은 무감동 증상이 없는 환자들에 비해 CT 상에서 posterior limb of internal capsule를 침범하는 병변의 빈도가 유의하게 높았다. Helgason 등[17]도 anterior choroidal artery 영역인 internal globus pallidus나 posterior limb of internal capsule을 침범하는 병변이 있는 경우 motor neglect, psychic akinesia, akinetic mutism 등 무감동과 관련이 깊은 증상들이 자주 나타나는 것으로 보고하였다. internal globus pallidus에서 나가는 주된 efferent fiber들 중 하나인 ansa lenticularis(leniform nuclues에서 나온 loop라는 의미)는 posterior limb of internal capsule에 인접하여 internal capsule을 감싸고 지나가는데, 이 속에는 중뇌(midbrain)에 위치한 pedunculopontine nucleus까지 이르는 신경섬유를 포함하고 있다. globus pallidus에서 중뇌에 이르는 이 경로는 고양이나 쥐에서 목표-지향적 행동 수행에서 주된 역할을 하는 구조로 밝혀져 있다.[18] ansa lenticularis에 포함되어 있는 신경섬유들 중의 일부는 peduculopontien nucleus에 이르기 전에 substantia nigra pars reticulata에서 시냅스 한다. 바로 이 pallidonigral pathway는 dopaminergic nigrostriatal system에 영향을 주게 된다. 결국, 뇌졸중 병변에 의해 posterial limb of internal capsule이 침범되면서 목표 지향적 행동이나 행동 속도에 관계하는 주요 신경 경로가 포함된 ansa lenticularis의 손상이 동반되어 무감동이 나타나게 된다는 설명이 가능하다.

Okada 등[14]은 ^{133}Xe SPECT를 사용한 국소뇌혈류(rCBF) 측정을 통해 무감동을 동반한 피질하 경색 환자군이 무감동을 보이지 않은 환자군에 비해 우측 dorsolateral frontal 및 좌측 frontotemporal regions에서 rCBF가 유의하게 낮았던 것으로 보고하여 전두엽 및 측두엽의 앞쪽 부위가 뇌졸중 후 무감동 발현에 기여할 가능성을 시사하였다.

그 밖에도 뇌졸중 환자 증례 보고나 소수의 환자를 대상으로 한 연구 등에서 genu of internal capsule,[19,20] paramedian diencephalic structure,[21] cingulate gyrus, supplementary motor area, mesial motor area,[22]

right hemisphere[23)24)] 등의 뇌 부위에 발생한 뇌졸중 병변과 무감동 증상 발현과의 관련성이 시사되었다.

뇌졸중 이외의 여러 가지 원인에 의해서도 무감동 증상이 초래된다. 즉, basal ganglia 병변(파킨슨병,[25] 헌팅톤병,[26] 진행성 핵상마비[27], diencephalic pathology (코르사코프 정신병[28]), amygdala 및 anterior temporal lobe 병변(외상, 수술, 퇴행성병변 등에 의해 유발된 Kluver-Bucy 증후군[29)30)]), 그리고 frontal lobe, cigulate gyri, septal region 등의 구조적 손상[31]에 의해서도 무감동이 나타난다. 또한, 정신분열병(type II 혹은 음성증상)이나 정신병후 우울증(postpsychotic depression), 암페타민 또는 코카인 금단, neuroleptic-induced aknesia, "무감동성" 갑상선기능항진증, 갑상선기능저하증 등에서도 무감동이 동반된다.[31]

이상의 사실들을 바탕으로 현재까지 제시되고 있는 뇌졸중 및 기타 원인에 의한 무감동 발현 관련 신경경로들은 1) pallidal output either to nigrostriatal dopaminergic pathway or to mesencephalic and pontine nuclei,[7] 2) frontal subcortical circuit,[32] 3) corticolimbic-reticular subsystem,[33]로 요약될 수 있으며. 신경화학적인 측면에서는 카테콜아민, 특히 도파민 시스템의 기능저하와 밀접한 관련이 있는 것으로 보인다.[4]

4. 치 료

뇌졸중 후 무감동 뿐만 아니라 다양한 원인에 의해 나타나는 무감동의 치료에 대해 아직까지 대규모 환자를 대상으로 한 체계적인 임상 연구는 없는 상태이다. 그러나, 무감동의 발현 기전과 관련하여 중추 도파민계 신경전달을 촉진하는 약물들의 치료의 효과가 다양한 증례 보고를 통해 알려져 왔다. 현재까지 무감동을 호전시키는 것으로 보고된 약물들로는 methylphenidate, dextroamphetamine 등의 psychostimulant와 levodopa, amantadine, bromocriptine 등의 dopamine agonist, 그밖에 selegiline, bupropion 등이 있다(Table 1).[6)34)35)]

뇌졸중 후 무감동 증상을 호전시키기 위한 약물치료를 시도하기에 전에 위에서 언급되었던 무감동을 유발할 수 있는 다른 원인은 없는지 먼저 검토하는 것이 필요하다. 특히, 항정신병 약물이나 SSRI 등[36)37)] 행동조절을 위해 흔하게 처방되는 약물 자체가 무감동을 유발할 수 있으므로 이러한 약들을 사용하고 있다면 끊거나 용량을 줄이는 시도가 필요하다. 중추성의 신경생물학적인 원인 이외에도 수용시설화(institutionalism), 은퇴 등의 사회환경적 요인, 시력 또는 청력 저하, 근골격기능저하 등의 신체기능요인에 의해서도 동기가 저하되면서 무감동이 나타날 수 있으므로 이러한 원인도 반드시 고려하여야 한다.

무감동에 대한 약물치료 반응이 좋은 경우는 무감동이 대뇌 피질의 손상을 동반하지 않은 상태에서 나타났을 때이다.[6] 더구나, 다발성 경색, 알쯔하이머병 등에 의해 심한 피질 손상이 동반된 경우에는 levodopa에 의한 섬망, 정신병증상, 과잉각성(hyperarousal) 등의 부작용이 출현할 위험성이 상대적으로 높으므로 주의가 요망된다. 따라서, 이러한 경우에는 methylphenidate나 dextroamphetamine과 같은 stimulant drug이나 amantadine 등의 indirect dopamine agonist를 사용하는 것이 좋다.

약물부작용과 무관하게 Parkinsonism 증상을 무감동과 함께 보이는 경우에는 levodopa나 bromocriptine 등이 유용하다. 이때 운동기능증상이 호전되고 나서도 무감동이 계속 남아있다면 부작용이 없는 한 용량을 더 증가시키는 것을 고려해야 한다.

Table 1. Pharmacological Treatment of Apathy

Drug		Mechanism
Methylphenidate	10-60 mg/day (2 divided doses)	Psychostimulant
Amphetamine	5-20 mg/day qd or (2 divided doses)	Psychostimulant
Levodopa	300-1200 mg/day (2-4 divided deses)	Dopamine precursor
Bromocriptine	2.5-90 mg/day (2 divided doses)	Dopamine agonist
Amantadine	200 mg/day (2 divided doses)	Indirect dopamine agonist & glutamine antagonist
Selegiline	5-10 mg/day (qd or 2 divided doses)	MAO-B inhibitor
Bupropion	300-450 mg/day (2 or 3 divided doses)	Monoamine reuptake inhibitor

무감동은 우울증 증상의 하나로 나타날 수 있으며(증상으로서의 무감동), 일반적으로는 항우울제를 잘 선택하여 우울증이 치료될 경우 무감동도 함께 호전된다. 이때 무감동 증상이 현저히 두드러지는 경우라면 약간의 stimulant effect를 가진 것으로 알려진 bupropion을 선택하는 것이 도움이 될 수 있다. 또한, 우울한 감정이나 vegetative symptom이 호전된 이후에도 무감동 증상이 계속되는 경우라면 stimulant의 병용으로 상당한 효과를 기대해 볼 수 있다.[38]

뇌졸중 후 불안

1. 뇌졸중 후 불안의 발생 빈도 및 관련 임상 요인

Burvill 등[39](1995)이 시행한 지역사회 뇌졸중 환자 대상 연구에서 뇌졸중 후 4개월 째에 agoraphobia가 남자 9%, 여자 26%인 반면, GAD 유병율은 남자 2%, 여자 2%에 불과하여 뇌졸중 후 불안 장애의 대부분이 agoraphobia인 것으로 보고하였으나, 다른 연구자들은 뇌졸중 후 불안이 주로 범불안장애(generalized anxiety disorder : GAD)의 양상을 띄는 것으로 보고하였다. Castillo 등[9]은 309명의 병원 입원 급성기 뇌졸중 환자를 대상으로 한 연구를 통해 이들 중 78명(26.9%)가 modified DSM-III 진단기준에 따른 GAD에 해당하며, 40명(13.9%)는 GAD 진단기준을 만족시키지는 않지만, 불안 상태에 있는 것으로 보고하였다. Aström[10]은 3년에 걸친 추적연구를 통해 급성기 뇌졸중 환자의 28%가 modified DSM-III-R 기준에 따른 GAD에 해당하는 나타났으며, 이후 3개월, 1년, 2년, 3년 경과 후의 추적 평가 결과도 각각 31%, 24%, 25%, 19%로 급성기와 유의한 차이가 없어 지속적으로 높은 유병율을 보이는 것으로 보고하였다. 또한 그녀는 급성기에 GAD로 진단된 환자 가운데 23%만이 1년 후 회복되었으며, 이후에 회복된 사람은 매우 드물어 뇌졸중 후 GAD의 상당수가 만성적으로 지속되는 경향이 있다고 주장하였다. 아울러 뇌졸중과 같은 신체질환을 앓고 있는 환자에서 공황 증상은 급성기 실체질환으로 인한 증상과의 구분이 어려우며, 공포 증상, 특히 agoraphobia는 신체장애로 인한 독자적인 대처능력의 저하 및 재발에 대한 현실적인 두려움을 반영하고 있는 것이므로 자신의 연구에서는 agoraphobia를 불안 장애로 평가하지 않았다고 하였다.

무감동의 경우와 마찬가지로 뇌졸중 후 불안의 경우에도 우울증과 함께 나타나는 경우가 많다. Castillo 등[9]의 연구에서 GAD에 해당하였던 78명 중 53명은 우울증 증상도 함께 보이고 있어 우울증을 동반하지 않은 GAD 환자의 빈도는 11.1%였다. Aström[10]의 연구에서도 급성기에 GAD를 보였던 환자의 절반이 주요 우울증에도 해당하였으며, 우울증을 동반하지 않은 GAD만을 고려하였을 때의 유병율은 13%로 나타났다. 아울러, 불안의 존재는 우울증의 심각도를 더욱 높이는 경향이 있는 것으로 알려졌다.[40]

뇌졸중 후 불안과 관련된 인구학적 및 임상적 관련 요인에 대한 Maryland group의 연구에서 GAD는 이전 알콜 남용의 병력과 밀접한 관련이 있으며,[9][41] 남자에 비해 여자에서, 그리고 젊은 환자에서 상대적으로 그 빈도가 높은 것으로 나타났다.[40] 그러나 뇌졸중 후 불안과 성별 및 연령과의 관계는 다른 연구자들의 연구에서는 확인되지 않았다.[10][42]

뇌졸중 후 GAD에 대한 추적연구 결과 GAD의 존재는 뇌졸중 환자의 기능적 회복에 부정적인 영향을 주는 것으로 보인다. Aström[10]은 3년 추적연구를 통해 뇌졸중 직후를 제외한 3년 추적 전 기간에 걸쳐 GAD 동반 환자는 GAD가 없는 환자에 비해 일상생활동작의 저하가 유의하게 심했다고 보고했다. 이러한 결과는 뇌졸중 후 불안이 기능상실에 대한 급성기 반응을 넘어서는 것임을 시사한다. 또 Maryland group의 Shimoda와 Robinson[43]의 2년 추적 연구에서도 GAD와 우울증을 함께 동반하였던 환자군이 우울증만을 보였던 환자들에 비해 일상생활동작의 손상이 유의하게 심한 것으로 나타났다. 그러나, 뇌졸중 후 GAD 단독으로는 뇌졸중 환자의 기능 손상과의 관련성이 크지 않다는 보고들도 있으며,[9][42] 무감동의 경우와 마찬가지로 불안과 기능상실의 관계 역시 인과성 여부에 대해서는 결론이 나지 않은 상태이다. 현재까지 제시되고 있는 GAD와 뇌졸중 환자의 기능적 예후의 관계에 관한 가장 가능성이 높은 설명은 GAD의 동반이 우울증 단독의 경우보다 우울증의 심각도를 높이거나[40] 유병기간을 길게 하며,[44] 이러한 우울증에 대한 영향이 신체적 혹은 사회적 기능

에 부정적인 영향을 미친다는 것이다.[45]

2. 뇌졸중 후 불안의 신경생물학

Starkstein 등[41]은 98명의 뇌졸중 환자의 CT 촬영 결과를 비교한 연구에서 대조군에 비해 불안 및 우울 동반군은 피질 병변(특히, 좌측 전두엽)의 빈도가 유의하게 높았고, 우울증 동반군은 피질하 병변(특히, 좌측 기저핵)의 빈도가 높았으나, 불안 동반군은 대조군과 차이가 없었다고 보고하였다. Castillo 등[9]은 309명의 뇌졸중 환자에 대한 CT 결과 비교를 통해 불안 및 우울증 동반군은 좌반구 병변과 관련을 보인 반면, 불안 동반군은 우반구 병변과 유의한 관련이 있었다고 보고하였다. Aström[10] 역시 뇌졸중 환자 추적연구에서 뇌졸중 후 급성기에서 GAD는 우반구 병변과 유의한 관련이 있으며, 불안 및 우울증을 함께 동반한 경우는 좌반구 병변과 관련된다고 하여 Castillo 등의 연구 결과를 뒷받침하였다. 아울러 이 연구에서는 뇌졸중 후 3년이 경과한 시점에서 GAD는 피질 뿐만 아니라 피질하 뇌조직의 위축과 유의한 관련성이 있다는 사실이 확인되었는데, 이러한 결과는 뇌 위축이 뇌졸중 후 GAD의 만성적 경과에 기여할 가능성을 시사하는 것이다.

뇌졸중으로 인한 뇌 특정 부위 손상 또는 뇌 위축과 불안 사이의 이러한 관련성은 뇌졸중에 동반되어 나타나는 불안이 뇌졸중이라는 신체질환의 발병 또는 그로 인한 기능장애 상태에 대한 심리적인 반응만으로 설명될 수 없으며, 뇌 조직 손상으로 인한 병태생리적인 과정에 상당부분 기인한다는 설명을 뒷받침하는 것이다. 또한, 불안과 관련된 뇌 반구가 우울증 동반 여부에 따라 다르다는 사실은 두 현상의 발현과 관련된 병태생리적 과정 사이에 상호작용이 존재할 가능성을 시사하는 것으로 볼 수 있다.[9] Paul[46]은 우울증과 불안 둘 다 억제성 GABA 시스템과 흥분성 노르에프네프린 시스템 사이의 균형 변화에 의해 유발된다는 가설을 제시하였다. 즉, 과도한 각성(예를 들면, 뇌졸중으로 인한 스트레스 상태)은 GABA성 억제의 저하에 의해 매개되며, 이는 이차적으로 노르에프네프린의 활성을 증가시켜 임상적으로 불안이 나타나게 된다. 증가된 노르에프네프린의 분비는 결국 노르에프네프린 저장 상태의 고갈로 이어진다. 결국 노르에프네프린 시스템과 GABA 시스템 모두 기능 저하 상태에 놓이게 되어 불안과 우울이 함께 나타나게 된다는 설명이다.

3. 치 료

뇌졸중 후 GAD 및 기타 불안장애의 치료에 대한 체계적인 연구는 아직 없는 상태이다. 따라서, 여기서는 뇌졸중이 호발하는 노인 인구에서의 불안장애, 특히 GAD에 대한 치료를 중심으로 논하고자 한다.

벤조다이아제핀계 약물은 불안 장애의 치료를 위해 가장 흔하게 처방되어온 약물이다. 그러나, 간 약물대사능력의 저하와 같은 약동학적 변화를 고려하여 노인에서 벤조다이아제핀을 사용할 경우 젊은 성인에서보다 낮은 용량을 사용해야 한다. 또한, 가능하면 lorazepam, oxazepam, temazepam 등 상대적으로 반감기가 짧으며, 간에서 direct conjugation(phase II 대사)만을 통해 대사 되는 약물을 처방하는 것이 바람직하다. direct conjugation은 노화의 영향을 거의 받지 않는 대사 경로로 알려져 있다.[47] 이러한 약물들은 반감기가 긴 diazepam 등의 약물에 비해 덜 lipophilic하여 지방조직에 축적될 위험성도 낮다. 이 약물들을 제외한 대부분의 벤조다이아제핀들은 간에서 oxidative pathway(phase I 대사)를 거쳐 활성 대사물이 만들어지게 되는데, 이 활성 대사물들은 젊은 성인에 비해 노인에서 반감기가 현저히 증가되는 경향을 보인다. 그러나, lorazepam 등도 장기간 투여할 경우 노인에서는 축적의 위험성을 배제할 수 없으므로, 가능한 한 단기간, 길어도 6개월 이내의 기간 동안 제한적으로 사용하도록 해야 한다.

Buspirone은 축적이나 중단 시 금단증상의 위험이 없고,[48] 장기간 사용시에도 벤조다이아제핀과 같은 부작용이 나타나지 않으므로[49] 만성적인 불안 상태의 치료를 위해 장점이 있다. 노인 환자를 대상으로 한 연구 결과에서도 buspirone은 치료를 중단할 정도의 부작용이나 약물상호작용 없이 만성 불안 증상을 효과적으로 개선시키는 것으로 나타났다.[50] buspirone을 항불안효과는 서서히 나타나므로 효과가 나타나기 전에 4주까지는 기다려 봐야 한다. 따라서, 사용 초기에는 벤조다이아제핀을 함께 투여한 후 2~4주 뒤부터 서서히 줄여서 끊

도록 하는 것이 좋다.

SSRI 등의 항우울제 역시 GAD 치료에 상당한 효과가 있음이 밝혀지고 있다. International Consensus Group on Depression and Anxiety에서 발표한 GAD에 대한 consensus statement[51]는 현재까지 발표된 연구 결과들에 근거하여 SSRI, SNRI(venlafaxine), non-sedating TCA 등의 항우울제를 GAD 치료의 일차 선택약으로 제시하고 있다. 특히, 만성적인 경우나, 우울증이나 신체질환 등 다른 질환에 동반된 경우, 그리고 자살의 위험성이 높은 경우에는 SSRI나 SNRI의 사용을 권고하였다. 이러한 권고에 비추어 볼 때, 뇌졸중 환자, 특히 노인 뇌졸중 환자에서 동반되어 지속적으로 나타나는 불안의 치료에서도 SSRI나 SNRI를 사용하는 것이 바람직할 것으로 보인다.

약물치료가 노년기 GAD의 일차선택 치료로 사용되는 경우가 대부분이지만, 약물 부작용이나 신체 질환 치료 약물과의 상호작용, 혹은 약물 순응도가 문제인 경우 노인 환자에서도 인지행동치료(Cognitive Behavioral Therapy : CBT)가 시도되기도 한다. 그러나, 현재까지 노인 GAD 환자를 대상으로 CBT의 효과를 평가한 체계적인 연구는 매우 드물다. Stanley 등[52]은 노인 GAD 환자를 대상으로 CBT와 지지적 정신치료의 효과를 비교하는 연구를 시행한 바 있는데, 이 연구에서는 두가지 방법 모두 불안 및 우울 증세를 호전시키는 것으로 나타났다.

결 론

결론적으로 무감동 및 불안은 뇌졸중 후에 매우 높은 빈도로 발생하는 신경정신과적 증상이다. 이들은 뇌졸중으로 인한 뇌 조직의 손상과 밀접한 관련을 가지는 것으로 보이며, 뇌졸중 환자의 기능적 회복에 부정적인 영향을 미칠 가능성이 높다. 따라서, 이들 증상에 대해서는 약물치료를 중심으로 한 적극적인 치료가 요망된다.

중심 단어 : 뇌졸중 · 무감동 · 불안 · 발생빈도 임상 및 신경생물학적 관련요인 · 치료.

REFERENCES

1) Hachinski V, Norris JW. The Acute Stroke. Philadelphia, PA, FA Davis, 1985.
2) Kraepelin E. Manic Depressive Insanity and Paranoia. Edinburgh, Livingstone, 1921.
3) Parikh RM, Robinson RG, Lipsey JR, Starkstein SE, Fedoroff JP, Price TR. The impact of post-stroke depression on recovery in activities of daily living over a two-year follow-up. Arch Neurol 1990;47:785-9.
4) Marin RS. Apathy: a neuropsychiatric syndrome. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1991;3:243-54.
5) Levy ML, Cummings JL, Fairbanks LA, Masterman D, Miller BL, Craig AH, Paulsen JS, Litvan I. Apathy is not depression. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1988;10:314-9.
6) Marin RS, Fogel BS, Hawkins J, Duffy J, Krupp B. Apathy: a treatbable syndorme. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1995;7:23-30.
7) Starkstein SE, Fedoroff JPO, Price TR, Leiguarda R, Robinson RG. Apathy following cerebrovascular lesions. Stroke 1993;24:1625-30.
8) Burvill PW, Johnson GA, Jamrozik KD, Anderson CS, Stewart-Wynne EG, Chakera TMH. Anxiety disorders after stroke: Results from the Perth community stroke study. Br J Psychiatry 1995;166:328-32.
9) Castillo CS, Starkstein SE, Fedoroff JP, Price TR, Robinson RG. Generalized anxiety disorder after stroke. J Nerv Ment Dis 1993;181:100-6.
10) Aström M. Generalized anxiety disorder in stroke patients. A 3-year longitudinal study. Stroke 1996;27:270-5.
11) Marin RS, Biedrzycki RC, Firinciogullari S. Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. Psychiatr Res 1991;38:143-62.
12) Burns A, Folstein S, Brandt J, Folstein M. Clinical assessment of irritability, aggression, and apathy in Huntington and Alzheimer's disease. J Nerv Ment Dis 1990;178:20-6.
13) Adams RD, Victor M. Principles of Neurology. 4th ed. New York, McGraw-Hill Book Co., 1991.
14) Okada K, Kobayashi S, Yamagata S, Takhashi K, Yamaguchi S. Poststroke apathy and regional cerebral blood flow. Stroke 1997;28(12):2437-41.
15) Robinson RG & Benson F. Depression in aphasic patients: Frequency, severity, and clinical pathological correlations. Brain Lang 1981;14:282-91.
16) Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. 'Mini-Mental State': a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res 1975;12:189-98.
17) Helgason C, Wilbur A, Weiss A, Redmond KJ, Kingsbury NA. Acute pseudobulbar mutism due to discrete capsular infarction in the territory of the anterior choroidal artery. Brain 1988;111:507-19.
18) Bechara A, van der Kooy D. The tegmental pedunculopontine nucleus: a brain-stem output of the limbic system critical for the

conditoned place preferences produced by morphine and amphetamine. J Neurosci 1989;9:3400-9.
19) Yamanaka K, Fukuyama H, Kimura J. Capsular genu infarction: Report of two cases. J Neurol Sci 1996;143:181-4.
20) Pantoni L, Basile AM, Romanelli M, Piccini C, Sarti C, Nencini P, Inzitari D. Abulia and cognitive impairment in two patients with capsular genu infarct. Acta Neurol Scand 2001;104:185-90.
21) Katz DI, Alexander MP, Mandell AM. Dementia following strokes in the mesencephalon and diencephalon. Arch Neurol 1987; 44:1127-33.
22) Damasio AR, Van Hoesen GW. Emotional disturbances associated with focal lesions of the limbic frontal lobe, In: Neuropsychology of Human Emotion. Ed by Heilman KM, Staz P, New York, Guilford Press, 1983:85-110.
23) Babinski J. Conttribution à l'éude des troubles mentaux dans l'hémiplégie organique cérébrale (anosognosie). Rev Neurol (paris) 1914;27:845-8.
24) Gainotti G. Emotional behavior and hemispheric side of lesion. Cortex 1972;8:41-55.
25) Marsden CD, Parkes JD. Success and problems of long-term levodopa therapy in Parkinson's disease. Lancet 1977;1:345-9.
26) Caine E, Hunt R, Weingartner H, Ebert MH. Huntington's dementia: clinical and neuropsychological features. Arch Gen Psychiatry 1978;35:377-84.
27) Albert M, Feldman R, Willis A. The "subcortical dementia" of progressive supranuclear palsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1974;37:121-30.
28) Talland GA. Deranged Memory. New York, Academic Press, 1965.
29) Lily R, Cummings JL, Benson DF, *et al*. The human Kluver-Bucy snydrome. 1983;33:1141-5.
30) Kluver H, Bucy PC. Preliminary analysis of functions of the temporal lobes in monkeys. Arch Neurol Psychiatry 1939;42: 979-1000.
31) Marin RS. Differential diagnosis and classification of apathy. Am J Psychiatry 1990;147:22-30.
32) Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and human behavior. Arch Neurol 1993;50:873-80.
33) Heilman KM, Valenstein E, Watson RT. The neglect syndrome. In: Handbook of clinical neurology, vol 1. Eds by Frederiks JAM. New York, Elsevier, 1985:153-83.
34) Watanabe MD, Martin EM, DeLeon OA, Gaviria M, Pavel DG, Trepashko DW. Successful methylphenidate treatment of apathy after subcortical infarcts. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1995; 7:502-4.
35) Catsman-Berrevoets CE, Harskamp FV. Compulsive pre-sleep behavior and apathy due to bilateral thalamic stroke: response to bromocriptine. Neurology 1988;38:647-9.
36) Hoehn-Saric R, Lipsey JR, McLeod DR. Apahty and indifference in patients on fluvoxamine and fluoxetine. J Clin Psychopharmacol 1990;10:343-5.
37) Gelenberg A. Apathy and new antidepressants. Biological Therapies in Psychiatry Newsletter 1991;14:925.
38) Chiarello RJ, Cole JO. The use of psychostimulants in general psychiatry. Arch Gen Psychiatry 1987;44:285-95.
39) Burvill PW, Johnson KD, Anderson CS, Stewart-Wynne EG, Chakear TMH. Anxiety disorders after stroke: results from the Perth community stroke study. Br J Psychiatry 1995;166:328-32.
40) Schultz SK, Castillo CS, Kosier JT, Robinson RG. Generalized anxiety and depression: assessment over 2 years after stroke. Am J Psychiatry 1997;5:229-37.
41) Starkstein SE, Cohen BS, Fedoroff P, Parikh RM, Price TR, Robinson RG. Relationship between anxiety disorders and depressive disorders in patients with cerebrovascular injury. Arch Gen Psychiatry 1990;47:246-51.
42) Dennis M, O'Rourke S, Lewis S, Sharpe M, Warlow C. Emotional outcomes after stroke: factors associated with poor outcome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000;68:47-52.
43) Shimoda K, Robinson R. Effect of anxiety disorder on impairment and recovery from stroke. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1998;10:34-40.
44) Downing RW, Rickels K. Mixed anxiety-depression: Fact or myth? Arch Gen Psychiatry 1974;30:312-7.
45) Chemerinski E, Robinson RG. The neuropsychiatry of stroke. Psychosomatics 2000;41(1):5-14.
46) Paul SM. Anxiety and depression: A common neurobiological substrate? J Clin Psychiatry 1988;49(Suppl 10):13-6.
47) Moran MG, thompson TL II, Nies AS. Sleep disorders in the elderly. Am J Psychiatry 1988;145(11):1369-78.
48) Rickels K, Schweizer EE, Csanalosi I, Case WG, Chung H. Long-term teatment of anxiety and risk of withdrawal: prospcective comparison of clorazepate and buspirone. Arch Gen Psychiatry. 1988;45:444-50.
49) Smiley A, Moskowitz H. Effects of long-term administration of buspirone and diazepam on driver steering control. Am J Med 1986;80(3b):22-9.
50) Napoliello MJ. An interim multicenter report on 677 anxious geriatric outpatients treated with buspirone. Br J Clin Practice 1986;40:71-7.
51) Ballenger JC, Davidson JRT, Lecrubier Y, Nutt DJ, Borkovec TD, Rickels K, Stein DJ, Wittchen HU. Consensus statement on generalized anxiety disorder from the international consensus group on depression and anxiety. J Clin Psychiatry 2001;62(suppl 11):53-8.
52) Stanley MA, Beck JG, Glassco JD. Treatment of generalized anxiety in older adults: a preliminary comparison of cognitive-behavioral and supportive approaches. Behavioral Therapy 1996; 27(4):565-81.