

## 외상성 뇌손상 환자의 행동장애에 대한 약물치료

을지대학교 의과대학 을지병원 재활의학교실

김 현 정

### Pharmacological Treatment of Neurobehavioral Problems in Traumatic Brain Injury

Hyun Jung Kim, M.D., Ph.D.

Department of Rehabilitation Medicine, Eulji General Hospital, Eulji University School of Medicine

Neurobehavioral problems, such as cognitive deficits, agitation, depression, mania, anxiety, apathy, sleep disturbance, and fatigue are common after traumatic brain injury (TBI). There are increasing evidences that typical profile of structural and neurochemical injury play a role in development of the common neurobehavioral sequelae associated with TBI. Regardless of the mechanisms by which they develop, the neurobehavioral consequences of TBI complicate rehabilitation efforts and are usually associated with functional disabilities. Recent studies demonstrate various classes of pharmacological interventions are available to ameliorate a wide range of symptoms associated with neurobehavioral problems of TBI, yet the quality of the evidence is generally poor. Therefore, well-designed randomized controlled trials in large scale, giving high-quality evidence, are required to develop treatment guidelines. Attention to the pharmacological intervention of the neurobehavioral problems of TBI, addition to the nonpharmacological strategies, can serve a critical role in advancing the rehabilitative process which leads to improved quality of life of the patients with TBI, and decreased social impact. (*Brain & NeuroRehabilitation* 2008; 1: 172-180)

**Key Words:** brain injuries, cognition, diffuse axonal injury, neurobehavioral manifestations, pharmacology

## 서 론

외상성 뇌손상 환자에서 행동장애는 흔하게 나타나며 환자의 재활과정과 회복을 방해하여 사회로의 복귀를 가로막는 대표적인 원인이다.<sup>1</sup> 행동장애의 증상은 환자마다 다양하면서도 유사한 특성을 보이는데 이는 외상성 뇌손상의 특징적 병변인 미만성 축색손상과 전두엽과 측두엽에 호발되는 뇌좌상에 기인한다.<sup>2,3</sup> 급성기 혼돈 상태인 외상 후 기억상실증(post-traumatic amnesia) 시기에는 초조(agitation) 및 공격적 행동이 흔하다. 외상 후 기억상실증에서 회복된 이후에는 주의력, 기억력, 정보처리 능력 및 지각이나 실행성 기능과 같은 인지기능의 문제가 두드러지게 나타나 병전에 비해 마치 환자의 성격이나 행동이 변화된 것으로 보일 수 있다. 그 외 의사소통 장애, 정동장애, 불안장애 등도 행동장애를 유발하는 원인이다.<sup>4,5</sup>

이와 같은 외상성 뇌손상 환자의 행동장애를 치료하기 위해 오래 전부터 증상이 유사한 신경-정신과적 질병의 치료제를 경험적으로 사용해왔으며 근래에는 외상 후 손상되고 균형이 깨진 신경전달물질을 보완하고 조절하기 위해 약물을 사용한다는 이론적 배경을 바탕으로 약물치료가 더 활발하게 전개되고 있다. 이런 가운데 체계적이고 양질의 연구를 통한 약물의 효과를 뒷받침하는 과학적 근거에 따라 접근하는 치료방법이 권장되고 있으나 아직까지는 대부분의 외상성 뇌손상 후 행동장애에 대해 정립된 약물 사용 지침은 부족한 현실이다.<sup>6,7</sup> 2006년에 외상성 뇌손상 치료의 전문가들로 구성된 Neurobehavioral Guidelines Working Group<sup>1</sup>에서 외상성 뇌손상 후의 신경행동 문제의 약물치료 가이드라인을 발표하였으나 현재까지 이 환자군을 대상으로 한 양질의 전향성 무작위 관리화임상시험(controlled clinical study)의 부족으로 표준(standard)이 될만한 가이드라인은 없으며 몇몇 지침(guideline)과 선택(option)수준의 권장사항만이 내용에 포함되었다.

외상성 뇌손상 환자에게 약물을 투여할 때에는 주의가 필요하다. 그 이유는 실제로는 개개인마다 다른 복잡한 배

교신저자: 김현정, 서울시 노원구 하계동 280-1  
 ☎ 139-872, 을지병원 재활의학과  
 Tel: 02-970-8316, Fax: 02-972-0068  
 E-mail: khj2603@eulji.ac.kr

경과 많은 내 외적 요소가 행동장애의 증상 발현에 작용을 하기 때문이다.<sup>8,9</sup> 손상 전 요소로는 환자의 성향이나 교육 정도, 인지기능 상태, 병력, 약물 증독여부 등이 있다. 손상 부위와 정도, 뇌손상에 의한 인지, 지각, 정서 및 신체 장애 정도와 통증의 유무도 영향을 주며 가족 및 사회적 지지, 경제 상태, 치료과정, 복용중인 약물, 보상문제 등도 손상 후 요소로 작용할 수 있다. 또한 많은 환자에서 동시에 여러 행동문제를 가지고 있을 수 있다. 그러므로 인지 기능상태를 포함한 환자에 대한 포괄적인 평가와 증상을 유발하는 요소에 대한 세심한 관찰을 통해 정확한 진단이 내려진 다음에 약물치료를 시작해야 된다.

Silver와 Arciniegas<sup>8</sup>는 외상성 뇌손상 환자의 약물치료에 대한 원칙을 다음과 같이 제시하고 있다.

1. 적은 용량에서 시작하고 천천히 증량한다.
2. 치료하고자 하는 증상, 효과, 기간에 대한 명확한 계획을 가지고 약을 처방한다.
3. 환자의 임상 증상을 표준화된 척도를 사용하여 지속적으로 평가한다.
4. 약물의 상호작용을 주의 깊게 모니터링 한다.
5. 한가지 약의 효과가 불완전하면 다른 기전을 가진 약을 추가로 처방한다.
6. 목표증상이 악화되면 마지막에 투여한 약을 감량하거나 중단한다.

용량조절에서는 뇌손상이 없는 환자에게 투여하는 용량보다 적은 양을 더 오랜 시간에 걸쳐 증량 또는 감량하는 것이 권장된다. 일반적으로 약물 효과를 보는 연구 가운데 약물투여의 적정 기간에 대한 연구는 드물다. 이런 약물을 처방 해야되는 경우에는 뇌손상이 없는 행동장애 환자를 위한 치료 가이드라인에 따라 치료기간을 설정할 수 있다. 무엇보다 약물의 반응은 환자마다 다를 수 있다는 사실을 기억해야 된다.<sup>10</sup> 이는 동일 약제라도 어떤 환자에게는 뚜렷한 치료효과를 보이는데 하면 반대로 다른 환자에서는 전혀 효과가 없을 수도 있기 때문이다. 또한 뇌손상 환자는 약물 복용의 순응도가 낮을 수 있다. 약물 치료의 목적을 잘 이해하지 못하거나, 약을 복용하는 것을 잊어버릴 수 있고, 부작용이나 느린 치료효과에 쉽게 좌절하고 예민하게 반응을 할 수 있다. 그러므로 약물을 처방할 때는 환자가 약을 잘 복용할 수 있도록 동기부여와 함께 지속적인 모니터링을 통해 효과를 판정해야 된다.

다음으로는 외상성 뇌손상 후 흔한 행동장애의 원인과 치료를 위해 많이 사용하는 약물을 간략하게 소개하겠다.

## 본 론

### 1) 초조(Agitation), 공격적 행동(Aggression)

외상성 뇌손상 후 회복초기에 33~50% 환자에서 초조 증상을 보인다고 보고되고 있으며 급성기가 지난 후에도 환자들은 과민하거나 쉽게 화를 내는 성향이 많고 심한 경우에는 억제되지 못한 폭발적인 공격적 행동을 보일 수 있다.<sup>1,6</sup> 급성기에 나타나는 초조에 대해서 Mysiw와 Sandel<sup>6</sup>은 외상후 기억상실증 시기에 나타나는 공격적인 행동, 정좌불능증(akathisia), 탈억제(disinhibition), 감정의 불안정을 동반하는 섬망의 아형으로 정의를 하였다. 이에 비해 급성기 이후 나타나는 공격적 행동은 다른 신경행동 문제와 동반되어 나타날 수 있다.<sup>8</sup> 뇌에 손상을 받으면 신경전달물질체계의 변화와 신경화학물질의 조절곤란(dys-regulation)이 발생하여 각성과 주의력을 주관하는 도파민과 노르아드레날린성 시스템 그리고 기억력을 주관하는 콜린성 시스템이 파괴되어 초조의 인지적 요소가 나타나고, 세로토닌과 도파민성 시스템 그리고 여러 신경전달물질의 시스템의 손상이 복합적으로 작용하여 초조의 이상행동이 나타나는 것으로 설명을 하지만 실제로 신경전달 시스템은 복잡한 시스템으로 한 전달물질의 단독적인 문제라기보다는 다양한 상호작용으로 증상이 나타나는 것으로 생각한다.<sup>1,6</sup>

공격적 행동은 환자 자신뿐만 아니라 보호자와 의료진에게 해를 미칠 수 있고 환자의 재활과정을 방해하고 정상적인 생활을 영위하기 어렵게 하며 사회로의 복귀를 지연하므로 이에 대한 신속한 치료는 매우 중요하다. 우선은 환자의 증상 유발인자가 있는지 전후 상황을 확인한다. 동통도 유발인자가 될 수 있으며 수두증이나 전해질의 불균형, 복용 약물의 영향과 같은 원인 외에 우울증, 불안증, 정동장애, 섬망, 복합부분발작, 수면장애도 초조 및 공격적 행동을 유발할 수 있어 이와 같은 신경-정신과적 합병증이 있는지 평가를 해야 되며 동반된 문제가 있는 경우에는 치료 초점을 원인질환에 둔다.<sup>8,11</sup>

초조와 공격적 행동에 대해 그 동안 많은 약물 치료가 시도되어왔으나 아직까지 효과가 확실한 약물은 없다. 그러므로 각 약물의 금기증을 확인하고 부작용이 적은 약을 선택하는 것이 최선의 방법이다.<sup>12</sup> 이론적으로 앞서 언급한 초조와 공격적 행동을 유발하는 신경화학적 변화에 대한 가설을 근거로 약물을 선택할 수 있는데, 항간질제는 측두변연 부위의 과도한 활성도를 억제하기 위해, 베타차단제와 도파민 수용체 대항제는 변연계 모노아민(monoamine)의 과다활동을 경감시키기 위해, 모노아민

작용제는 안와 전두피질(orbitofrontal cortex)과 배측외측 전두피질(dorsolateral prefrontal cortex)의 활성도를 증가시키기 위해, 그리고 세로토닌성 약물은 세로토닌성 활성도를 증가시켜 이를 통해 변연계나 전두엽의 활성을 조절하기 위해 사용한다.

초조 또는 공격적 행동을 보이는 뇌손상 환자에서 지침으로 권장이 되는 약물은 베타 차단제이다.<sup>1,12</sup> Brooke 등<sup>13</sup>은 입원중인 중증 외상성 뇌손상 환자를 대상으로 propranolol을 투여 시 횡수에는 변화가 없으나 초조의 강도는 유의하게 낮아졌고 제지(restraint)빈도도 감소하였다고 보고하였다. Propranolol은 심혈관계에 문제가 없는 환자에게 하루 60 mg부터 시작하여 서서히 증량하여 대략 420 mg까지 투여할 수 있다. 주된 부작용은 저혈압과 서맥이고 이와 같은 문제가 있는 환자에서는 1회 시험량으로 20 mg을 투여한 후 부작용이 없으면 증량할 수 있다. 드물기는 하지만 베타차단제투여로 우울증이 유발될 수 있고 항정신병제나 항경련제 약제와 상호작용을 유발할 수 있으므로 모니터링이 필요하다. 그리고 천식, 만성폐쇄폐질환, 인슐린 의존형 당뇨, 울혈심부전증, 지속적인 협심증, 심각한 말초혈관질환, 갑상선 기능 항진증이 있는 환자에서는 금기이다.<sup>8,13</sup>

그 외 선택적으로 고려해볼 수 있는 약물로는 항경련제인 valproate, divalproex나 carbamazepine이 있으며, 대부분 증례보고나 개방표지시험(open-label trial)수준의 연구 보고결과에 따른다. 투여 용량은 환자마다 차이가 있으나 치료효과는 대체로 2주 내에 나타난다.<sup>14-16</sup> Gabapentin도 치매환자의 초조에는 긍정적인 효과가 보고되었으나 외상성 뇌손상 환자에서 만성통증치료를 위해 사용된 경우 불안증과 안절부절증이 증가되었다는 증례보고가 있다.<sup>17,18</sup> 그러므로 뇌손상 후 항경련제 투여가 필요한 환자라면 처음부터 valproate나 carbamazepine을 선택하여 투여하는 것이 좋다.

또한 항우울제인 삼환계항우울제(tricyclic antidepressant, TCA)나 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)가 있으며, 그 외 methylphenidate도 만성 뇌손상 환자에서 분노를 경감시킨 효과가 보고되고 있으나 정신자극제 계열 약물은 증상을 악화시킬 가능성도 있으므로 주의가 필요하다.<sup>6,11</sup> 응급상황에서 환자의 안전을 위해 benzodiazepine계 약물을 사용할 수 있지만 기억상실, 호흡장애, 균형장애를 유발하거나 초조 증상을 더 악화시킬 수 있다.<sup>8</sup> 또한 응급상황에서는 흔히 항정신병제도 사용이 되는데 정신증(psychosis)이 동반된 공격적 행동에 대해서는 비정형 항정신병제를 사용할 수 있으나 정신증이 없는 경우는 항정신병제 투여로 인해 역설적으

로 정좌불능증이 유발되거나 지연운동이상증(tardive dyskinesia), 항정신병약물악성증후군(neuroleptic malignant syndrome)과 같은 심각한 부작용이 발현될 가능성이 있고, 이전 동물실험결과와 뇌손상 환자에서 항정신병제가 미치는 부정적 영향과 관련된 보고들을 감안할 때 추천되지 않는다.<sup>8,19,20</sup> 지금까지 언급한 약물사용은 가능하면 단일요법이 권장된다.<sup>11</sup>

## 2) 우울증(Depression)

우울증은 외상성 뇌손상 후 흔하게 발생하며 약 25~60%에서 유발된다.<sup>1</sup> 우울증의 원인은 환자 개개인마다 정도의 차이는 있겠으나 뇌 손상에 따른 신경생물학적 요인과 사회심리적 요인 모두 연관이 있는 것으로 생각되고 있다. 신경해부학적으로는 안와 전두피질과 배측외측 전두피질에서 유래하는 전두-줄무늬체-시상-피질 회로(frontal-striatal-thalamo-cortical circuits)의 기능의 변화, 신경생화학적으로는 생체아민(biogenic amine)을 전달하는 신경세포가 손상되면서 유발되는 것으로 주로 세로토닌성 기능 이상과 도파민, 노르에피네프린, 아세틸콜린, 글루탐산염(glutamate)계의 기능변화에 의한 영향으로 생각되고 있다.<sup>21,22</sup> 사회 심리적 요인으로는 환자의 병전의 낮은 사회적 지위나 기능수행정도, 정신과병력, 알코올 중독, 낮은 교육수준 등이 있다.<sup>22</sup> 그리고 외상성 뇌손상 환자에게 흔히 처방되는 항경련제, 마약성 진통제, benzodiazepine계 약물도 우울증을 유발하거나 증상을 악화시킬 수 있다.<sup>23</sup>

우울증은 환자의 인지 및 사회적 기능을 저하시키고 불안증상이나 공격적인 행동 등 다른 행동문제를 야기하거나 증폭시킬 수 있어 임상적으로 조기 진단과 적절한 치료가 중요하다.

환자에게서 우울증 진단에 뒷받침이 되는 증상들이 보인다면 항우울제를 신속히 시작하는 것이 권장이 되지만 이때 무감동(apathy)증상과는 치료제가 다르므로 감별이 요구된다.

항우울제 중 권장되는 것은 SSRI계와 TCA계이고 특발성 우울증(idiopathic depression)에서의 치료 효과, 부작용, 과량복용 시 문제 등을 고려할 때 SSRI계 약물이 우선적으로 추천이 된다. TCA는 항콜린성 및 항히스타민성 부작용과 과량복용 시 치사율이 높고, 외상성 뇌손상에서는 발작을 유발할 수 있어 주의가 필요하다.<sup>5</sup>

현재까지 외상성 뇌손상 환자의 우울증 치료에 대한 연구는 대부분이 개방표지시험형식으로 이루어진 것이다. 현재로서는 sertraline이 권장되는 약물인데 Fann 등<sup>24</sup>은 단일맹검 위약대조연구에서 sertraline을 15명의 경증 뇌손상 환자에게 하루 25~200 mg 8주간 투여 시 13명

(87%)에서 우울증의 증상이 50% 이상 호전되고 10명 (87%)에서 완화(remission)되었다고 보고하였다. 이후 Fann 등<sup>5</sup>은 sertraline 투여 후 정신운동 속도(psychomotor speed), 단기 언어 및 시각기억, 전반적인 인지기능의 효율, 인지증상의 자각증세의 호전 등 인지기능에 대한 효과를 보고 하였다. 그러나 sertraline의 인지기능호전 효과가 경증 환자의 우울증 치료효과로 인한 것인지 또는 sertraline의 도파민 증강효과로 인한 것인지에 대해서는 명확하지 않아 앞으로 더 많은 연구가 필요하다. 최근에 발표된 경증 및 중등도의 외상성 뇌손상 환자를 대상으로 한 citalopram의 효과를 본 연구에서는 하루 20~50 mg 용량으로 6주간 투여 받은 군에서 54명 중 15명(27.7%)에서 증상의 호전, 13명(24.1%)에서 완화, 10주간 투여 받은 군에서는 26명 중 12명(46.2%)에서 호전, 7명(26.9%)에서 완화를 보고하였으나 이 연구도 개방표지연구형식으로 진행되어 제한이 있다.<sup>26</sup>

다양한 SSRI중 어느 약제를 선택하느냐에 대해서 우선은 약물효과에 대한 근거, 약물의 부작용, 다른 약제와의 상호작용, 반감기, 순응도 등을 고려해야 된다. SSRI의 흔한 부작용은 위장관계 증상으로 대부분은 용량과 상관되거나 일시적이다. 그러나 fluoxetine은 외상성 뇌손상 환자에서 불안증의 증가, 발작발생이 보고된바 있고 일반 우울증환자에서 경조병(hypomania), 무감동 증상이 보고된바 있다.<sup>8,27</sup> Paroxetine은 항무스카린 성질이 강하여 항콜린 부작용이 더 두드러지게 나타날 수 있으며 일반인에서 기억력 장애가 보고된바 뇌손상 환자에서는 그 영향력이 더 강할 수 있어 처방에 주의가 필요하다.<sup>8,22</sup>

항우울제는 cytochrome P450 동효소 억제능력에 대한 연구를 통해 다른 약물과의 상호작용에 대해 많이 알려졌다. SSRI중 sertraline과 citalopram이 동효소 억제가 가장 약한 것으로 보고되고 있다.<sup>28</sup> 항우울제는 항파킨슨씨 약물이나 신경이완제(neuroleptics)와 함께 투여 시 항콜린 작용이 강하게 나타날 수 있으며 phenytoin, carbamazepine, phenobarbital과 함께 투여 시 항우울 효과가 경감될 수 있어 이들 약제와 병용투여 시에는 세심한 주의와 모니터링이 필요하다. 그래서 현재로서는 외상성 뇌손상 후 우울증에 대해서는 sertraline, citalopram, escitalopram이 무난한 것으로 생각되고 있으며 신경병증성 통증이 있거나, 과다침분비, 수면장애와 같은 증상이 있을 때에는 TCA계통도 고려해볼 수 있다.<sup>8</sup>

Gualtieri와 Evans<sup>29</sup>는 외상성 뇌손상 환자 15명을 대상으로 methylphenidate를 투여하여 인지기능과 기분의 호전을 보였다고 보고하였다. Methylphenidate가 인지기능 장애와 우울증세가 함께 있는 환자에서 도움을 줄 수는

있겠으나 현재로서는 우울증의 1차 약제는 아니라 보조제로서 고려해볼 수 있다.

### 3) 조증(Mania)

외상성 뇌손상 후 조증이나 양극성 장애가 유발될 수 있다. Jorge 등<sup>30</sup>은 외상성 뇌손상 후 약 9%에서 조증이 유발되고 측두 기저극(temporal basopolar)부위 손상과 상관관계가 높다고 보고하였다. 아직까지 충분한 연구결과가 뒷받침해주는 치료약물은 없으나 현재로서는 valproate가 1차 약제로 추천이 되고 있으며 carbamazepine도 그 다음으로 고려할 수 있다. 그러나 이들 항경련제를 사용할 때에는 부작용 발현 여부를 반드시 모니터링 해야 된다.<sup>8</sup> Valproate는 보통 250 mg BID로 시작해서 혈중농도가 50~100 ug/ml가 되게 증량한다. 진정, 떨림(tremor), 체중증가, 설사, 발진이 흔한 부작용이고 간독성, 저혈소판증, 백혈구 감소증, 출혈성 채장염과 같은 심각한 부작용들도 발현될 수 있다. Carbamazepine은 혈중농도가 8~12 ug/ml가 되도록 용량을 유지하는데 골수 억제 작용과 간 독성이라는 심각한 부작용에 대한 세심한 모니터링이 필수적이다. 두 약물 모두 인지기능장애를 유발할 수 있으나 대체로 valproate가 carbamazepine보다 덜 하다. 최근에는 새로운 항경련제가 개발되고 있으나 아직까지는 외상성 뇌손상 환자의 조증 치료에 대한 연구결과가 없으므로 이들 약제는 2차 약으로 사용하는 것이 권장된다.<sup>5,8</sup>

그 외 lithium도 증례를 통해 효과가 보고되고 있으나 외상성 뇌손상 환자에서는 뇌손상 없는 환자에 비해 lithium에 더 예민하고 착란이나 인지기능 장애가 유발될 수 있으므로 뇌손상 이전부터 정동장애가 있어서 lithium을 복용했던 경우에만 사용을 하는 것이 권장된다.<sup>8</sup>

### 4) 불안장애(Anxiety)

외상성 뇌손상 후에는 범불안장애, 공황장애, 공포증, 강박신경증, 외상후 스트레스 장애를 포함한 불안장애가 유발될 수 있다.<sup>5,8</sup> Koponen 등<sup>31</sup>은 60명의 외상성 뇌손상 환자를 30년간 추적관찰을 한 결과 8.3%에서 공황장애, 1.7%에서 불안장애, 8.3%에서 공포증이 유발되었다고 보고하고 있다. 뇌손상 환자에서 불안장애에 준한 증상들이 나타나면 먼저 이와 같은 증상을 동반할 수 있는 우울증과 같은 동반 질환에 대한 평가를 해야 되고 만약 동반 질환이 있다면 그 질환에 대한 치료를 우선 시행한다.

경험적으로 사용 되는 약제로는 SSRI계 약물과 buspirone이다. 그러나 앞에서 언급한 것처럼 SSRI계 약물 중 fluoxetine은 뇌손상 환자에서 불안증상을 유발한 보고가 있고 paroxetine은 항콜린작용이 있어 피하하도록 한다.<sup>8</sup>

Buspirone은 5 mg BID로 시작해서 15 mg TID까지 증량할 수 있고 일반적으로 효과가 나타나는데 수주이상 소요될 수 있다. Buspirone의 부작용은 어지럼증 등이 있고 오히려 불안증을 증가시키는 경우도 있을 수 있다.<sup>5,8</sup>

그 외 benzodiazepine계 약물이 일반 불안장애환자에게서 사용되고 있으나 외상성 뇌손상 환자에서는 진정작용과 인지기능에 미치는 부정적인 영향 등의 부작용으로 인해 우선순위에 있어 제외된다.<sup>5</sup> 그러나 반드시 benzodiazepine계 약제를 사용해야 하는 경우에는 lorazepam, oxazepam과 같은 반감기가 중간인 약제가 반감기가 짧거나 긴 약제보다는 권장이 된다.<sup>8</sup>

### 5) 무감동(Apathy)

무감동은 의식저하나 인지기능 손상, 정서의 변화 없이 자발적인 목표 지향적 사고나 행동이 소실되고 이에 대한 감정적 반응도 없는 상태를 뜻한다.<sup>32,33</sup> 통계적으로는 외상성 뇌손상 후 5~67%에서 발생하는 것으로 보고되고 있다.<sup>32</sup> 목표 지향적인 행동의 결여로 나타나는 임상소견은 마치 환자가 매사에 노력하지 않는 것 같고, 생산성이 없어 보이며, 한가지 일만 고집하고, 이전에 즐기던 일에 대한 흥미를 잃는 모습으로 보일 수 있으며, 목표 지향적 사고의 결여는 새로운 것을 배우려는 의욕이 없고, 계획성이 없으며, 사회적 활동이나 여과 활동에 대한 가치를 부여하지 않는 모습으로 보일 수 있다. 또한 감정적 요인이 결여된 경우에는 감정적 반응이나 정서 변화가 없어 보이고 결과에 대한 보상을 예측하지 못하므로 결정을 내리지 못한 모습으로 보인다. 특히 새로운 환경에서는 원래하던 행동을 유발하는 자극마저 없으면 증상은 더욱 심해질 수 있다. 따라서 보호자들은 환자가 게으르다고 생각하여 “이이는 하루 종일 여기 앉아 있으면서 하는 일이 없어요”라고 불평을 호소하기도 한다. 무감동 증상이 임상적으로 중요한 이유는 이런 환자는 치료에 대한 반응이나 순응도가 낮고 예후가 불량하고 보호자의 고충이 증가되기 때문이다.<sup>34</sup>

증상은 뇌 손상과정에서 동기를 담당하는 신경회로에 좌상, 출혈, 미만성 축색손상, 저산소성 손상, 미세혈관 변화 등이 유발되어 나타날 수 있다. 동기회로는 해부학적으로는 전전두엽, 전대상회(anterior cingulate), 측좌핵(nucleus accumbens), 배쪽 창백핵(ventral pallidum), 시상의 등쪽 내측핵(medial dorsal nucleus), 복측 피개(ventral tegmentum)로 이루어지고 그 외 주변 상황과 개체의 욕구에 따라 동기를 조절하는 해마, 편도(amygdala)의 손상 시에도 증상은 나타날 수 있다.<sup>32</sup> 신경화학적으로는 도파민이 보상과정(reward processing)과 연관이 있는 것으로 알려져 있

다. 그 외 세로토닌성, 콜린성, 아드레날린성 작용제도 도파민 시스템과 상호작용을 하여 의욕에 영향을 미칠 수 있다.

무감동이 있을 때는 증상을 유발할 수 있는 관련질환에 대한 감별을 해야 된다. 우울증, 섬망, 치매, 수두증, 만성 경막하 혈종, 경막하수종, 갑상선 기능저하증, 약물에 의한 영향 등이 대표적인 예이다.<sup>33</sup> Kant 등<sup>35</sup>에 의하면 83명의 외상성 뇌손상 환자에서 우울증 없이 무감동 증상만 있었던 환자와 무감동 증상 없이 우울증만 있었던 환자는 각각 11%이었으며 무감동과 우울증이 함께 동반된 경우는 약 60% 있었다고 하므로 무감동은 외상성 뇌손상 후 우울증과 흔히 동반되는 것을 알 수 있다. 무감동이 우울증으로 인한 이차적 문제라면 항우울제를 사용하는 것이 우선이다.<sup>5</sup> 그러나 우울증과 무관하게 유발된 무감동은 항우울제로 치료되지 않으며 오히려 우울증 환자에서 SSRI 투여 후 무감동 증상이 나타난 보고가 있으므로 주의가 필요하다.<sup>27</sup> 그리고 도파민 대항제도 의욕소실을 유발할 수 있으므로 환자가 이와 같은 증상을 유발하는 약물을 복용하고 있는지 여부를 확인하고 복용 중이라면 용량을 조절하거나 끊어야 된다.<sup>32</sup>

무감동의 치료에 대해서는 아직까지 체계적인 연구가 부족한 실정이나 몇몇 n-1연구를 통해 도파민계 약물이나 정신자극제가 권장되고 있다. 이중 가장 대표적인 약제가 amantadine이다.<sup>36,37</sup> Amantadine은 도파민 유리와 도파민 수용체의 민감성을 증가시키고 재흡수를 감소시켜 도파민 기능을 증진하는 효과와 NMDA수용체 대항효과가 있다.<sup>3</sup> 일반적으로 50 mg BID로 시작하여 1일 최대 400 mg까지 증량할 수 있으나 대개는 100 mg BID정도가 부작용 없이 치료효과를 기대할 수 있는 용량이다. 신장기능의 저하가 있는 환자에서는 용량 조절이 필요하고 직접적인 항콜린 작용은 없으나 다른 약제의 항콜린 작용을 증가시킬 수 있고 amantadine과 발작의 연관성 대해서는 아직까지 논란이 있어 발작에 대한 주의 깊은 모니터링이 필요하다.<sup>8</sup> 일반적인 부작용으로는 두통, 구역, 설사, 변비, 식욕 부진, 어지럼증, 기립성 저혈압, 불안증, 우울증, 환각 등이고 급하게 감량을 하면 항정신병약물약성증후군이 나타날 수 있으므로 주의하도록 한다.<sup>3</sup> Bromocriptine도 뇌 손상 후 의욕이 감소한 환자에서 투여 시 증상완화 효과가 있다는 보고가 있다.<sup>38</sup> 일반적으로 bromocriptine은 1일 2.5 mg부터 시작해서 10~15 mg정도 또는 부작용이 없이 효과가 나타나는 용량까지 증량을 할 수 있다. 흔한 부작용은 어지럼증, 졸림, 실신, 구역, 구토, 복통, 변비, 설사 등이고 조절되지 않는 고혈압이 있거나 수유 중인 경우에는 금기이다. 그 외 정신자극제인 methylphenidate가 있으

나 일반적으로 1차약은 아니다.<sup>8</sup> 또한 콜린에스테라아제 억제제(cholinesterase inhibitor)는 알츠하이머병에서 나타나는 무감동 증상에 효과가 있다는 보고가 있으며 외상성 뇌손상 환자에서 콜린성 결핍에 대한 증거들이 보고되고 있는바 외상성 뇌손상 후 나타나는 무감동에 대해서도 콜린에스테라아제 억제제가 효과가 있을 것으로 기대를 해볼 수 있으나 아직까지는 이를 뒷받침해 주는 데이터는 없다.<sup>8</sup>

## 6) 수면장애

외상성 뇌손상 환자에서 신경-정신과적 문제의 발병 없이 수면장애가 발생할 수 있다. Barbiturate계나 지속성 benzodiazepine 계 약물은 렘(REM)수면과 4단계 수면을 방해할 수 있어 투여하면 안 된다. 외상성 뇌손상 환자에서는 항콜린작용이 없는 trazodone이 권장되는 약제이며 50 mg에서 시작하여 150 mg까지 증량할 수 있다.<sup>8</sup> 그 외 낮잠을 줄이고 낮에는 활동을 하면서 규칙적으로 입면시간을 유지하는 등 일반적인 비약물적 방법을 함께 시행한다.

## 7) 피로(Fatigue)

피로증상도 뇌손상 후 흔한 증상이다.<sup>39</sup> 피로를 동반할 수 있는 다양한 관련질환을 치료한 후에도 증상의 호전이 없을 때는 정신자극제나 amantadine을 투여할 수 있다.<sup>8</sup> 최근 피로와 과도한 주간 졸림증을 호소하는 만성 외상성 뇌손상 환자를 대상으로 기면발작치료에 승인된 약물인 modafinil의 효과를 본 연구결과가 발표되었으나 피로증상과 졸림증에 대한 효과는 뚜렷하지 않았다.<sup>39</sup>

## 8) 인지기능 장애(Cognitive deficits)

외상성 뇌손상 환자의 인지기능 손상 정도는 환자가 외상 후 기억상실증에서 회복되면서 측정이 가능하다. 비록 정상 인지기능은 신경전달물질과 신경활성 펩티드(neuroactive peptide), 신경호르몬(neurohormone), 2차전령물질(2nd messenger)등 복잡한 요소들의 상호작용에 의해 이루어지지만 인지기능 장애의 치료에서도 뇌손상에 따른 신경해부 및 신경생화학적 근거에 따라 약물치료가 적용이 된다. 인지기능을 호전 시키기 위해 사용되는 약제는 주로 카테콜라민과 콜린성 기능을 보완하는 역할을 하는 약제들이고 여기에 글루탐산성 기능의 조율을 위한 약제가 있다.<sup>3</sup>

Neurobehavioral guidelines working group<sup>1</sup>에서는 인지기능을 주의력과 정보처리 능력, 기억력, 실행성 기능의 3가지 영역으로 나누어 가이드라인을 제시하였으므로 이

에 준해 논의하겠다.

주의력은 일상생활 환경 속에 있는 무수한 자극들 중 어느 특정한 자극에 관심을 집중하는 것으로 장애가 발생 시 환자는 집중하지 못하고 쉽게 산만해지며 동시에 여러 과제를 수행하기 어려워 쉬운 과제도 오랜 시간이 소요될 수 있다.<sup>1,2</sup> 주의력은 다른 인지기능 영역에 영향을 미치는 데 주의력 장애로 인해 새로운 정보를 입력하고 학습하는데 문제가 유발될 수 있고 실행성 기능과 연관이 있어 실행성 기능의 장애로 나타날 수 있다. 주의력 및 정보처리 능력의 장애의 치료를 위해서는 정신자극제인 methylphenidate와 콜린에스테라아제 억제제인 donepezil이 지침수준에서 추천이 된다.<sup>40-42</sup> 이전 연구에서 외상성 뇌손상 환자에게 methylphenidate 0.25~0.30 mg/kg BID 투여 시 정보처리 속도, 각성(vigilance), 지속적 주의력의 향상됨이 보고된 바 있다.<sup>40,41</sup> Methylphenidate는 도파민과 노르에피네프린의 분비를 증가시켜서 그물활성계(reticular activating system), 줄무늬체(striatum), 여러 피질-피질 회로에서 카테콜라민성 활동을 증가시켜 각성, 주의력, 정보처리 속도를 향상시키는 것으로 알려져 있다.<sup>3</sup> 작용 시작 시간은 30분에서 1시간으로 빠르고 효과지속시간도 짧다. 일반적으로 5 mg 용량에서 시작하여 하루 2번 아침과 정오에 투여를 하면서 5 mg씩 증량해간다. 많은 연구들에서 10~20 mg BID의 용량으로 증상호전 효과를 보고하였으나 실제 임상에서는 더 많은 용량을 사용하기도 한다. Methylphenidate의 부작용은 불안증, 초조증상, 편집증(paranoia), 불쾌감(dysphoria), 그리고 드물지만 심박과 혈압의 상승 및 정신병(psychosis)이 있을 수 있다. 정신자극제가 발작 역치를 낮춘다는 우려가 있지만 실제 연구에서는 경련 발생율이 낮아졌다고 보고되고 있어 methylphenidate를 외상성 뇌손상 환자에게 투여 시 발작의 위험을 높이는 것은 아닌 것으로 생각되고 있다.<sup>43</sup> 그 외 Zhang 등<sup>44</sup>은 콜린에스테라아제 억제제인 donepezil이 아급성기부터 만성기의 중등 및 중증 외상성 뇌손상 환자에서 주의력과 기억력을 향상시켰다고 보고하였다. 그리고 주의력 향상을 위해 도파민성 약물인 amantadine도 선택수준에서 고려해볼 수 있다.<sup>37</sup>

기억력 장애에 대해서는 콜린에스테라아제 억제제가 대표적이고 선택수준에서 methylphenidate가 있다. 콜린에스테라아제 억제제는 donepezil이 가장 많이 연구되었고 그 외 physostigmine과 rivastigime이 있다. 그러나 physostigmine은 중추와 말초 모두에 작용하므로 전신성 독성으로 인해 임상에서 사용하기 어렵다.<sup>8</sup> Rivastigime은 전향적 무작위 이중맹검 위약대조 시험에서 만성기의 중등 및 중증의 외상성 뇌손상 환자에게 비교적 안전하게

투여 가능하였으며 중등도 이상 기억력 장애가 있는 환자에서 기억력과 지속적 주의력이 향상된 소견을 볼 수 있었다.<sup>44</sup> 그러므로 콜린에스테라아제 억제제는 외상성 뇌손상 후 인지기능장애 중 기억력과 주의력 장애에 효과가 있는 것으로 추측할 수 있다. 실제 임상에서는 donepezil은 반감기가 길어서 하루 1회 용량으로 5 mg를 투여하고 2~4주후에 10 mg으로 증량을 할 수 있으나 용량에 따른 치료효과의 상승 여부는 명확하지 않다. Rivastigmine은 보통 1.5 mg BID로 시작하여 매 4주마다 1.5 mg BID씩 증량하고 galantamine은 4 mg BID로 시작하여 4 mg BID씩 증량한다. 이들 약제의 흔한 부작용은 두통, 구역, 구토, 설사, 피로, 수면장애, 근육통, 통증, 악몽 등이며 빠른 증량 때문에 생기는 경우가 흔하다. 산모나 수유 중인 경우에서는 금기이고 1도 방실 결절차단과 같은 심장전도이상이나 서맥이 있는 경우에도 피하는 것이 좋다. 간대사를 유도하는 phenobarbital, phenytoin, carbamazepine, rifampin, dexamethasone 등은 donepezil의 혈중농도를 낮출 수 있다.<sup>8</sup>

실행성 기능은 계획을 세워 우선순위에 따라 문제를 해결하고 변화에 적응하고 자신의 욕구를 억제하는 등 지적이고 현명한 고위 중추기능으로 창조적 능력을 발휘할 수 있게 하여 사회적 생활을 가능하게 한다.<sup>2</sup> 실행성 기능은 주로 뇌손상으로 인해 손상 받기 쉬운 위치에 있는 배측외측 전두엽-피질하 회로에서 관찰한다. McDowell 등<sup>45</sup>은 중증환자를 대상으로 한 연구에서 bromocriptine이 실행성 기능장애를 호전시켰다고 보고하였으나 Whyte 등<sup>46</sup>은 동일 약제로 용량과 투여 기간을 달리하여 연구를 하였을 때 효과적인 결과를 재현하지 못하였고 오히려 약물의 부작용인 저혈압 증상이 더 나타났다고 보고하였다. Kraus 등<sup>47</sup>은 만성 뇌손상 환자를 대상으로 개방표지시험방법으로 amantadine을 투여하였을 때 실행성 기능을 측정하는 검사치가 향상되고 일부 환자에서 뇌 양성자방출단층촬영술(Position emission tomography, PET)를 시행한 결과 검사치의 향상과 상관 있게 좌측 전전두엽에서 포도당 대사가 증가되었다고 보고하였다. 현재로서는 실행성 기능장애의 치료를 위한 가이드라인으로 제시될만한 약제는 없으나 임상에서는 amantadine, bromocriptine, levodopa와 같은 도파민성 약물을 가장 많이 사용하고 있으며 앞으로 더 체계적인 연구가 필요한 실정이다. 그 외 phenytoin이나 benzodiazepine계 약물들은 인지기능 장애를 더 악화시킨다는 증거가 있으므로 가능하면 끊거나 다른 약제로 대체하도록 한다.<sup>1</sup>

## 결론

아직까지는 근거자료가 부족하지만 약물치료는 외상성 뇌손상 후 유발된 행동 장애의 유용한 치료방법 중 하나로서 그 입지가 굳혀지고 있다. 약제를 적절하게 선택하는 것은 환자가 적극적으로 재활치료에 임할 수 있게 하는데 도움을 주어 궁극적으로는 기능회복을 촉진하는 역할을 한다. 그러므로 환자에게 문제가 되는 증상이 있으면 우선적으로 부적절한 약물이 있는지 살펴보고 이와 같은 약물이 있으면 줄이거나 끊고 관찰한다. 그 이후에도 약물치료의 적응증이 된다면 치료원칙을 상기하면서 주의 깊게 약물투여를 시작하고 재활치료와 적절하게 연계하도록 한다. 이때 인지재활치료나 교육 등 약물 외 방법도 함께 시행이 되어야 한다. 무엇보다 외상성 뇌손상 환자에서 약물치료는 환자에 대한 세심한 관찰과 함께 개별화된 접근이 필요하다.<sup>10</sup>

앞으로도 약물치료에 대한 연구는 지속될 것인데 많은 환자를 대상으로 하는 연구뿐만 아니라 어떤 환자에서 어떤 약물을 선택하는지, 어느 시기에 투약하는 것이 효과적 인지, 투약하는 기간 등 세분화된 적응증과 약물에 영향을 주는 요소에 관한 연구들도 필요할 것으로 생각된다. 또한 대부분의 연구는 약물의 장애(impairment) 수준에 미치는 영향에 대한 연구이므로 앞으로는 환자의 기능향상을 목표로 하는 약물의 실생활에서의 영향에 대한 연구가 더 많이 필요하다.

## 참고문헌

- 1) Warden DL GB, Gordon B, McAllister TW, Silver JM, Barth JT, Bruns J, Drake A, Gentry T, Jagoda A, Katz DI, Kraus J, Labbate LA, Ryan LM, Sparling MB, Walters B, Whyte J, Zapata A, Zitnay G. Guidelines for the pharmacologic treatment of neurobehavioral sequelae of traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2006;23:1468-1501
- 2) Whyte J, Hart T, Laborde A, Rosenthal M. Rehabilitation issues in traumatic brain injury. In: DeLisa JA, Gans BM, eds. *Physical Medicine and Rehabilitation: Principles and Practice*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005: 1677-1713
- 3) Arciniegas DB, Silver JM. Pharmacotherapy of cognitive impairment. In: Zasler ND, Katz DI, Zafonte RD, eds. *Brain Injury Medicine: Principles and Practice*. New York: Demos Medical Publishing, LLC; 2007:995-1022
- 4) Deb S, Lyons I, Koutzoukis C. Neurobehavioural symptoms one year after a head injury. *Br J Psychiatry*. 1999;174: 360-365
- 5) Lee HB, Lyketsos CG, Rao V. Pharmacological management

- of the psychiatric aspects of traumatic brain injury. *Int Rev Psychiatry*. 2003;15:359-370
- 6) Mysiw WJ, Sandel ME. The agitated brain injured patient. part 2: pathophysiology and treatment. *Arch Phys Med Rehabil*. 1997;78:213-220
- 7) DeMarchi R, Bansal V, Hung A, Wroblewski K, Dua H, Sockalingam S, Bhalerao S. Review of awakening agents. *Can J Neurol Sci*. 2005;32:4-17
- 8) Silver JM, Arciniegas DB. Pharmacotherapy of neuropsychiatric disturbances. In: Zasler ND, Katz DI, Zafonte RD, eds. *Brain Injury Medicine: Principles and Practice*. New York: Demos Medical Publishing, LLC; 2007:963-993
- 9) Crooks CY, Zumsteg JM, Bell KR. Traumatic brain injury: a review of practice management and recent advances. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2007;18:681-710
- 10) Tenovuo O. Pharmacological enhancement of cognitive and behavioral deficits after traumatic brain injury. *Curr Opin Neurol*. 2006;19:528-533
- 11) Levy M, Berson A, Cook T, Bollegala N, Seto E, Tursanski S, Kim J, Sockalingam S, Rajput A, Krishnadev N, Feng C, Bhalerao S. Treatment of agitation following traumatic brain injury: a review of the literature. *NeuroRehabilitation*. 2005;20:279-306
- 12) Fleminger S, Greenwood RJ, Oliver DL. Pharmacological management for agitation and aggression in people with acquired brain injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006: CD003299
- 13) Brooke MM, Patterson DR, Questad KA, Cardenas D, Farrel-Roberts L. The treatment of agitation during initial hospitalization after traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 1992;73:917-921
- 14) Chatham Showalter PE, Kimmel DN. Agitated symptom response to divalproex following acute brain injury. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2000;12:395-397
- 15) Wroblewski BA, Joseph AB, Kupfer J, Kalliel K. Effectiveness of valproic acid on destructive and aggressive behaviours in patients with acquired brain injury. *Brain Inj*. 1997;11:37-47
- 16) Azouvi P, Jokic C, Attal N, Denys P, Markabi S, Bussel B. Carbamazepine in agitation and aggressive behaviour following severe close-head injury: results of an open trial. *Brain Inj*. 1999;13:797-804
- 17) Herrmann N, Lanctôt K, Myszak M. Effectiveness of gabapentin for the treatment of behavioral disorders in dementia. *J Clin Psychopharmacol*. 2000;20:90-93
- 18) Childers MK, Holland D. Psychomotor agitation following gabapentin use in brain injury. *Brain Inj*. 1997;11:537-540
- 19) Feeney DM, Gonzalez A, Law WA. Amphetamine, haloperidol and experience interact to affect rate of recovery after motor cortex injury. *Science*. 1982;217:855-857
- 20) Rao N, Jellinek HM, Woolston DC. Agitation in closed head injury: haloperidol effects on rehabilitation outcome. *Arch Phys Med Rehabil*. 1985;66:30-34
- 21) McAllister TW. Neuropsychiatric aspects of TBI. In: Zasler ND, Zafonte RD, eds. *Brain Injury Medicine: Principles and Practice*. New York: Demos Medical Publishing, LLC; 2007:835-861
- 22) Alderfer BS, Arciniegas DB, Silver JM. Treatment of depression following traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil*. 2005;20:544-562
- 23) Silver JM, Yudofsky SC. Psychopharmacological approaches to the patient with affective and psychotic features. *J Head Trauma Rehabil*. 1994;9:61-77
- 24) Fann JR, Uomoto JM, Katon WJ. Sertraline in the treatment of major depression following mild traumatic brain injury. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2000;12:226-232
- 25) Fann JR, Uomoto JM, Katon WJ. Cognitive improvement with treatment of depression following mild traumatic brain injury. *Psychosomatics*. 2001;42:48-54
- 26) Rapoport MJ, Chan F, Lancot K, Herrmann N, McCullagh S, Feinstein A. An open-label study of citalopram for major depression following traumatic brain injury. *J Psychopharmacol*. 2008;in press
- 27) Hoehn-Saric R, Lipsey JR, McLeod DR. Apathy and indifference in patients on fluvoxamine and fluoxetine. *J Clin Psychopharmacol*. 1990;10:343-345
- 28) Turner-Stokes L, MacWalter R. Use of antidepressant medication following acquired brain injury: concise guidance. *Clin Med*. 2005;5:268-274
- 29) Gualtieri CT, Evans RW. Stimulant treatment for the neurobehavioural sequelae of traumatic brain injury. *Brain Inj*. 1988;2:273-290
- 30) Jorge RE, Robinson RG, Starkstein SE, Arndt SV, Forrester AW, Geisler FH. Secondary mania following traumatic brain injury. *Am J Psychiatry*. 1993;150:916-921
- 31) Koponen S, Taiminen T, Portin R, Himanen L, Isoniemi H, Heinonen H, Hinkka S, Tenovuo O. Axis I and II psychiatric disorders after traumatic brain injury: a 30-year follow-up study. *Am J Psychiatry*. 2002;159:1315-1321
- 32) Marin RS, Wilkosz PA. Disorders of diminished motivation. *J Head Trauma Rehabil*. 2005;20:377-388
- 33) Kant R, Smith-Seemiller L. Assessment and treatment of apathy syndrome following head injury. *NeuroRehabilitation*. 2002;17:325-331
- 34) Roth RM, Flashman LA, McAllister TW. Apathy and its treatment. *Curr Treat Options Neurol*. 2007;9:363-370
- 35) Kant R, Duffy JD, Pivovarnik A. Prevalence of apathy following head injury. *Brain Inj*. 1998;12:87-92
- 36) Van Reekum R, Bayley M, Garner S, Burke IM, Fawcett S, Hart A, Thompson W. N of 1 study: amantadine for the amotivational syndrome in a patient with traumatic brain injury. *Brain Inj*. 1995;9:49-53
- 37) Kraus MF, Maki PM. Effect of amantadine hydrochloride on symptoms of frontal lobe dysfunction in brain injury: case studies and review. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1997;9: 222-230
- 38) Powell JH, al-Adawi S, Morgan J, Greenwood RJ. Motivational deficits after brain injury: effects of bromocriptine in 11 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;60: 416-421
- 39) Jha A, Weintraub A, Allshouse A, Morey C, Cusick C,



- Kittelson J, Harrison-Felix C, Whiteneck G, Gerber D. A randomized trial of modafinil for the treatment of fatigue and excessive daytime sleepiness in individuals with chronic traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil.* 2008;23: 52-63
- 40) Whyte J, Hart T, Schuster K, Fleming M, Polansky M, Coslett HB. Effects of methylphenidate on attentional function after traumatic brain injury. A randomized, placebo-controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil.* 1997;76: 440-450
- 41) Whyte J, Hart T, Vaccaro M, Grieb-Neff P, Risser A, Polansky M, Coslett HB. Effects of methylphenidate on attention deficits after traumatic brain injury: a multi-dimensional, randomized, controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil.* 2004;83:401-420
- 42) Zhang L, Plotkin RC, Wang G, Sandel ME, Lee S. Cholinergic augmentation with donepezil enhances recovery in short-term memory and sustained attention after traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 2004;85:1050-1055
- 43) Wroblewski BA, Leary JM, Phelan AM, Whyte J, Manning K. Methylphenidate and seizure frequency in brain injured patients with seizure disorders. *J Clin Psychiatry.* 1992; 53:86-89
- 44) Silver JM, Koumaras B, Chen M, Mirski D, Potkin SG, Reyes P, Warden D, Harvey PD, Arciniegas D, Katz DI, Gunay I. Effects of rivastigmine on cognitive function in patients with traumatic brain injury. *Neurology.* 2006;67:748-755
- 45) McDowell S, Whyte J, D'Esposito M. Differential effect of a dopaminergic agonist on prefrontal function in traumatic brain injury patients. *Brain.* 1998;121:1155-1164
- 46) Whyte J, Vaccaro M, Grieb-Neff P, Hart T, Polansky M, Coslett HB. The effects of bromocriptine on attention deficits after traumatic brain injury: a placebo-controlled pilot study. *Am J Phys Med Rehabil.* 2008;87:85-99
- 47) Kraus MF, Smith GS, Butters M, Donnell AJ, Dixon E, Yilong C, Marion D. Effects of the dopaminergic agent and NMDA receptor antagonist amantadine on cognitive function, cerebral glucose metabolism and D2 receptor availability in chronic traumatic brain injury: a study using positron emission tomography. *Brain Inj.* 2005;19:471-479