

## 뇌졸중 후 우울증

연세대학교 의과대학 정신과학교실

김 세 주 · 김 찬 형

### Post-Stroke Depression

Se Joo Kim, MD and Chan-Hyung Kim, MD

Department of Psychiatry, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

#### ABSTRACT

Poststroke depression (PSD) is a common psychiatric complication of stroke. But, it is often underrecognized and untreated. Numerous studies show that untreated PSD impedes the rehabilitation and recovery process, jeopardizes quality of life, and increases mortality. The diagnosis can be difficult due to deficits of stroke such as impaired self reporting and cognition, poor insight and dysphasia. We reviewed the articles of the several aspects of PSD, including the prevalence, putative etiologies, and currently available biological treatments. Although the prevalence of PSD varies according to various studies, most of them showed that substantial portion of stroke patients suffered from significant depressive symptoms. The pathophysiology of PSD is not entirely elucidated and might involve several mechanisms, direct consequences of brain lesions, especially in certain localizations, neurotransmitter mechanism or psychological reaction to a life event responsible for stress and handicap. Antidepressant drugs improve depressive symptoms and functional recovery. Therefore, early detection and appropriate treatment of PSD are very important to all stroke patients. (*J of Kor Soc for Dep and Bip Disorders 2005;3:81-7*)

**KEY WORDS** : Poststroke depression · Prevalence · Pathophysiology · Treatment.

#### 서 론

뇌졸중은 비교적 흔한 신체 질환 중 하나이며 매년 많은 수의 환자들이 뇌졸중으로 인한 장애를 겪고 있다. 최근 수십년 간 조기 진단과 치료 방법의 발달로 인해 뇌졸중으로 인한 사망률은 점점 줄어드는 추세이다.<sup>1)</sup> 뇌졸중은 개인의 삶에 중요한 변화를 가져 온다. 뇌졸중 환자는 건강, 직업, 사회적 역할, 그리고 독립성의 상실로 인해 고통 받기 쉽다. 뇌졸중 후에 우울 증상은 매우 흔한 정신과적 후유증이다.<sup>2)</sup> 뇌졸중 환자에게 나타나는 우울 증상은 직접적으로 뇌졸중 환자들의 삶의 질을 저하시킨다.<sup>3)</sup> 또한 재활과 회복을 방해하여, 다른 질병으로의 이환을 높이고 결과적으로 사망률을 높일 수 있다.<sup>4)</sup> 뇌졸중 후 우울증에 대한 연구는 점점 더 증가하는 뇌졸중 후 생존자에게 도움을 줄 수 있을 뿐만 아니라 우울증의 병태생리를 이해하는 중요한 기회를 제공한다. 따라서 본 논문에서는 기존에 발표된 연구들을 중심으로 뇌

졸중 후 우울증의 유병률, 병태생리, 경과 및 치료 등의 주제에 대해 고찰해 보고자 한다.

#### 뇌졸중 후 우울증의 유병률

현재까지 보고된 뇌졸중 후 우울증(Post-Stroke Depression, PSD)의 유병률은 25~79%로 여전히 논란이 많다.<sup>5)</sup> 이렇게 다양한 결과를 보이는 원인 중 일부는 PSD 연구에 있어 부딪히는 다음의 몇 가지 방법적인 어려움들에 기인한다. 첫째, 일반적으로 널리 사용되는 표준화된 우울증 평가 척도(standard depression rating scale)를 뇌졸중 환자들에게 적용하는 데 있어 뇌졸중으로 인한 신경학적 증상과 비특이적(non-specific) 스트레스가 혼동을 초래할 가능성이 높다.<sup>6)</sup> 따라서 평가 척도에서 높은 점수를 보이는 것은 환자의 주관적인 고통의 정도를 알려주는 좋은 정보이지만 반드시 정신과적으로 우울증이라는 진단에 해당된다는 것을 의미하는 것은 아니다. 우울증을 진단하는 데에 있어 필요한 신체증상들(에너지 저하, 체중 저하, 식욕 부진, 불면, 집중력 저하, 정신운동 변화, 피곤)은 뇌졸중에 뒤따르는 신체 증상일 가능성도 있다. 일반적으로 널리 사용하는 Hamilton

교신저자 : 김찬형, 135-720 서울 강남구 도곡동 146-92

연세대학교 의과대학 정신과학교실

전화 : (02) 3497-3340 · 전송 : (02) 3462-4304

E-mail : spr88@yumc.yonsei.ac.kr

Depression Rating Scale (HDRS), Montgomery/Asberg Depression Rating Scale (MADRS) 등 여러 평가도구들의 민감도(sensitivity)는 우수하나 특이도(specificity)는 비교적 낮은 것으로 알려져 있다.<sup>6)</sup> 둘째, 우울증상과 혼동될 가능성이 많은 감정적 불안정성(emotional lability) 등 다른 정신과적 공존병리를 평가하지 못하는 경우가 많다. 셋째, 뇌졸중 후 발생하는 실어증, 인지 저하 등으로 인해 또한 인식의 부족으로 인해 뇌졸중 환자들은 자신의 기분 변화에 대해 자세히 기술하지 못하는 경우가 흔하다.<sup>7)</sup> 우울 증상을 평가하는 데에 어려움이 있기 때문에 많은 연구들이 실어증이 있는 환자들을 대상에서 제외한다. 그러나 급성기에 실어증을 보이는 환자들은 약 30%에 이른다.<sup>7)</sup> 최근 몇몇의 연구들은 유창하지 않은 실어증(non-fluent aphasia) 뇌졸중 환자에서 우울 증상이 높게 관찰됨을 보고하였다. 한편 Herrmann 등은 실어증 자체가 우울증을 유발하는 것이 아니라 실어증을 유발하는 뇌 병변의 해부학적 위치가 우울증과 관련이 있기 때문에 유병률이 높게 관찰됨을 제기하였다.<sup>8)</sup> 그러나 대부분의 연구들은 좌반구 후측 손상으로 인해 심한 언어 이해의 장애를 가진 환자들의 상당수를 제외하고 있으며<sup>7)</sup> 이런 점이 뒤에 언급할 PSD와 반구 전측(anterior hemisphere)과의 연관성에 영향을 주었을 가능성이 있다. 따라서 PSD의 진단은 특별한 평가도구를 통해 얻는 결과와 임상적 면담, 행동의 관찰, 그리고 가족들과의 면담으로부터 얻는 정보를 모두 통합한 다차원적 접근을 통해 이루어져야 한다.<sup>5)</sup>

PSD의 유병률 연구에 영향을 미치는 중요한 변수들 중 하나는 환자들의 출처(source), 즉 '어디에 있는 환자들을 대상으로 하였는가'와 뇌졸중 발생과 우울증 평가 시점 사이에 경과된 시간(elapsed time), 즉 '얼마나 지나서 평가를 하였는가'에 대한 사항이다. 따라서 뇌졸중 후 우울증에 대한 연구 결과를 해석할 때 위의 사항들을 먼저 고려하여야 한다. Whyte와 Mulsant는<sup>9)</sup> 위의 제한점들을 고려한 14개의 연구의 결과를 뇌졸중 발생 후 경과 시점에 따라 종합한 후 몇 가지 흥미로운 결과를 보고하였다. 첫째, 환자의 출처에 따라 유병률이 차이가 난다. 비록 지역사회에 거주하는 뇌졸중 환자들의 우울증 유병률이 정상 대조군에 비해 유의미하게 높았지만,<sup>10)</sup> 입원 중인 환자나 재활 센터, 외래 등 병원에 있는 뇌졸중 환자에게 비교해서는 PSD의 유병률이 낮은 경향을 보였다. 이런 결과는 병원이나 재활 센터에 있는 뇌졸중 환자들이 상대적으로 심한 신체적 장애(disability)를 가지고 있는 것과 관련이 있을 것으로 추측되었다. 이는 모든 연구에서 동일한 결과를 보이는 것은 아니지만, 우울증과 신체적 장애가 서로 상호적인(reciprocal) 관계를 가지고 있다는 소견들<sup>11)12)</sup>과 일치하는 결과이다. 둘째, PSD의 유병률은 뇌졸중 후 경과 시간에 따라 분명한 차이를 보

인다. 뇌졸중 후 3~6개월 시점에서 가장 높은 유병율을 보이며 이후로 감소한다. 그러나 1~3년이 지난 후에도 유병율을 상당히 높게 유지되는 경향을 보인다.

## PSD의 병태생리

어떤 원인이 PSD를 유발하는지에 대해서는 아직 명확히 밝혀진 바가 없다. 일부의 연구자들은 뇌경색이 기분을 조절하는 신경 회로에 직접적인 영향을 주어서 PSD가 발생한다는 생물학적 원인을 주장한다.<sup>13)14)</sup> 반면 다른 연구자들은 뇌졸중과 연관된 사회적 및 심리적 스트레스가 우울증의 주된 원인이라고 주장한다.<sup>15)16)</sup> 신체적 질환과 정신적 질환은 속성상 서로 분리해서 생각할 수 없음을 고려해 볼 때 이런 양극단적인 주장은 합리적이라 할 수 없지만<sup>17)</sup> 이해를 돕기 위해 각각을 분리해서 살펴 보고자 한다.

### PSD의 생물학적 모델

PSD의 생물학적 모델은 Folstein 등에 의해 처음 제기되었다.<sup>18)</sup> 이들은 비슷한 신체적 장애를 가진 정형외과 환자들에서보다 뇌졸중 환자들에게서 우울 증상이 더 흔하게 관찰됨을 보고하였고 뇌 병변 자체가 기분에 영향을 줌을 주장하였다. 그 후 Robinson 등<sup>13)</sup>과 몇몇의 연구자들<sup>14)19)</sup>은 특정한 뇌 병변-예를 들면 좌측 앞쪽(anterior)과 좌측 기저절 병변 그리고 전두부 극단(frontal pole)과 가까운 부위-이 PSD의 발생과 관련이 있다고 보고하였다. Robinson<sup>20)</sup>은 좌측 전두부에 병변을 가진 환자들의 약 70%에서 우울증이 관찰된다고 보고하였다. 또한 병변의 위치가 우울증상 변이(variance)의 50%를 설명해 주는 반면 인지 기능의 저하, 신체적 기능 저하, 사회적 지지의 정도, 나이 등은 불과 15% 정도만을 설명해 준다고 하였다. 생물학적 모델을 지지하는 또 하나의 예는 질병에 대한 실인증(anosognosia) 환자들에게서 PSD이 높게 관찰된다는 것이다.<sup>21)22)</sup> 이 환자들은 자신이 장애가 있다는 사실은 인지하지 못하므로 뇌졸중에 대한 심리적 반응을 경험할 수 없다. 이와 비슷하게 무증상 뇌경색(silent infarction)을 가진 경우 후기 발병 우울증과 관련이 높다.<sup>23)</sup> 이런 소견들은 환자들이 인식하지 못하는 뇌 병변이 심리적 기전과 무관하게 우울 증상을 유발함을 의미하는 것이다.

Robinson 및 Starkstein 등은 locus ceruleus에서 기시하여 전두엽으로 projection되고 다시 뇌 후측으로 projection되는 cortical noradrenergic pathway의 단절이 전측 병변과 우울 증상의 심각도와의 연관성을 설명해 줄 것이라 추측하였다.<sup>24)</sup> 또한 전측 급성 뇌졸중 병변이 외측 전측 변연 회로(lateral ventral limbic circuit)와 전두엽과 측두

엽의 세로토닌 기능에 손상을 가져오는 것도 PSD의 발생 기전일 가능성을 제시하였다.<sup>24)</sup> Raradiso와 Robinson은 뇌졸중 후 경 우울증 환자들은 좌반구 후측 부위(posterior portion)의 병변과 관련이 있다고 보고하였으며 경 우울증과 주요 우울증의 발생 기전이 서로 다름을 주장하였다. 이들은 전두엽의 전측과 미상핵은 기분의 tone에 직접적으로 영향을 미치는 반면 후측 병변은 기분과의 관계(association)를 변화시킬 가능성을 제기하였다. 측두-두정-후두 연합(temporal-parietal-occipital junction)은 감정의 평가(emotional appraisal)에 필요한 multimodal sensory information을 처리하는 곳이다. 따라서 경 우울증은 의미 있는 감정적 상태(meaningful representations of emotional state)를 형성하거나 감정적으로 부하 된 사건들을 회상하는 것을 방해하는 후측 연합 피질(association cortex)의 손상에 기인할 가능성이 있다고 하였다.<sup>25)</sup>

한편 Beblo 등<sup>26)</sup>은 주요 우울증(major depression) 및 경 우울증(minor depression)을 보이는 환자들이 가진 병변 중 가장 많이 접치는 부위가 caudate nucleus, putamen 뒤쪽 부위, 그리고 deep white matter 등의 피질하 구조임을 보고하였으며 이를 근거로 급성기 후 PSD의 병태생리에는 cortico-thalamo-cortical loop를 조절하는 striato-pallido-thalamic-cortical projection의 기능 이상이 관여할 가능성을 제기하였다.

PSD의 생화학적 원인에 대한 연구는 거의 없다. Robinson 등<sup>27)</sup>은 뇌졸중 실험 동물에서 catecholamine의 변화를 관찰하였고, Bryer 등<sup>28)</sup>은 PSD 환자의 뇌척수액에서 5-HIAA의 농도가 떨어져 있음을 관찰하였고 PSD의 발생에 있어 세로토닌 가설을 제기하였다.

#### PSD의 심리적 모델

PSD의 심리적 모델을 주장하는 근거는 다음과 같다. 첫째, 뇌졸중이 다른 신체 질환에 비해 절대적으로 우울증에 취약한 것은 아니라는 연구 결과가 있다. PSD의 생물학적 기전을 지지해 주는 몇몇 증거들은 일관되게 재연되지(replicate) 않는다. Liberman 등은 생물학적 모델의 시초가 된 Folstein 등의 연구와는 달리 비슷한 기능장애를 보이는 대퇴골 골절 환자와 뇌졸중 환자들 사이에 우울증상의 차이가 없었다고 보고하였다.<sup>29)</sup> Burvill 등도 다른 신체 질환을 가지고 있는 환자들과 우울 증상의 유병률에 차이가 없다고 보고하였다.<sup>30)</sup> 둘째, 특정한 병변 위치와 PSD와의 연관성이 항상 일정한 양상을 보이지 않는다. 최근 Carson 등은 많은 연구들을 meta-analysis 해 보았을 때 PSD와 좌측 전측 부위 또는 좌반구와의 연관성을 발견하지 못하였고, 이런 결과는 자료를 질(quality), 주요 우울증의 진단, 뇌졸중 발병

후 경과 시간, 대상의 출처, 그리고 실어증의 유무 등에 따라 층화(stratification)하였을 때에도 마찬가지로 보고하였다.<sup>31)</sup> 셋째, PSD의 위험 인자로 밝혀진 몇몇 요인들은 기능적 우울증에서도 역시 위험 인자로 작용한다.<sup>32)</sup> 모든 연구에서 일관된 결과를 보이는 것은 아니지만, PSD와 기능적 우울증 모두에 있어 장애의 심각도는 가장 확실하고 일관적인 위험 인자 중 하나로 여겨진다.<sup>9)</sup> 뇌졸중 이전에 존재하는 중요한 생활사(major life event)도 또한 PSD의 분명한 위험 인자이다.<sup>33)</sup> 그 외에도 여러 연구들이 뇌졸중 이전의 정신과적 과거력을 PSD의 위험 인자로 보고하였다.<sup>34)35)</sup>

또한 House 등<sup>16)</sup>은 만약 뇌졸중이 직접적으로 PSD를 유발한다면 증상 양상이나 치료 반응이 기능적 우울증(functional depression)과 달라야 하나 실제로는 그렇지 않다고 주장하였다. 그의 근거는 다음과 같다. 첫째, PSD의 임상 양상은 다른 신체적 질환에서 보이는 우울 증상과 다르지 않고, 뇌졸중 후 첫 12~18개월 동안에서는 일반인들에 비해 2배 가량 주요 우울증의 유병률이 높으나 그 후로는 새로 뇌졸중이 발병하지만 않는다면 일반인들과 비슷한 수준으로 낮아진다고 하였다. 또한 우울 증상이 뇌졸중 후에 나타나는 유일한 정서적 후유증이 아니라 불안, 이자극성(irritability), 무감동, 감정주의(emotionalism) 등도 함께 나타난다. 둘째, PSD의 원인은 여러 요인이 작용할 가능성이 높다. 병변의 위치가 하나의 요인일 수 있으나 일치된 결과를 보이지 않고 있으며, 상실에 대한 반응과 사회적 기능, 대인 관계의 변화와 같은 심리사회적 요인들 또한 중요할 것이다. 셋째, 약물 반응에 대한 무작위 통제 연구 결과들을 살펴 보면 PSD가 다른 우울증과 구별된다는 증거를 보여주지 못하고 있다.

#### PSD의 통합 모델

뇌졸중 후에 발생하는 우울증의 기전으로 순전히 생물학적 모델만을 또는 순전히 심리적 모델만을 지지해 주거나 배격할 수 있는 분명한 증거는 아직 없다. 어떤 특정한 뇌졸중 환자는 순전히 생물학적 원인에 의해 우울증이 생길 수도 있고, 어떤 환자는 심리사회적 원인에 의해 생길 수도 있으나 대부분의 PSD는 다요인적인(multifactorial) 원인에 의해 발생하는 것으로 보인다.<sup>9)</sup> 현재까지의 여러 결과들은 보면 특정한 병변의 위치가 작지만 PSD에 어떤 역할을 하고 있는 것 같다. 또한 모든 연구에서 동일한 결과를 보이는 것은 아니지만 신체적 장애의 정도도 강력한 위험 인자로 작용한다고 알려져 있다.<sup>11)</sup> 그 외에도 기분 장애의 가족력<sup>36)</sup>이나 개인력, 독신(living alone)과 같은 사회적 스트레스, 이전 뇌졸중의 과거력,<sup>37)</sup> 높은 학력,<sup>38)</sup> 뇌졸중 직전에 있었던 생활사(life events),<sup>33)</sup> 여성<sup>34)</sup> 등의 요인도 PSD의 발생을 높이는 것으로 보고되고 있다. PSD의 예측 인자로

**Table 1.** Hypothetical mechanisms linking risk factors and post stroke depression

Domain	Hypothetical mechanism	Risk factors
Biological	Disruption of neural circuits/neuro-chemicals involved in regulation of mood	Stroke in left anterior hemisphere Basal ganglia stroke
	Genetic vulnerability	Time since stroke History of major depression Family history of depression
Psychosocial	Marker for poor coping skills	History of major depression Neurotic personality style
	Overwhelmed coping skills	Disability
		Cognitive impairment/aphasia
		Life events
		Poor social supports
	Time since stroke	

Whyte EM, Mulsant BH. Post stroke depression: epidemiology, pathophysiology, and biological treatment *Biol Psychiatry* 2002;52: 253-264

시간적 경과에 따라 변화한다. 급성기에는 좌측 앞쪽 부위의 병변으로 인한 언어 장애의 존재 여부와 독신 여부가 예측 인자가 된다. 3개월 뒤에는 ADL 상의 의존의 정도(dependence)가 중요해 진다. 또한 2~3년 뒤에는 사회적 접촉이 거의 없이 사는 것(having few social contact)이 PSD 발생의 중요한 요인이 된다.<sup>39)</sup> Robinson 등<sup>20)</sup>도 초기 발병 PSD은 ADL 상 의존의 정도가 심한 경우와, 후기 발병 PSD은 사회적 기능에 적절하게 참여하지 못하는 것과 관련이 있다고 주장하였다.

이런 결과들을 종합하면 생물학적 요인과 생활사와 사회적 지지 등 심리사회적 요인들이 인지 기능과 신체적 후유증의 정도 등과 함께 작용하여 PSD의 위험 인자로 작용한다고 할 수 있다.<sup>7)</sup> Table 1에 생물학적 모델과 심리적 모델에 맞추어 PSD의 위험 인자들을 기술하였다(Table 1).

### PSD과 병변의 위치

PSD와 병변의 위치와의 관계는 아마도 뇌졸중 후 기분 장애에 대한 연구들 중에서 가장 논란이 많은 영역일 것이다. 비록 PSD의 생물학적 모델과 심리적 모델에서 일부 언급하였지만 현재 많은 관심의 초점이 되고 있으므로 구별하여 좀 더 자세한 내용을 다루어 보려 한다. 1975년 Robinson 등<sup>27)</sup>이 rat에서 유발시킨 뇌 경색 병변과 뇌 catecholamine 농도 그리고 활동도의 변화에 대한 보고를 한 이래 이 영역에 대한 많은 연구들이 진행되었고 주로 좌반구 병변과 PSD와의 관련성을 보고하였다.<sup>40)41)</sup> 특히 Robinson 등<sup>42)</sup>과 다른 몇몇의 연구자들<sup>8)43)</sup>은 우울 증상의 심각도가 뇌병변이 좌측 전두부 극단과 얼마나 가까운가와 유의미한 관련이 있다고 주장하였다. 반면 일부 연구들은 PSD와 우반구와의 관련성을 제기하였다.<sup>18)44)</sup> 또한 다른 연구자들은 대뇌반구의 편측성과 PSD 빈도와와의 관련성을 발견하지 못

하였다.<sup>2)15)</sup> Carson 등<sup>31)</sup>은 MEDLINE, BIDS, ISI, 그리고 PsychLit database로부터 1966년부터 1999년까지 발표된 143편의 논문을 추출하였고 그 중 적당한 35편을 선정하여 meta-analysis한 결과를 보고하였다. Robinson 등의 가정과는 달리 PSD의 우반구 병변에 대한 좌반구 병변의 상대적 위험도는 0.95(95% CI 0.83~1.10)이었다. 또한 좋은 수준의 논문만 포함시키거나 주요 우울증만 포함시켰을 때에도 그 결과는 달라지지 않았다고 하였다. 가장 최근에는 Bhogal 등<sup>45)</sup>이 26개의 논문을 meta-analysis하였고 다음과 같은 흥미 있는 소견을 발견하였다. 첫째, 환자들의 출처에 따라 병변과 PSD와의 관련성이 다르게 나타났다. 즉, 좌반구 병변이 병원에 입원 중인 환자들에게서 PSD의 발생에 기여하였고(OR, 1.36 ; 95% CI, 1.05~1.76) 우반구 병변은 지역사회에 있는 환자들의 PSD와 관련이 있었다(OR, 0.60 ; 95% CI, 0.39~0.92). 둘째, 뇌졸중 후 경과 시간에 따라 병변과 PSD와의 관련성이 다르게 나타났다. 뇌졸중 발생 후 28일 이내에 조사한 경우 좌반구 병변과 PSD가 유의미한 연관성을 보였다(OR, 2.14 ; 95% CI, 1.50~3.04). 그러나 1~4개월 사이에 조사한 경우부터 PSD는 우반구 병변과 상관이 있는 경향을 보이기 시작하였다(OR, 0.93 ; 95% CI, 0.66~1.32). 6개월 시점에 조사한 경우에는 유의미하게 우반구과 연관성을 보였다(OR, 0.53 ; 95% CI, 0.30~0.93). 이와 관련하여 Shimoda와 Robinson은 뇌졸중 급성기에는 병변의 위치에 따른 생체 아민(biogenic amine)의 비대칭적 감소나 세로토닌 수용체의 변화에 의해 우울 증상이 발생하고 만성기에는 우반구 병변과 관련된 사회적 위축이나 시각적 지각 장애(visual perceptual disorder)와 같은 손상(impairment)이 우울 증상이 원인이 될 것이라고 제시하였다.<sup>46)</sup> 그러나 Bhogal 등은 이들 연구는 매우 다양한 진단 기준, 대상의 출처, 뇌졸중 후 경과 시간, 기능 장애의 정도로 구성된 제한점을 가지고 있다고 하였다.<sup>45)</sup>

이상을 종합해 볼 때, 뇌졸중 병변 위치와 우울증과의 관련성은 아직 명확한 결론을 내기 어려우며 이를 위해서는 위에 제시한 제한점들을 고려하여 많은 환자들을 대상으로 한 연구가 앞으로 활발하게 이루어져야 할 것으로 생각된다.

## PSD와 뇌졸중의 회복

많은 연구들이 PSD의 심각도와 일상 생활 활동도(activities of daily living, ADL) 손상의 심각도와의 관련성을 보고하였다.<sup>47)48)</sup> 또한 많은 연구들이 PSD가 뇌졸중의 기능적 회복을 방해함을 보고하였다.<sup>49)</sup> Parikh 등은 63명의 뇌졸중 환자들을 추적조사 한 연구에서 입원 기간 중 우울 증상의 심각도가 2년 뒤 ADL에 독립적으로 영향을 미치며 양성(positive) 상관관계를 보인다고 보고하였다.<sup>50)</sup> 이런 결과를 볼 때 PSD를 조기에 발견하고 조기에 치료하는 것이 기능적 회복과 자율성(autonomy)의 획득에 도움이 된다고 할 수 있다.<sup>50)</sup> 그러나 흥미롭게도 입원 기간 중의 ADL 정도는 2년 뒤 우울 증상의 정도와 아무런 상관성을 보이지 않았다.<sup>51)</sup> 비록 일부 연구들은 PSD와 기능적 회복과의 관련성을 발견하지 못하였지만, 대부분의 연구들은 우울증으로 인한 동기(motivation) 저하, 활력(energy) 저하, 순응도(compliance) 감소, 그리고 재활 치료에 대한 저하 등으로 인해 PSD가 기능적 회복에 부정적 영향을 미친다는 것에 동의하고 있다.<sup>38)52)</sup>

사망률은 분명히 PSD의 진행과 관련하여 고려해야 할 가장 중요한 결과(outcome) 중 하나이다. Morris 등<sup>53)</sup>은 103명의 급성 뇌졸중 환자들을 10년간 추적 조사하여 사망률과 PSD와의 관련성을 조사하였다. 입원 기간 중 우울증이 없었던 환자들의 10년 뒤 사망률을 41%인데 비해 major PSD 및 minor PSD를 가지고 있었던 환자의 사망률은 각각 71%, 70%로 PSD를 가지고 있는 경우에 사망의 상대적 위험이 3.4배나 높았다(95% CI, 1.4~8.4). House 등<sup>54)</sup>도 뇌졸중 발병 1개월 후에 PSD가 존재하는 경우 12개월 및 24개월 뒤의 사망률이 높아짐을 보고하였다. 사망률이 높아지는 이유를 정확히 알기는 어려우나 Bosworth 등<sup>55)</sup>이 보고한 대로 우울한 뇌졸중 환자들이 자신의 건강 상태에 대한 가치(value)를 비우울 뇌졸중 환자에게 비해 상대적으로 낮게 평가하는 것과 관련이 있을 수 있다. 따라서 Post 등<sup>56)</sup>은 뇌졸중 후 건강 상태를 기술하는 데에 있어 우울 증상을 반드시 포함시켜야 한다고 주장하였다.

## PSD의 경과

PSD의 경과에 대해서는 별로 알려진 것이 없다. PSD의

유병률은 시간적 경과에 따라 달라서 3~6개월에 정점을 이루며 이후로 점점 감소하여 1년 뒤에는 처음의 50%까지 감소한다.<sup>9)</sup> 비록 Astrom 등<sup>39)</sup>은 첫 3개월 동안에 PSD가 발생한 환자들의 50%정도가 1년 시점까지 여전히 우울한 상태로 남아있었다고 보고하였지만 뇌졸중 후 며칠 내에 발생하는 우울 증상은 자연적으로 관해(spontaneous remission)될 가능성이 높다. 반면 Anderson 등은 뇌졸중 발생 7주 또는 그 이후 우울증이 발생한 경우에는 자연적으로 관해될 가능성이 낮다고 보고하였다.<sup>57)</sup> 또한 병원에 입원 중이나 재활 센터에서 있는 환자들은 지역사회에 있는 환자들에 비해 PSD의 초기 유병률이 높고 시간이 경과한 후에도 여전히 우울증의 위험이 높은 편이다.<sup>9)</sup> 이런 초기에 장애의 정도가 심한 환자들에서 이런 양상을 보이는 원인이 직접적인 신경학적 손상의 정도가 크기 때문인지 아니면 독립성의 상실 등 이후 생활사에서 발생하는 요인 때문인지는 명확하지 않다.<sup>9)</sup>

## PSD의 치료

최근까지도 PSD는 흔히 간과되어 치료 받지 못하는 경우가 많다. 심혈관계에 미치는 부작용에 대한 걱정과 여러 공존 병리에 따른 약물 상호작용에 대한 두려움, 그리고 우울증 치료에 대한 경험 부족 등으로 인해 임상가들은 항우울제를 사용하는 것을 꺼려 한다.<sup>58)</sup> 많은 연구들이 PSD에 대한 항우울제의 긍정적 효과에 대해 보고하였다.<sup>38)59-62)</sup> 일부 연구자들은 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)가 심장독성과 항콜린성 부작용을 피할 수 있기 때문에 안전하게 PSD에 사용할 수 있다고 주장하고 있다.<sup>37)38)</sup> 한편 Robinson 등은 nortryptiline이 PSD의 치료에 있어 fluoxetine보다 우수하다고 보고하였다.<sup>59)</sup> 일반적으로 뇌졸중 환자들에게 큰 부작용 없이 항우울제를 사용할 수 있으며 60% 이상의 환자들이 약물에 반응한다. 또한 현재까지는 PSD에 명백히 나은 효과를 가진다고 밝혀진 특정 범주(class)의 항우울제는 없다.<sup>9)</sup> 세로토닌 회로가 정서적인 영역 뿐만 아니라 운동 회복 시간<sup>63)64)</sup>(recovery time of motor)과 인지적 기능(cognitive abilities) 영역과도 밀접한 관계가 있음을 생각해 볼 때 기본 장애의 유무와 무관하게 항우울제의 조기 사용(early treatment)은 고려해 볼 만 하다.

그 외에도 몇몇의 연구들이 PSD의 치료에 있어 methylphenidate와 같은 정신자극제의 효과를 부작용 없이 안전하게 효과적으로 사용할 수 있었다고 보고하였다.<sup>65)66)</sup> 또한 PSD에 대한 ECT의 치료 효과에 대한 연구들을 종합하면 ECT는 PSD의 치료에 있어 약물보다 더 안전하고 효

과적인 것으로 생각된다.<sup>67)68)</sup>

정신사회적 치료와 관련해서는 아직 결론을 내리기는 이르지만 인지행동치료가 효과적일 수 있다는 보고가 있다.<sup>69)</sup> 또한 인지행동치료 중 문제 해결(problem solving) 방법이 뇌졸중 환자 가족들의 기능 향상에 도움을 줄 수 있음이 밝혀졌다.<sup>69)</sup>

중심 단어 : 뇌졸중 후 우울증 · 유병율 · 병태생리 · 치료.

## REFERENCES

- Scheinberg P. Stroke: the way things really are. *Stroke* 1994;25:1290-1293.
- Burvill PW, Johnson GA, Jamrozik KD, Anderson CS, Stewart-Wynne EG, Chakera TM. Prevalence of depression after stroke: Perth Community Stroke Study *Br J Psychiatry* 1995;166:320-327.
- Ahlsio B, Britton M, Murray V, Theorell T. Disablement and quality of life after stroke *Stroke* 1984;15:886-890.
- Schultz R, Beach S, Ives D, Matire L, Ariyo A, Kop W. Association between depression and mortality in older adults: The Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2000;160:1761-1768.
- Gordon WA, Hibbard MR. Poststroke depression: an examination of the literature. *Arch Phys Med Rehabil* 1997;78:658-633.
- Schramke C, Stowe R, Ratcliff G, Goldstein G, Gondray R. Poststroke depression and anxiety: Different assessment methods results in variations in incidence and severity estimates. *J Clin Exp Neuropsychol* 1998;20:723-737.
- Provinciali L, Coccia M. Post-stroke and vascular depression: a critical review *Neurol Sci* 2002;22:417-428.
- Herrmann M, Bartels C, Wallech CW. Depression in acute and chronic aphasia: symptoms, pathoanatomical-clinical correlations and functional implications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:672-678.
- Whyte EM, Mulsant BH. Post stroke depression: epidemiology, pathophysiology, and biological treatment. *Biol Psychiatry* 2002;52:253-264.
- House A, Dennis M, Mogridge L, Warlow C, Hawton K, Jones L. Mood disorders in the year after first stroke. *Br J Psychiatry* 1991;158:83-92.
- Bruce M. Depression and disability in late life: Directions for future research. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001;9:102-112.
- Mulsant B, Ganguli M, Seaberg E. The relationship between self-rated health and depressive symptoms in an epidemiological sample of community-dwelling older adults. *J Am Geriatr Soc* 1997;45:954-958.
- Robinson RG, Starkstein SE, Price TR. Post-stroke depression and lesion location *Stroke* 1988;19:125-126.
- Starkstein SE, Bryer JB, Berthier ML, Cohen B, Price TR, Robinson RG. Depression after stroke: the importance of cerebral hemisphere asymmetries *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1991;3:276-285.
- Gainotti G, Azzoni A, Marra C. Frequency, phenomenology and anatomical-clinical correlates of major post-stroke depression *Br J Psychiatry* 1999;175:163-167.
- House A. Depression associated with stroke *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1996;8:453-457.
- Katz I. Presidential address: On the inseparability of mental and physical health in aged persons: Lessons from depression and medical comorbidity. *Am J Geriatr Psychiatry* 1996;4:1-16.
- Folstein M, Maiberger R, McHugh P. Mood disorder as a specific complication of stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977;40:1018-1020.
- Starkstein SE, Parikh RM, Robinson RG. Post-stroke depression and recovery after stroke *Lancet* 1987;1:743.
- Robinson RG, Lipsey JR, Rao K, Price TR. Two-year longitudinal study of post-stroke mood disorders: comparison of acute-onset with delayed-onset depression *Am J Psychiatry* 1986;143:1238-1244.
- Biran I, Chatterjee A. Depression with anosognosia following a left subcortical stroke *Clin Neurol Neurosurg* 2003;105:99-101.
- Starkstein SE, Berthier ML, Fedoroff P, Price TR, Robinson RG. Anosognosia and major depression in 2 patients with cerebrovascular lesions *Neurology* 1990;40:1380-1382.
- Alexopoulos G, Meyers B, Young R. Clinically defined vascular depression. *Am J Psychiatry* 1997;154:562-565.
- Robinson RG. *The Clinical Neuropsychiatry of Stroke: Cognitive, Behavioral, and Emotional Disorders Following Vascular Brain Injury*. Cambridge, UK, Cambridge University Press;1998.
- Paradiso S, Robinson RG. Minor depression after stroke: an initial validation of the DSM-IV construct *Am J Geriatr Psychiatry* 1999;7:244-251.
- Beblo T, Wallech CW, Herrmann M. The crucial role of frontostriatal circuits for depressive disorders in the postacute stage after stroke. *NNBN* 1999;1999:236-246.
- Robinson RG, Shoemaker WJ, Schlumpf M, Valk T, Bloom FE. Effect of experimental cerebral infarction in rat brain on catecholamines and behavior. *Nature* 1975;255:332-334.
- Bryer JP, Starkstein SE, Votycka V, Parikh RM, Price TR, Robinson RG. Reduction of CSF monoamine metabolites in poststroke depression: a preliminary report. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1992;4:440-442.
- Liberman D, Friger M, Fried V, Grinshpun Y, Mytlis N, Tylis R, et al. Characterization of elderly patients in rehabilitation: stroke versus hip fracture. *Disabil Rehabil* 1999;21:542-547.
- Burvill P, Johnson G, Jamrozik K, Anderson C, Stewart-Wynne E. Risk factors for post-stroke depression *Int J Geriatr Psychiatry* 1997;12:219-226.
- Carson AJ, MacHale S, Allen K, Lawrie SM, Dennis M, House A, et al. Depression after stroke and lesion location: a systematic review *Lancet* 2000;356:122-126.
- Sharpe M, Hawton K, Seagroatt V, Bamford J, House A, Molyneux A. Depressive disorders in long-term survivors of stroke: Associations with demographic and social factors, functional status, and brain lesion volume. *Br J Psychiatry* 1994;164:380-386.
- Bush BA. Major life events as risk factors for post-stroke depression *Brain Inj* 1999;13:131-137.
- Paradiso S, Robinson R. Gender differences in poststroke depression. *Int J Psychiatry Med* 1998;27:137-157.
- Vataja R, Pohjasvaara T, Leppavuori A, Mantyla R, Aronen HJ, Salonen O, et al. Magnetic resonance imaging correlates of depression after ischemic stroke *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:925-931.
- Morris P, Robinson RG, Raphael B. Prevalence and course of depressive disorders in hospitalized stroke patients. *Int J Psychiatr Med* 1990;20:349-364.
- Andersen G, Vestergaard K, Ingemann-Nielsen M, Lauritzen L. Risk factors for post-stroke depression *Acta Psychiatr Scand* 1995;92:193-198.
- Paolucci S, Antonucci G, Pratesi L, Traballese M, Grasso MG, Lubich S. Poststroke depression and its role in rehabilitation of inpatients. *Arch Phys Med Rehabil* 1999;80:985-990.
- Astrom M, Adolfsson R, Asplund K. Major depression in stroke patients. A 3-year longitudinal study *Stroke* 1993;24:976-982.
- Robinson RG, Price TR. Poststroke depressive disorders: a follow-up study of 103 patients. *Stroke* 1982;13:635-641.
- Arboix A, Mauri L, Marti-Vilalta JL. Affective disorders in subcortical ischemic cerebrovascular pathology. Prospective clinical study of 43 patients. *Med Clin (Barc)* 1990;94:281-285.
- 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.
- Eastwood MR, Rifat SL, Nobbs H, Rudermann J. Mood disorders following cerebrovascular accident. *Br J Psychiatry* 1989;154:195-200.
- Dam H, Pedersen HE, Ahlgren P. Depression among patients with stroke. *Acta Psychiatr Scand* 1989;80:118-124.
- Bhagal SK, Teasell R, Foley N, Speechley M. Lesion location and poststroke depression *Stroke* 2004;35:794-802.

- 46) Shimoda K, Robinson RG. The relationship between poststroke depression and lesion location in long-term follow-up. *Biol Psychiatry* 1999;45:187-192.
- 47) Ingles JL, Eskes GA, Philips SJ. Fatigue after stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 1999;80:173-178.
- 48) Pohjasvaara T, Leppavuori A, Siira I, Vataja R, Kaste M, Erkinjuntti T. Frequency and clinical determinants of poststroke depression. *Stroke* 1998;29:2311-2317.
- 49) Kotila M, Numminen H, Waltimo O, Kaste M. Post-stroke depression and functional recovery in a population-based stroke register. The Finnstroke study *Eur J Neurol* 1999;6:309-312.
- 50) Parikh RM, Robinson RG, Lipsey JR, Starkstein SE, Fedoroff JP, Price TR. The impact of poststroke depression on recovery in activities of daily living over a 2-year follow-up. *Arch Neurol* 1990;47:785-789.
- 51) Parikh RM, Eden DT, Price TR, Robinson RG. The sensitivity and specificity of the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale in screening for post-stroke depression *Int J Psychiatry Med* 1988;18:169-181.
- 52) Sinyor D, Amato P, Kaloupek DG, Becker R, Goldenberg M, Cooper-smith H. Post-stroke depression: relationships to functional impairment, coping strategies, and rehabilitation outcome *Stroke* 1986;17:1102-1107.
- 53) Morris PL, Robinson RG, Samuels J. Depression, introversion and mortality following stroke *Aust NZ J Psychiatry* 1993;27:443-449.
- 54) House A, Knapp P, Bamford J, Vail A. Mortality at 12 and 24 months after stroke may be associated with depressive symptoms at 1 month. *Stroke* 2001;32:696-701.
- 55) Bosworth HB, Horner RD, Edwards LJ, Matchar DB. Depression and other determinants of values placed on current health state by stroke patients: evidence from the VA Acute Stroke (VAsT) study *Stroke* 2000;31:2603-2609.
- 56) Post PN, Stiggelbout AM, Wakker PP. The utility of health states after stroke. A systematic review of the literature. *Stroke* 2001;32:1425-1429.
- 57) Andersen G, Vestergaard K, Riis J, Lauritzen L. Incidence of post-stroke depression during the first year in a large unselected stroke population determined using a valid standardized rating scale *Acta Psychiatr Scand* 1994;90:190-195.
- 58) Fann JR, Tucker GJ. Mood disorders with general medical conditions. *Curr Opin Psychiatry* 1995;8:13-18.
- 59) Robinson RG, Schultz SK, Castillo C, Kopel T, Kosier JT, Newman RM, et al. Nortriptyline versus fluoxetine in the treatment of depression and in short-term recovery after stroke: a placebo-controlled, double-blind study *Am J Psychiatry* 2000;157:351-359.
- 60) Lipsey JR, Robinson RG, Pearlson GD, Rao K, Price TR. Nortriptyline treatment of post-stroke depression: a double-blind study *Lancet* 1984;1:297-300.
- 61) Fruehwald S, Gatterbauer E, Rehak P, Baumhackl U. Early fluoxetine treatment of post-stroke depression--a three-month double-blind placebo-controlled study with an open-label long-term follow up *J Neurol* 2003;250:347-351.
- 62) Pariente J, Loubinoux I, Carel C, Albucher JF, Leger A, Manelfe C, et al. Fluoxetine modulates motor performance and cerebral activation of patients recovering from stroke *Ann Neurol* 2001;50:718-729.
- 63) Dam H, Tonin P, De Boni A, Pizzolato G, Casson S, Ermani M, et al. Effect of fluoxetine and maprotiline on functional recovery in post-stroke hemiplegic patients undergoing rehabilitation therapy. *Stroke* 1996;27:1211-1224.
- 64) Eliot P, Wallis DI. Serotonin and L-norepinephrine as mediators of altered excitability in neonatal rat motoneurons studies in vitro. *Neuroscience* 1992;47:533-544.
- 65) Laraurs L, Moberg P, Langsley P, Lingam V. Methylphenidate and nortriptyline in the treatment of poststroke depression: A retrospective comparison. *Arch Phys Med Rehabil* 1994;75:403-406.
- 66) Johnson ML, Roberts MD, Ross AR, Witten CM. Methylphenidate in stroke patients with depression *Am J Phys Med Rehabil* 1992;71:239-241.
- 67) Currier M, Murray G, Welsh C. Electroconvulsive therapy for post-stroke depressed geriatric patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1992;4:140-144.
- 68) Murray G, Shea V, Conn D. Electroconvulsive therapy for poststroke depression. *J Clin Psychiatry* 1986;47:258-260.
- 69) Kneebone I. Psychological management of post-stroke depression. *Br J Clin Psychol* 2000;39:53-65.