

뇌졸중 만성기에서의 indeloxazine hydrochloride의 효과*

계명대학교 의과대학 신경과학교실

이상도·박영춘

고신대학 의학부 내과학교실

유경무

= Abstract =

Efficacy of Indeloxazine Hydrochloride on Cerebrovascular Diseases in Chronic Stage

Sang Doe Yi, MD; Young Choon Park, MD

Department of Neurology, Keimyung University School of Medicine

Kyung Mu Yoo, MD

Department of Internal Medicine, Kosin Medical College

This study was conducted to evaluate the efficacy of indeloxazine hydrochloride(Elen) on chronic stage of cerebrovascular diseases(CVD).

Total 38 patients with chronic stage of CVD(over 1 year history of CVD), 19 cerebral infarction and 19 cerebral hemorrhage, were given indeloxazine hydrochloride 20mg 3 times daily for over 3 months(3-6 mos).

The efficacy of the drug was evaluated by itemized neurological check lists in each month period. The results were summarized as follows.

1. There was significant improvement of spontaneity and emotional problems in each subsequent month after indeloxazine hydrochloride administration in a group of cerebral infarction.
2. There was also significant improvement of spontaneity, abnormal behaviors and emotional problems in each subsequent month after drug administration in a group of cerebral hemorrhage.
4. The drug was safe but rarely pruritic skin rashes and mild gastrointestinal disturbance were observed as adverse reactions.

Key Words: Cerebrovascular disease, Indeloxazine HCl

서 론

뇌졸중은 발생빈도가 높고 일단 발병하면 치명율이 높으므로 국내외를 통해 주요 사망원인 중 하나이며 특히 국내에서는 가장 높은 사망원인이다(한국인구

보건연구원, 1987). 또한 뇌졸중후 생존하더라도 비가역적인 뇌손상의 결과로 심각한 불구를 흔히 일으키는 매우 위험한 질환이다. 그러므로 뇌졸중은 고혈압을 비롯한 기타 위험인자의 조기진단 및 이들의 적절한 개선을 통하여 예방하는 것이 최선의 치료법이다. 그러나 이러한 예방대책은 완벽한 것도

* 이 논문은 1990년 계명대학교 을중연구비 및 동산의료원 조사연구비로 이루어졌음.

아니며 현실적으로 모든 사람에게 실행 가능한 것도 아니다. 그러므로 뇌졸중 발병 후의 치료 전략은 임상에서 매우 중요한 영역이라고 하겠다.

뇌졸중의 치료전략은 급성기에는 뇌출혈 및 뇌허혈에 의한 일차적 병태생리에 의한 뇌손상을 최소화하는 동시에 뇌부종 등 이차적 병태생리에 의한 신경손상이 더 진행되지 않도록 방지하며 만성기에는 손상받은 신경계의 해부학적 및 기능적 회복을 촉진시키는 것이다. 뇌졸중 후 급성기의 치료에는 적절한 혈압조절, 뇌부종의 치료, 혈액희석요법을 비롯한 혈류학(hemorheology)적 치료 방법, urokinase 등 항혈전제의 사용, thyrotropine 유리 인자(TRH)나 opiate 수용체길항제의 투여, 뇌혈류개선편제 및 칼슘통로차단제 투여 등의 여러가지 방법이 사용되거나 시도되고 있다(Toole, 1984 ; Barnett 등, 1986b ; Wood, 1988).

반면 중추신경계의 손상은 회복 불가능하다는 오랜 관념 때문에 만성기의 치료에는 물리치료 이외에는 별다른 활발한 치료 전략이 없었다. 그러나 최근 중추신경계에도 상당한 회복능력이 있다는 사실이 밝혀지면서 중추 신경의 재생(regeneration)과 가소성(plasticity)을 촉진시키는 성장인자(growth factor)의 발견 및 약물의 개발이 활발하다(Gorio, 1988 ; Varon 등, 1988 ; Waxman, 1988 ; Lipton, 1989).

저자들은 최근에 개발되어 뇌기능의 회복에 효과가 있다고 알려진 indeloxazine hydrochloride(Elen)이 뇌졸중의 만성기에 어떤 효과가 있는지를 알아보기 위하여 본 연구를 시행하였다.

재료 및 방법

1988년 11월부터 1989년 8월까지 계명대학교 동산병원 신경과와 고신대의 부속복음병원 내과에서 임상소견과 뇌전산화단층촬영에 의하여 뇌경색 또는 뇌출혈로 진단받고 1년 이상 외래 통원치료 중에 있으며, indeloxazine hydrochloride 복용에 동의한 환자 60예(뇌경색 38예, 뇌출혈 22예)를 대상으로 매일 indeloxazine hydrochloride 20mg을 1일 3회 식후에 경구로 투여 하였다. 이들 중 3개월 이상 투약받은 환자는 뇌경색과 뇌출혈 각각 19예 로써, 이들을 연구 대상으로 하여 약물효과를 판정하였으며 관찰기간 중 본 실험 약제이외에 항고혈압제, 항고지혈제를 제외한 기타 약제는 병용하지 않았다.

뇌경색환자 19예의 연령분포는 37세에서 73세로써

평균 57.8±10.57세 였으며 남자 13예, 여자 6예였고 발병에서 투약시기까지의 시간은 12-42개월로써 평균 16.3개월 이였으며 투약기간은 3-5개월로써 평균 3.2개월이였다. 뇌출혈 환자 19예의 연령분포는 17세에서 70세로서 평균 52.7±14.23세였으며 남자

Table 1. Items of neurologic evaluation in study protocol (continued)

| Items | Check lists |
|-----------------------|---|
| Emotional problem | facial expression ill humor anxiety and restlessness mood emotional incontinence |
| Subjective symptoms | headache heaviness tinnitus dizziness light headedness numbness stiff shoulder |
| Neurological symptoms | aphasia dysarthria abnormal tendon reflex seizure tremor spasticity motor weakness sensory disturbance |
| Average daily living | sitting standing walking eating washing dressing and undressing defecation bathing voiding |
| Other problems | impaired personal relation sleep disturbance hypochondriacal symptoms hallucination, delusion insight |

Table 2. Subjects characteristics

| | Cerebral infarction (N = 19) | Cerebral hemorrhage (N = 19) |
|--|---------------------------------|---------------------------------|
| Age(mean± SD, years) | 57.8± 10.57 | 52.7± 14.23 |
| Sex(men: women) | 13 : 6 | 8 : 11 |
| Interval(mean± SD, months) | 16.3± 7.09 | 23.3± 15.58 |
| Duration of medication (mean± SD, months) | 3.2± 0.63 | 3.3± 0.82 |

Interval: mean interval from onset of stroke to initiation of medication

8예, 여자 11예였고 발병에서 투약까지의 기간은 12-70개월로써 평균 15.6개월 이었으며, 투약기간은 3-6개월로써 평균 3.3개월이었다(표 2).

연구대상의 신경학적 추적검사는 조사표(표 1)에 의거하여 약물투여 직전, 약물투여 후 1개월, 2개월, 3개월에 각각 실시하여 그 성적을 투약전과 비교하여 약효를 판정하였다. 이 조사표는 자발성(5개 소항목; 20점), 이상행동(4개 소항목; 16점), 지적정신기능(7개 소항목; 28점), 언어(3개 소항목; 12점), 정서(5개 소항목; 20점), 자각증상(7개 소항목; 28점), 신경증상(8개 소항목; 27점), 일상생활 동작장애(9개 소항목; 34점), 기타장애(5개 소항목; 20점) 등 9개 큰항목에 총 53개의 소항목으로 구성되어 신경학적 검사를 측정하게 되어 있으며 각 소항목은 무증상 0점, 경도 1점, 중등도 2점, 고도 3점, 최고도 4점으로서 점수화할 수 있게 되어 있다. 이렇게 측정된 각 소항목별 점수를 9개의 큰항목에 따라 합산하고 이들 모두를 합산하여 총점수를 구하였다. 약물투여의 효과는 약물투여 1개월, 2개월 및 3개월 후에 각각 측정된 9개의 큰항목별 평균 점수와 평균 총점수를 약물투여 직전의 점수와 비교하여 paired t-test에 의하여 유의성을 검정하여 평가하였다.

실험약물의 부작용을 알아보기 위하여 말초혈액 검사, 간기능검사 및 신장기능검사 등을 투약 전 1회와 투약 후 1회 이상 시행하였으며 투약 중 기타 다른 부작용의 발현에 대하여 문진하였다.

성 적

조사표에 의거하여 측정된 뇌경색환자에서 투약 전 장애정도의 총점수는 14-76점(평균 37.6± 15.32점), 투약 1개월 후에 측정된 총점수는 14-70점(평균 35.5± 14.77점), 투약 2개월 후에는 14-76(평균 34.3±

15.91점), 투약 3개월 후에는 12-74점(평균 32.3± 16.55점)으로 점차 호전되는 경향을 보였다. 장애항목별 점수의 변화를 보면 자발성과 정서의 장애는 유의한 호전을 보였으나 기타 장애는 투약에 따른 변화가 없었다(표 3).

Table 3. Average scores of each items according to medication duration in patients with cerebral infarction

| Items(full score) | Average scores according to medication duration | | | |
|---------------------------|---|------|------------------|--------------------|
| | 0 | 1M | 2M | 3M |
| Spontaneity(20) | 9.2 | 8.1 | 7.7 | 6.6 ^a |
| Abnormal behavior(16) | 1.8 | 1.9 | 1.8 | 1.7 |
| Intellectual function(28) | 2.3 | 2.3 | 2.4 | 2.3 |
| Language(12) | 1.1 | 1.1 | 1.1 | 1.1 |
| Emotional problem(20) | 5.7 | 4.9 | 4.0 ^a | 3.5 ^{b,c} |
| Subjective symptoms(28) | 3.2 | 3.0 | 3.0 | 2.9 |
| Neurological symptoms(27) | 7.5 | 7.5 | 7.6 | 7.5 |
| Average daily living(34) | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 4.0 |
| Others(20) | 1.8 | 1.7 | 1.8 | 1.7 |
| Total(205) | 37.6 | 35.5 | 34.3 | 32.3 |

a: p<0.05 vs. premedication base score (0)

b: p<0.01 vs. premedication base score (0)

c: p<0.05 vs. postmedication 1M score (1M)

투약 직전 뇌출혈환자에서 측정된 장애정도의 총점수는 13-63점(평균 34.9± 13.82점), 투약 1개월 후에는 4-60점(평균 32.2± 14.99점), 투약 2개월 후에는 4-60점(평균 31.2± 15.31점), 투약 3개월 후에는 3-55점(평균 30.1± 15.86점)으로 점차 호전되는 경향이 있었다. 장애항목에 따른 점수의 변화는 자발성, 이상행동 및 정서의 장애는 유의한 호전을 보였으나 다른 장애에서는 큰 변화를 관찰할 수 없었다(표 4).

Table 4. Average scores of each items according to medication duration in patients with intracerebral hemorrhage

| Items(full score) | Average scores according to medication duration | | | |
|---------------------------|---|------------------|------------------|--------------------|
| | 0 | 1M | 2M | 3M |
| Spontaneity(20) | 8.4 | 6.6 ^a | 6.1 ^a | 5.2 ^{b,c} |
| Abnormal behavior(16) | 0.8 | 0.8 | 0.7 ^a | 0.7 ^a |
| Intellectual function(28) | 1.1 | 1.1 | 1.1 | 1.2 |
| Language(12) | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 |
| Emotional problem(20) | 4.8 | 4.0 | 3.8 | 3.5 ^a |
| Sbjective symptoms(28) | 2.9 | 2.8 | 2.8 | 2.8 |
| Neurological symptoms(27) | 8.7 | 8.8 | 8.7 | 8.7 |
| Average daily living(34) | 6.2 | 6.2 | 6.1 | 6.1 |
| Others(20) | 1.8 | 1.5 | 1.5 | 1.5 |
| Total(205) | 34.9 | 32.2 | 31.2 | 30.1 |

a: p<0.05 vs. premedication base score (0)
 b: p<0.01 vs. premedication base score (0)
 c: p<0.05 vs. postmedication 1M score (1M)

뇌색환자와 뇌출혈환자에서 투약에 따른 장애점수의 호전 정도는 상호 유의한 차이가 없었다.

투약 후 60예 중 2예에서 투약 후 5일째와 8일째에 전신에 소양성 발진을 보였으며 이것은 약물중단 후 수일 뒤 회복되었으며 일부환자에서 경미한 위장장애를 호소한 것 이외에는 약물에 의한 다른 부작용은 없었다. 연구대상 38예 모두에서 채혈을 통한 말초혈액, 간기능 및 신장기능에는 투약 전과 투약 후에 의미있는 변동이 없었다.

고 찰

뇌졸중에 의하여 야기된 신경장애의 자연적 임상경과는 발병후 첫 3개월내에는 많은 호전을 보이나 점차호전이 적어져서 발병 6개월 후에는 거의 호전을 보이지 않으며, 간혹 6개월 후 1년사이에도 호전을 보일 수 있으나 1년 이후에는 호전이 거의 없다(Bard와 Hirschberg, 1965; Katz등, 1966; Andrews등, 1981; Skilbeck등, 1983). 본 연구의 대상들은 뇌졸중 발병 1년 후의 환자들임으로 본 연구의 성적에서 나타난 이들에서의 임상경과의 호전은 자연치유보다는 indeloxazine hydrochloride투여 효과에 의한 것으로 판단된다.

Indeloxazine hydrochloride의 작용기전에 관하여

Harada와 Maeno(1979)는 이 약물이 중추신경계에서 norepinephrine과 serotonin의 재흡수를 차단하여 수용체에서 이들 신경전달물질의 작용을 증강시킨다고 하였으며 Yamamoto와 Shimizu(1987)는 이 약물이 중추신경계의 acetylcholine함량을 증가시켜 학습 행동을 효율화시키며 scopolamine에 의한 기억상실을 호전시킨다고 하였다 또한 이 약물은 뇌의 포도당과 ATP농도를 증가시켜 뇌의 에너지대사를 촉진하여 저산소증에 대한 뇌보호기능이 있다고 하며 항reserpine작용도 보인다고 한다(Tachikawa등, 1979; Yamamoto등, 1985). 따라서 이들 모든 기전들이 함께 작용하거나 이들 기전 중 일부가 뇌졸중 만성기의 임상경과를 호전시킬 수 있을 것으로 추측은 되지만 확실한 기전에 관하여는 향후 보다 많은 연구에 의하여 밝혀질 것으로 본다.

본 연구의 성적에서 약물사용 후 장애항목별 호전도를 비교해 보면 타항목에는 약물사용 후 큰 변화가 없으나 자발성, 이상행동 및 정서장애에는 현저한 효과를 보임으로 본 약제가 주로 정서장애를 개선시켜 뇌졸중환자의 임상경과를 호전시킬 수 있다. 뇌졸중환자에서 흔히 관찰할 수 있는 정서장애는 파국반응(catastrophic reaction), 무관심(indifference reaction), 우울증, 불안장애, 환각증, 편집증 및 조증 등이 있으며 이 중 우울증이 가장 흔한 것으로 알려져 있다(Robinson과 Forrester, 1987).

뇌졸중 후에 발생하는 우울증의 빈도는 26-60%에 달하여 특히 좌측대뇌반구의 뇌졸중에서 우측대뇌반구의 뇌졸중에서보다 높은 빈도를 보인다(Folstein등 1977; Robinson과 Szetela, 1981; Feibel과 Springer, 1982; Finkelstein등, 1982; Robinson등, 1982, 1983, 1984). 뇌졸중환자에서 발생하는 우울증의 빈도는 장애정도가 비슷한 다른 질환들에서 보다 훨씬 높으며 우울증의 생물학적 표적(biological marker)으로 이용되는 dexamethasone자극검사상 비역제의 빈도도 다른 질환에서보다 높음으로 뇌졸중 후에 발생하는 우울증은 신체적장애에 따른 심리적 반응이 아닌 뇌손상에 따른 생리적변화의 결과일 가능성이 높다고 한다(Finkelstein등, 1982; Robinson과 Price, 1982). 실제로 뇌졸중 후에 인체와 동물에서 catecholamine의 농도가 저하됨을 관찰할 수 있으며(Meyer등, 1973; Brown등, 1974; Cohen등, 1975), 이러한 사실은 뇌졸중 후에 발생하는 우울증이 catecholamine 결핍이론(catecholamine depletion theory of depression, Schildkraut, 1965)으로 설명될

수 있음을 시사한다고 하겠다. 또한 catecholamine의 농도를 증가시키는 항우울제가 뇌졸중 후에 발생하는 우울증에 상당한 효과가 있음이 관찰되었다(Lipsey 등, 1984 ; Reding 등, 1986). 상기한 indeloxazine hydrochloride의 약리작용 중 catecholamine작용의 증강 효과는 이와같은 견지에서 뇌졸중 후의 우울증에 효과가 있을 것으로 기대되며 본 연구에서의 정서장애 개선 효과는 이와 관련될 가능성이 있다고 하겠다. 또한 본 약제 투여후 경미하나마 신경장애 개선 효과도 있음을 관찰하였는데 이 역시 amphetamine 등의 catecholamine작용을 증강시키는 약물투여에 의하여 운동마비가 호전되고, butyrophenone 등 catecholamine 길항물질이 운동마비의 회복을 방해한다는 연구들(Marotta 등, 1977 ; Feeney 등, 1982 ; Crisostomo 등, 1988)로 미루어 볼 때 본 약제의 catecholamine증강작용으로 설명될 수 있을것 같다. 그러나 본 연구에서 우울증에 관한 체계적인 검사를 시행하지 않았기 때문에 연구대상들의 우울증의 유무에 관하여는 정확히 알 수 없으며 따라서 본 성적의 정서장애 개선효과가 catecholamine 증강작용과 관련된다고 단정짓기는 어려울 것 같다. 또한 뇌졸중 후의 catecholamine농도의 변화는 관찰자에 따라 논란이 있으므로(Meyer 등, 1973, 1974, 1976 ; Barnett 등 1986a), 본 약제에 의한 신경장애의 개선효과를 catecholamine작용의 증강효과때문으로 설명하기는 어려움이 있다고 하겠다.

한편 중추신경계도 말초신경계처럼 신경손상 후 상당한 회복능력을 갖는다는 사실이 밝혀지면서 중추신경의 회복기전에 관한 많은 연구가 있으며 최근에는 중추신경의 회복을 촉진시키는 물질의 개발에 많은 노력이 경주되고 있다(Cotman과 Anderson 1988, Goldberger와 Murray 1988). 이러한 관점에서 뇌졸중 후에 보이는 indeloxazine hydrochloride의 효과는 아직은 잘 밝혀지지 않은 중추신경회복기전을 촉진시키는 작용에 의한 가능성을 배제할 수 없다고 하겠다. 또한 본 연구의 성적이 위약효과(placebo effect)에 의한 가능성도 있으므로 이중맹(double blind) 검사등을 통한 추후의 연구가 필요하다고 하겠다.

요 약

저자들은 뇌졸중 만성기의 치료제로서 indeloxazine hydrochloride의 효과를 알아보기 위하여 1988년

11월부터 1989년 8월까지 계명대학교 동산병원 신경과와 고신의대 부속복음병원 내과에서 뇌졸중으로 진단된 후 1년이 경과한 뇌경색 및 뇌출혈 각각 19예를 대상으로 indeloxazine hydrochloride 20mg을 하루 3회 3개월 이상 투여하여 다음과 같은 성적을 얻었다.

뇌경색 19예에서 신경학적 조사표에 따라 투약 전, 투약 후 1개월, 2개월 및 투약후 3개월째에 측정된 평균장애점수는 각각 37.6점, 35.5점, 34.3점, 32.2점으로 투약에 따라 매월 호전되는 경향을 보였으며 자발성 및 정서장애는 유의하게 호전되었다.

뇌출혈 19예에서 투약전, 투약 후 1개월, 2개월, 및 투약 후 3개월째에 신경학적 조사표에 따라 측정된 평균 장애점수는 각각 34.9점, 32.2점, 31.2점, 30.1점으로 투약 따라 매월 호전되는 경향을 보였으며 자발성, 이상행동 및 정서장애는 유의하게 호전되었다.

만성기의 뇌경색군과 뇌출혈군 간에 indeloxazine hydrochloride의 효과의 차이는 없었다.

Indeloxazine hydrochloride는 부작용으로서 피부의 소양성발진과 경한 위장장애를 볼 수 있었으나 투약을 중단함으로써 소실되었다.

참 고 문 헌

- 한국인구보건연구원 : 의료자원과 관리회계에 관한 연구조사. 1987, p 91.
- Andrews K, Brocklehurst JC, Richards B, et al: The rate of recovery from stroke and its measurement. *Int Rehab Med* 1981; 3: 155-161.
- Bach-y-rita P: Central Nervous system lesions; sprouting and unmasking in rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil* 1981; 62: 413-417.
- Bard G, Hirschberg GG: Recovery of voluntary motion in the upper extremity following hemiplegia. *Arch Phys Med Rehabil* 1965; 46: 567-572.
- Barnett H JM, Stein BM, Mohr JP, et al: *Stroke. pathophysiology, diagnosis and management*. New York, Churchill Living stone, 1986a, vol I, pp 77-79.
- Barnett H JM, Stein BM, Mohr JP, et al: *Stroke. pathophysiology, diagnosis and management*. New York, Churchill Livingstone, 1986b, vol II, pp 921-1084.
- Brown KM, Carlson A, Ljungren BL, Effect of ischemia on monoamine metabolism in the brain. *Acta Physiol Scand*: 1974; 90: 789-791.

- Cohen HP, Waltz AG, Jacobson RL: Catecholamine content of cerebral tissue after occlusion or manipulation of middle cerebral artery in cats. *J Neurosurg* 1975; 43: 32-36
- Cotman CW, Anderson KJ: Synaptic plasticity and functional stabilization in the hippocampal formation; possible role in Alzheimer's disease, in Waxman SG(ed): *Advances in Neurology*. New York, Raven Press, 1988, vol 47, pp 313-360.
- Crisostom EA, Duncan PW, Propst M, et al: Evidence that amphetamine with physical therapy promotes recovery of motor function in stroke patients. *Ann Neurol* 1988; 23: 94-97
- Feeney DM, Gonzales A, Law WA: Amphetamine, haloperidol and experience interact to affect rate of recovery after motor cortex injury. *Science* 1982; 217: 855-857.
- Feibel JH, Springer CJ: Depression and failure to resume social activities after stroke. *Arch Phys Med* 1982; 63: 276-277.
- Finkelstein Sm Benowitz LI, Baldessarini RJ, et al: Mood, vegetative disturbance, and dexamethasone suppression test after stroke. *Ann Neurol* 1982; 12: 463-468.
- Folstein MF, Maiberger R, Mc Huhg PR: Mood disorder as a specific complication of stroke. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977; 40: 1018-1020.
- Goldberger ME, Murray M: Patterns of sprouting and implications for recovery of function, in Waxman SG(ed): *Advances in Neurology*. New York, Raven press, 1988, vol 47, pp 361-385.
- Gorio A: Gangliosides as a possible treatment affecting neuronal repair process. in Waxman SG(ed): *Advances in Neurology*. New York, Raven press, 1988, pp 523-530.
- Harada M, Maeno H: Biochemical characteristics of a potential antidepressant, [(+)-2[(inden-7-ylloxy) methyl] morpholine hydrochloride, YM-08 054], and its derivatives ;with potential antidepressant properties. *Biochem Pharm* 1979; 28: 2645-2651.
- katzs, Ford AB, Chinn AB, Newill VA: Prognosis after strokes. Part III: Longterm course of 159 patients. *Medicine* 1966; 45: 236-246.
- Lipsey JR, Robinson RG, Pearlson GD, et al: Nortriptyline treatment of post stroke depression; A double blind treatment trial. *Lancet* 1984; I: 297-300.
- Lipton SA: Growth factors for neuronal survival and process regeneration. *Arch Neurol* 1989; 46: 1241-1248.
- Marotta RF, Logan N, Potegal M, et al: Dopamine agonists induce recovery from surgically induced septal rage. *Nature* 1977; 269: 513-515.
- Meyer JS, IKamoto S, Sari A, et al: Effects of alpha adrenergic blockade and autoregulation and chemical vasomotor control in patients with stroke. *Stroke* 1974; 5: 167-170.
- Meyer JS, Miyakawa Y, Welch KMA, et al: Influence of adrenergic receptor blockade on circulatory and metabolic effects of disordered neurotransmitter function in stroke patients. *Stroke* 1976; 7: 158-162.
- Meyer JS, Shimazu K, Okamoto S, et al: Effects of alpha adrenergic blockade and autoregulation and chemical vasomotor control of CBF in stroke. *Stroke* 1973; 4: 187-192.
- Meyer JS, Stoica E, Pascu I, et al: Catecholamine concentration in CSF and plasma of patients with cerebral infarction and hemorrhage. *Brain* 1973; 96: 277-280.
- Redinig MJ, Orto LA, Winter SW, et al: Antidepressant therapy after stroke. *Arch Neurol* 1986; 43: 763-765.
- Robinson RG, Forrester AW: Neuropsychiatric aspects of cerebrovascular disease, Hales RE, Yudofsky SC(eds): *Textbook of Neuropsychiatry*. Washington, American psychiatric press, 1987, pp 111-208.
- Robinson RG, Kubos KL, Starr LB, et al: Mood disorders in stroke patients; Importance of location of lesion. *Brain* 1984; 107: 81-93.
- Robinson RG, Price TR: Post-stroke depressive disorders; A follow-up study of 103 outpatients. *Stroke* 1982; 13: 635-641.
- Robinson RG, Starr LB, Kubos KL, et al: A two year longitudinal study of post-stroke mood disorders; findings during the initial evaluation. *Stroke* 1983; 14: 736-744.
- Robinson RG, Szetela B: Mood change following left hemisphere brain injury. *Ann Neurol* 1981; 9: 447-453.
- Schild kaut JJ: The catecholamine hypothesis of affective disorders; A review of supporting evidence. *Am J Psychiatry* 1965; 122: 509-522.
- Skilbeck CE, Wade DT, Hewer RL, et al: Recovery after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983; 46: 5-8.
- Tachikawa S, Harada M, Maeno H: Pharmacological and biochemical studies on a new compound, 2-(7-indenylloxymethyl) morpholine hydrochloride

- (YM-08054-1), and its derivatives with potential antidepressant properties. *Arch Int Pharmacodyn* 1979; 238: 81-95.
- Toole JF: *Cerebrovascular Disorders*, ed3. New York Raven Press, 1984, pp 215-230.
- Varon S, Manthorpe M, Davis GE, et al: Growth factors, Waxman SG(ed): *Advances in Neurology*. New York, Raven press, 1988, vol 47 pp 493-521,
- Waxman SG: Functional recovery in disease of the nervous system, in Waxman SG(ed): *Advances in neurology*. New York, Raven Press, 1988 pp 1-7.
- Wood JH: *Cerebral blood flow physiologic and clinical aspects*. New York, McGraw-Hill Book Company, 1988, pp 593-678.
- Yamamoto M, Shimizu M, Harada M: Pharmacological and biochemical studies on indeloxazine hydrochloride(YM-08054), a new cerebral activator. *Clin Rep* 1985; 19: 193-213.
- Yamamoto M, Shimizu M: Effects of indeloxazine hydrochloride(YM-08054) on anoxia. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1987; 286: 272-281.