

중증 두부 외상 환자의 혈중 Catecholamine치와 예후*

계명대학교 의과대학 신경외과학교실

박병규 · 김동원 · 손은익 · 이정교 · 임만빈 · 김인홍

=Abstract=

The Plasma Catecholamine Levels and Prognosis in Severe Traumatic Brain Injury Patients

Byung Kyu Park, M.D., Dong Won Kim, M.D., Eun Ik Son, M.D.,
Jung Kyo Lee, M.D., Man Bin Yim, M.D., In Hong Kim, M.D.

*Department of Neurosurgery, School of Medicine, Keimyung University,
Taegu, Korea*

Activation of the sympathetic nervous system in mediating the stress response attends traumatic brain injury. Plasma dopamine(DA), epinephrine(E), norepinephrine(NE) levels were measured in 26 severe traumatically brain injured patients to determine whether catecholamine levels obtained within 24 hours after injury provide reliable prognostic endogenous markers of outcome.

Patient outcome was determined at 1 week using the Glasgow Coma Scale(GCS) and at the time of discharge the Glasgow Outcome Scale(GOS). 7 patients with diseases except those with a severe traumatic brain injury were selected as a control group.

Firstly, we analyzed the difference of the average DA, E, and NE between the control group and severe traumatic brain injury patients. Secondly, we analyzed the difference of the average catecholamine levels in the 3 groups according to admission GCS scores(respectively 3~4, 5~7, 8~9). Third, we analyzed the difference of the average catecholamine levels in the 5 groups according to GCS scores at 1 week(respectively dead, 3~4, 5~7, 8~11, >11). Finally, we analyzed the difference of the average catecholamine levels in the 5 groups according to GOS at the time of discharge.

As a result, there was no statical difference between the level of DA in the control grop and those of the severe brain injury patients. But the level of E an NE in the experimental group were higher than the control group(respectively $p<0.03$, $p<0.04$). The admission GCS score correlated highly with the catecholamine levels(NE : $r=0.69$, $p<0.001$; E : $r=0.42$, $p<0.03$; DA : $r=0.42$, $p<0.03$). In patients with admission GCS of 3 to 4, NE levels increased fourfold above other group($p<0.005$). In the 13 patients with GCS scores of 3 or 4 on admission. NE levels predicted outcome at 1 week. All two patients with NE

*본 논문의 요지는 1990년 추계 신경외과 학술대회에서 발표되었음.

*본 논문은 1990년 동산의료원 조사연구비 및 을종연구비의 일부 보조로 이루어졌음.

levels less than 750 pg/ml were survived, while 10 of 11 with NE levels greater than 750 pg/ml were died($p<0.02$). The levels of NE was significantly higher in patients who died than in those with better outcome($p<0.02$).

Therefore, these findings indicated that the level of circulating NE is an excellent endogenous marker that appear to reflect the extent of brain injury and that may predict the likelihood of recovery.

KEY WORDS : Sympathetic nervous system · Stress response · Dopamine · Epinephrine · Norepinephrine · Endogenous markers

서 론

중증 두부 외상 환자에서는 중추신경계에 직접 손상을 주어 신경학적인 장해를 일으킬 뿐만 아니라 교감신경계와 부신 수질에 자극을 주어 대사장해 및 전신적인 장해가 일어난다. 이러한 장해에는 두개강내 압력상승²¹⁾, 뇌 산소 요구량 증가²⁰⁾, 심근괴사⁷⁾⁹⁾, 부정맥¹⁶⁾²³⁾, 폐 합병증⁸⁾¹²⁾, 영양 요구량의 변화⁵⁾ 및 성선 기능 저하증³²⁾이 포함된다. 신체에서 stress가 있을 때 교감신경계가 반응한다는 것은 잘 알려진 사실이며¹⁰⁾ 따라서 두개강 내압이 상승된 뇌손상 환자들에게 혈중 catecholamine치가 현저히 증가되고 고혈압, 빈맥, 과호흡 등 여러 가지 교감신경계 반응이 증가된다고 한다. 또 두부 외상 환자 중 Glasgow Coma Scale(이하 GCS라 함)의 수치가 낮은 경우에는 GCS가 높은 경우보다 혈중 Norepinephrine(이하 NE라 함)치가 높고¹⁷⁾, 혈압과 맥박수의 증가에 비례하여 혈중 NE치가 높다고 한다⁷⁾.

중증 두부 외상 환자에서 예후는 주로 GCS를 이용하였으나 GCS가 낮은 경우에는 예후 예측에 어려움이 많았다. 그래서 보조적으로 환자의 나이, 무의식의 기간, 진단명, 동공반사, 유발전위 검사, 두개강내 압력 측정 등³⁾⁴⁾¹³⁾¹⁷⁾²²⁾²⁵⁾으로 문제점을 개선할 수 있었으나 여전히 예후 예측에 어려움이 많았다. 그러므로 중증 두부 외상 환자에게 손상 정도와 예후를 예측하는 내인성 지표가 있다면 환자의 간호 및 예후를 개선할 수 있으리라 생각된다. 따라서 저자는 중증 두부 외상 환자를 대상으로 혈중 catecholamine을 측정하여 외상 정도와 예후 예측에 내인성 지표가 되는지 연구하였다.

재료 및 방법

1. 재료 및 임상 분석

1990년 1월부터 1990년 6월까지 계명대학교 동산의료원에서 두부 외상으로 입원한 환자 중 GCS가 9이하인 26례의 환자를 실험군으로 하였고, 대조군은 두부 외상 이외의 진단으로 입원한 7례를 대상으로 하였다.

실험군은 채혈 당시 GCS에 따른 의식 정도에 따라 GCS 3~4군, GCS 5~7군, GCS 8~9군 등 3군으로 나누었으며 입원 1주일 후 GCS에 따라 사망군, GCS 3~4군, GCS 5~7군, GCS 8~11군, GCS 12이상군 등 5군으로 나누었고 또 퇴원 시에는 Glasgow Outcome Scale(이하 GOS라 함)에 따라 dead군, persistent vegetative state군, severe disability군, moderate disability군, good recovery군 등 5군으로 분류하였다. 환자의 평균 연령은 34.2세(5~56세)였으며 성별로는 남자가 13례, 여자가 7례였고, 채혈 당시 GCS 3~4군이 13례, GCS 5~7군이 11례, GCS 8~9군이 2례였으며 사고의 유형별로는 교통사고가 13례로 가장 많았으며 낙상 4례, 구타 2례, 기타 1례였다(Table 1). 모든 환자에서 뇌 전산화 단층 촬영을 시행하여 가장 환자의 의식과 관련이 있으리라 추정되는 소견을 진단명으로 하였으며 뇌경막하 혈종 11례, 뇌좌상 5례, 뇌경막상 혈종 4례, 뇌실질내 출혈 4례, 미만성 뇌손상 1례, 외상성 뇌지주막하 출혈 1례였다(Table 2).

채혈 당시 shock와 폐혈증은 모든 환자에서 없었다. 대조군은 척추 추간판 탈출증 환자에게 혈액을 채취하였다. 실험군에서 치료 방법은 1) dopamine(이하 DA라 함)을 채혈하기 전까지는 사

Table 1. Patient Demographics in 26 cases with severe brain injury

Patient Data	No.	%
Gender		
Male	19	73
Female	7	27
Age(yr)		
0~9	2	7.7
10~19	2	7.7
20~29	7	26.9
30~39	2	7.7
40~49	10	38.5
50~59	3	11.5
Initial GCS* Score		
3~4	13	50
5~7	11	42
8~9	2	8
Mechanism of injury		
Motor vehicle accident	19	73
Falldown	4	15
Assault	2	8
Others	1	4

*GCS : Glasgow Coma Scale

용하지 않았고 2) 수술할만한 병변은 가능한 조기에 수술을 시행하였다.

2. 혈액의 처치 및 혈중 Catecholamine의 측정 방법

전주와(antecubital fossa)에 혈관침을 삽입한 후 적어도 30분이 경과한 다음 정맥혈 1ml를 EGTA (0.06mg/ml)이 담긴 microcentrifuge tube에 담아 즉시 3분간 15,000rpm으로 원심 분리한 후 혈장을 분리하여 검사 당일까지 영하 70°C에 보관하였다. 측정일에 혈장을 얼음물속에서 녹인 후 50μl를 취하여 Peuler 및 Johnson(1977)의 방사성 효소법으로 측정하였다. 측정방법을 요약하면 다음과 같다.

먼저 혈장이 담긴 시험관에 10μl의 s-adenosyl-methione과 10μl의 catecol-O-methyltransferase를 함께 혼합한 후 37°C수조에서 60분간 반응시킨 후 얼음물에 넣고 borate buffer(PH 10.0)를 추가하여 반응을 정지시킨다. 2ml의 toluen-isoamylcohol로 추출한 후 영하 30°C의 methanol bath에서 물과 용매 성분을 분리하여 용매 성분은 버리고

물 성분을 thin layer chromatograph(이하 TLC라 함)로 혈장 NE, E 및 DA을 분리한다. Catecholamine의 각 부분을 TLC에서 유리시켜서 counting vial에 담고 silicagel에 부착된 유효성분을 ammonium hydroxide로 세척하고 10ml의 cocktail 용액을 추가하여 혼합한 후 scintillation counter(β-ray, Hewlett Packard 사)를 이용하여 측정하였다.

3. 분석 방법

대조군과 실험군과의 catecholamine의 측정치를 비교하였고 채혈 당시 3군으로 분류된 각군간의 측정치 비교, 입원 1주일후 5군으로 분류된 각군간의 측정치 비교, 퇴원시 5군으로 분류된 각군간의 측정치를 비교하여 손상 정도와 예후에 따라 각군간의 catecholamine 측정치가 유용한지 조사하였고 유의성 검정은 t-test와 일원 분산 분석법을 이용하였다.

성 적

1. 대조군과 실험군(중증 두부 외상 환자)에서의 입원시 측정한 혈중 Catecholamine 측정치간의 차이

대조군 7례의 catecholamine의 평균 측정치는 NE 240 ± 113.1 , E 33.6 ± 6.6 , DA 347.1 ± 70.7 pg/ml였고 (Table 3) 실험군의 평균 측정치는 NE 1246.3 ± 237.5 , E 798 ± 166.3 , DA 296.3 ± 54 pg/ml로서 중증 두부 외상 환자군에서의 E과 NE의 측정치가 대조군보다 유의하게 높았다(E, p<0.03 ; NE, p<0.04). 그러나 중증 두부 외상 환자군에서의 DA의 측정치와 대조군의 측정치 사이에는 통계학적 유의성이 없었다(Table 4).

2. 채혈시 GCS 수치에 따른 혈중 Catecholamine 측정치의 상관관계

채혈시 GCS 수치에 따른 catecholamine의 상관관계를 관찰하였다. 회귀 분석법에 의해 구해진 상관계수(r)은 NE 0.69, E 0.42, DA 0.42로 GCS 수치가 낮을수록 catecholamine 측정치가 GCS 수치가 높은례보다 상대적으로 높았다(Fig. 1).

3. 채혈시 3군으로 분류된 각군에서의 혈중 Catecholamine 측정치 비교

GCS 3~4군의 catecholamine 평균 측정치 NE

1967.8±376.5, E 1129.2±287.5, DA 385.1±100.9 pg/ml였고 GCS 5~7군의 catecholamine의 평균 측정치는 NE 526.7±95.3, E 416.2±107.5, DA 215 ±30.5 pg/ml였으며 GCS 8~9군의 catecholamine

평균 측정치는 NE 514±93, E 745±620, DA 167±27 pg/ml였다.

GCS 3~4군의 NE 평균 측정가는 GCS 5~9군의 그것보다 통계학적으로 유의하게 ($p<0.005$) 높

Table 2. Clinical summary of 26 patients with severe brain injury

Case No.	Age(yr)	Sex	Diagnosis*	GCS [†]	1 grade**	GCS 2 grade***	GOS****
1	42	M	EDH	2		5	5
2	51	F	SDH	2		2	1
3	28	M	EDH	2		1	1
4	28	F	SDH	1		1	1
5	19	M	SDH	2		4	5
6	56	M	SDH	1		1	1
7	40	M	ICH	1		1	1
8	38	M	DAI	2		3	4
9	47	M	ICH	1		1	1
10	44	M	Cbr.contu	1		3	5
11	49	F	SDH	1		1	1
12	26	M	Cbr.contu	2		1	1
13	42	M	SDH	2		1	1
14	17	M	SDH	3		5	5
15	5	F	SAH	1		1	1
16	5	F	ICH	2		3	4
17	31	M	Cbr.contu	1		2	1
18	48	F	SDH	1		1	1
19	20	M	ICH	3		5	4
20	25	M	Cbr.contu	2		5	5
21	43	M	SDH	1		2	1
22	43	M	EDH	1		1	1
23	53	M	SDH	1		1	1
24	40	M	EDH	2		4	5
25	20	M	Cbr.contu	1		1	1
26	29	F	SDH	2		4	4

*GCS : Glasgow Coma Scale

*Diagnosis

EDH : epidural hematoma

SDH : subdural hematoma

ICH : intracerebral hematoma

Cbr.contu : cerebral contusion

DAI : diffuse axonal injury

SAH : subarachnoid hemorrhage

**GCS 1 grade : initial GCS grade

1 : severe(GCS score, 3-4)

2 : marked(GCS score, 5-7)

3 : moderate(GCS score, 8-9)

***GCS2 grade : GCS grade after 1 week

1 : dead

2 : severe(GCS score, 3-4)

3 : marked(GCS score, 5-7)

4 : moderate(GCS score, 8-11)

5 : mild(GCS score, >11)

****GOS : Glasgow Outcome Scale

1 : dead

2 : persistent vegetative state

3 : severe disability

4 : moderate disability

5 : good recovery

Table 3. Plasma catecholamine levels(pg/ml) in the control group

No.	Age	Sex	Diagnosis	Dopamine	Epinephrine	Norepinephrine
1	52	F	HCD*	136	35	145
2	48	F	HLD**	78	66	62
3	21	M	HLD	543	42	414
4	46	F	HLD	288	30	257
5	23	M	HLD	376	14	312
6	48	F	HCD	488	16	235
7	53	F	HCD	521	32	255
Mean \pm S.E.				347.1 \pm 70.7	33.6 \pm 6.6	240 \pm 113.1

*HCD : Herniated Cervical Disc **HLD : Herniated Lumbar Disc

Table 4. Comparision of average plasma catecholamine levels between control group and severe brain injury cases

Group	Dopamine(pg/ml)	Epinephrine(pg/ml)	Norepinephrine(pg/ml)
Control group	347.1 \pm 70.7(n=7)*	33.6 \pm 6.6(n=7)	240 \pm 113.1(n=7)
Experimental group	296.3 \pm 54.0(n=26)	798.0 \pm 166.3(n=26)	1246.3 \pm 237.5(n=26)

()* : No. of patients t-test : Epinephrine($p < 0.03$), Norepinephrine($p < 0.04$)

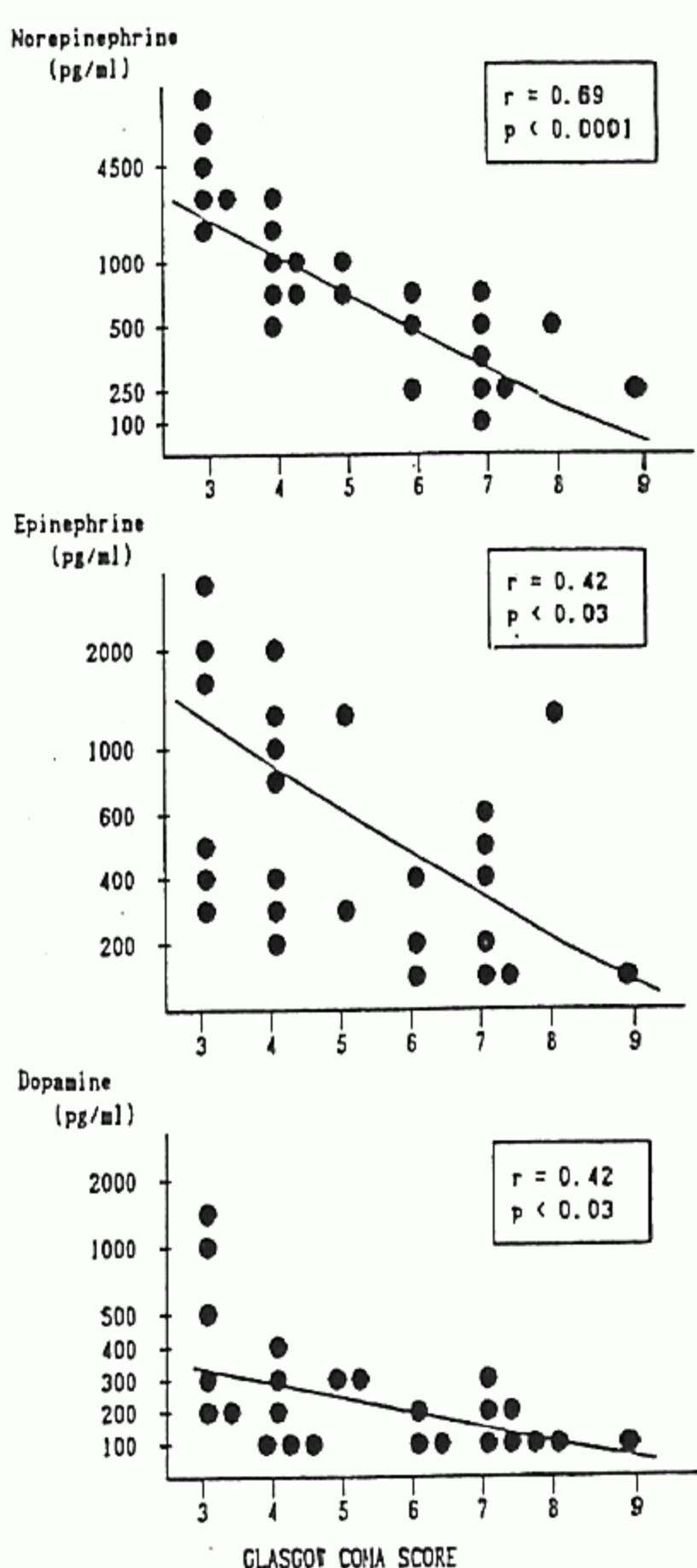


Fig. 1. Correlations of plasma catecholamine levels and Glasgow Coma Scale scores within 24 hours after severe brain injury.

았으며 E과 DA는 GCS 3~4군의 평균 측정치가 GCS 5~9군의 그것보다 2~3배 높았으나 통계학적 유의성은 없었다(Table 5).

4. 입원 1주일후 5군으로 분류된 각군에서의 혈중 Catecholamine 측정치 비교

사망군의 catecholamine의 평균 측정치는 NE 1728.2 ± 331.2 , E 1026.3 ± 280.4 , DA 363 ± 86.9 pg/ml였고, GCS 3~4군의 catecholamine 평균 측정치는 NE 1973.3 ± 1112.2 , E 1153.3 ± 529.9 , DA 412.3 ± 257.0 pg/ml였으며 GCS 5~7군의 catecholamine 평균 측정치는 NE 431.3 ± 109.9 , E 406.7 ± 111.1 , DA 217.7 ± 59.8 pg/ml였고 GCS 8~11군의 catecholamine 평균 측정치는 NE 220.7 ± 59.9 , E 266.7 ± 140.2 , DA 177.3 ± 68.7 pg/ml였으며 GCS 12 이상군의 catecholamine 평균 측정치는 NE 515 ± 109.7 , E 479.8 ± 296.2 , DA 141 ± 41.9 pg/ml였다.

사망군과 GCS 3~4군의 catecholamine의 평균 측정치가 GCS 5~9군보다 높았으나 통계학적 유의성은 없었다(Table 6).

5. 퇴원시 5군으로 분류된 각군에서의 혈중 Catecholamine 측정치 비교

사망군의 catecholamine 평균 측정치는 NE 1742.2 ± 320.7 , E 1050.5 ± 241.4 , DA 372.3 ± 81.2 pg/ml였고 moderate disability 군의 catecholamine

Table 5. Mean plasma catecholamine levels(pg/ml) obtained within 24 hours after severe brain injury and GCS* score

Catecholamine	GCS Score		
	3~4	5~7	8~9
No. of cases	13	11	2
Norepinephrine** (Mean \pm S.E.)	1967.8 \pm 376.5	526.7 \pm 95.3	514 \pm 93
Epinephrine (Mean \pm S.E.)	1129.2 \pm 287.5	416.2 \pm 107.5	745 \pm 620
Dopamine (Mean \pm S.E.)	385.1 \pm 100.9	215.0 \pm 30.5	167 \pm 27

*GCS : Glasgow Coma Scale

** : Groups were significantly different by $p < 0.005$.

Table 6. Mean plasma catecholamine levels(pg/ml) obtained within 24 hours after severe brain injury and GCS* score in a week

Catecholamine	GCS Score				
	Dead	3~4	5~7	8~11	12~15
No. of cases	13	3	3	3	4
Dopamine	363 \pm 86.9	412.3 \pm 257.0	217.7 \pm 59.8	177.3 \pm 68.7	141 \pm 41.9
Epinephrine	1026.3 \pm 280.4	1155.3 \pm 529.9	406.7 \pm 111.1	266.6 \pm 140.2	479.8 \pm 296.2
Norepinephrine	1728.2 \pm 331.2	1973.3 \pm 1112.2	431.3 \pm 109.9	220.7 \pm 59.9	515 \pm 109.7

*GCS : Glasgow Coma Scale

Table 7. Mean plasma catecholamine levels(pg/ml) obtained within 24 hours after severe brain injury and GOS*

GOS	Catecholamine		
	Dopamine	Epinephrine	Norepinephrine**
Dead	372.3 \pm 81.2	1050 \pm 241.4	1774.2 \pm 320.7
Moderate disability	202.0 \pm 44.3	314.0 \pm 115.4	332.0 \pm 105.2
Good recovery	156.8 \pm 41.8	447.2 \pm 193.3	448.0 \pm 86.7

* : Glasgow Outcome Scale.

** : Groups were significantly different by $p < 0.02$.

평균 측정치는 NE 332 \pm 105.2, E 314.0 \pm 115.4, DA 202.0 \pm 44.3 pg/ml였으며 good recovery 군의 catecholamine 평균 측정치는 NE 448.0 \pm 86.7, E 447.2 \pm 193.3, DA 156.8 \pm 41.8 pg/ml였으며 퇴원시 persistent vegetative state군과 severe disability군은 없었다.

NE의 평균 측정치는 사망군이 다른군보다 통계학적으로 유의하게 ($p < 0.02$) 높았으며 사망군의 E와 DA 평균 측정치가 다른군보다 2~3배 높았으나 통계학적 유의성은 없었다(Table 7).

고 찰

두부 외상 환자에 있어서 의식의 정도를 나타내는 지표로, 예후 예측 인자로서 GCS가 널리 통용되고 있으나 GCS에는 관찰자의 주관이 어느 정도 관여되고, 예후를 예측하는데도 급성 두부 외상 환자의 60%에서만 97%의 정확도 밖에 없었다는 한계점이¹⁸⁾ 지적되고 있다. 그러므로 여러 학자들은 환자의 나이, 무의식의 기간, 동공 반사,

뇌전산화 단층 촬영 소견, 유발전위 검사, 두개강내 압력 측정등을 보조적으로 이용하여 GCS 단독으로 예후를 예측시 초래될 수 있는 문제점을 개선하고 있다³⁾⁴⁾¹³⁾¹⁷⁾²²⁾²⁵⁾. Clifton 등⁷⁾은 두부 외상 환자에서 NE과 dopamine-β-hydroxylase(DBH)를 측정하여 GCS의 정도와 관련이 있는지 조사하였고 Woolf 등³¹⁾은 두부 외상 환자에서 혈중 catecholamine치가 일반적으로 두부 외상의 정도 분류에 기준이 되는 GCS를 이용하여 외상 정도와 예후 예측에 도움이 되는지 조사하였다. 저자는 GCS 9이하의 중증 두부 외상 환자를 대상으로 수상후 24시간 내에 혈중 catecholamine을 측정하여 외상 정도와 예후 예측에 혈중 catecholamine이 내인성 지표가 되는지 조사하였는데 중증 두부 외상 환자의 catecholamine의 평균치는 대조군에 비해 NE과 E치가 현저히 높았을 뿐 아니라 GCS 수치가 낮을수록 catecholamine치가 증가되는 상관관계를 보였으며 이는 통계학적으로 유의하였다. GCS 5 이하 일때 GCS 5이상보다 더욱 현저한 증가를 보였고 catecholamine 대사산물중 NE이 GCS와 가장 밀접한 관계를 보였으며 DA은 일정한 관계를 보이지 않았다. 이러한 연구 결과는 두부 외상이 교감신경계에 영향을 미치고, 손상의 정도와 상관 관계가 있다는 다른 학자들의 결과를 입증한 것으로 생각된다⁷⁾¹⁵⁾³¹⁾.

중증 두부 외상에 교감신경계가 반응을 나타내는 기전은 확실하게 밝혀져 있지 않으며, catecholamine source도 어디인지 확실하게 밝혀져 있지 않다. 그러나 Peerless⁷⁾는 뇌동맥류 파열시 지주막 출혈이나 이로 인한 뇌경색이 전두 대뇌피질의 안와부, 중격부(septal area), 시상하부를 자극하여 catecholamine의 중추신경성 분비를 촉진시키며 중증 두부 외상 환자에서도 같은 기전으로 분비 촉진이 일어난다고 하였다. Fredholm 등¹¹⁾은 백 써에 실험적으로 adrenal demedullation을 일으키면 catecholamine치의 항진 반응이 일어나지 않음을 밝혔다. Clifton 등⁷⁾은 실험적으로 두개강내 압력을 높혔을때 catecholamine 분비가 촉진되었고, 또 brain stem dysfunction (nonreactive pupil) 시에도 촉진되었음을 보고하였는데 본 연구에서도 GCS 3~4군에서 다른 실험군에 비해 더욱 현격하게 catecholamine치가 높았음을 알 수 있었다.

외상이든 외상이 아니든간에 뇌손상이 있으면 자율신경계에 영향을 미친다²⁾¹⁷⁾¹⁹⁾²⁴⁾²⁶⁾²⁹⁾³⁰⁾하며, GCS 10이하의 뇌손상을 받으면 외상 유무에 관계없이 혈중 NE치가 올라간다고 한다⁷⁾. 혈중 catecholamine이 증가하면 대사장해 및 전신적인 장해가 일어난다고 한다. 증가된 혈중 catecholamine이 심전도상에서 부정맥이나 ST-T파의 변화를 일으킬 수 있고⁹⁾ 심근경색이나 심근괴사를 유발할 수도 있다고 한다⁹⁾¹⁴⁾. 또 중증 두부 외상후 1주일 이내에 25~30%의 환자들에게 빈호흡(30 /min 이상), 빈맥(20/min 이상), 수축기 고혈압 (160mmHg 이상) 및 고열(39°C 이상)이 올 수 있는데 이는 두부 외상후 혈중 catecholamin의 증가가 원인이라고 한다¹⁹⁾. 그러므로 부정맥, 심근괴사등은 α 및 β-adrenergic 차단제로 예방될 수 있다고 한다²⁶⁾. 그러나 이러한 반응과 두부 외상의 정도 및 예후와의 연관성은 잘 알려져 있지 않다. 또 교감신경계의 항진 정도가 두부 외상 정도와 두개강내 압력 상승과 상관관계가 있다는 학자도 있으나⁷⁾²⁴⁾ 상관관계를 찾지 못하였다는 결과도 있다⁶⁾. 외상 환자나 폐혈증 환자에서 NE이 증가하여 과대사 상태(hyperdynamic state)를 일으킨다는 연구¹⁾²⁸⁾가 있으므로 두부 외상후에도 NE이 증가하여 과대사 상태를 일으킬 수도 있으리라 생각된다. Askanazi 등¹⁾은 GCS와 뇌대사율의 연관성은 교감신경계에 의해 일어난다고 주장하였다. 그러므로 중증 두부 외상 환자에서의 나쁜 예후는 어느 정도는 교감신경계의 항진으로 생긴다고 추정된다. 두부 외상으로 인해 신체의 stress 반응이 일어나면 교감신경계가 항진되어 catecholamine이 증가한다는 것을 이용하여 중증 두부 외상 환자에서 혈중 catecholamine을 측정한 저자의 연구 결과를 보면 혈중 catecholamine이 중증 두부 외상 환자의 GCS와 상관관계가 있으며(Fig. 1) 채혈 당시 GCS 3~4군에서 혈중 NE이 750 pg/ml 이하인 2례에서는 1주일후까지 모두 생존하였으며 반면 750pg/ml 이상인 11례중 10례가 사망하였으므로 ($p < 0.02$; Fig. 2) 중증 두부 외상 환자중 GCS 3~4군에서 1주일후 환자의 예후를 예측할 수 있었으며 퇴원시 사망한 군에서의 NE의 사망하지 않은군 보다 높아 ($p < 0.02$; Table 7) NE이 예후를 예측하는 지표가 되었다.

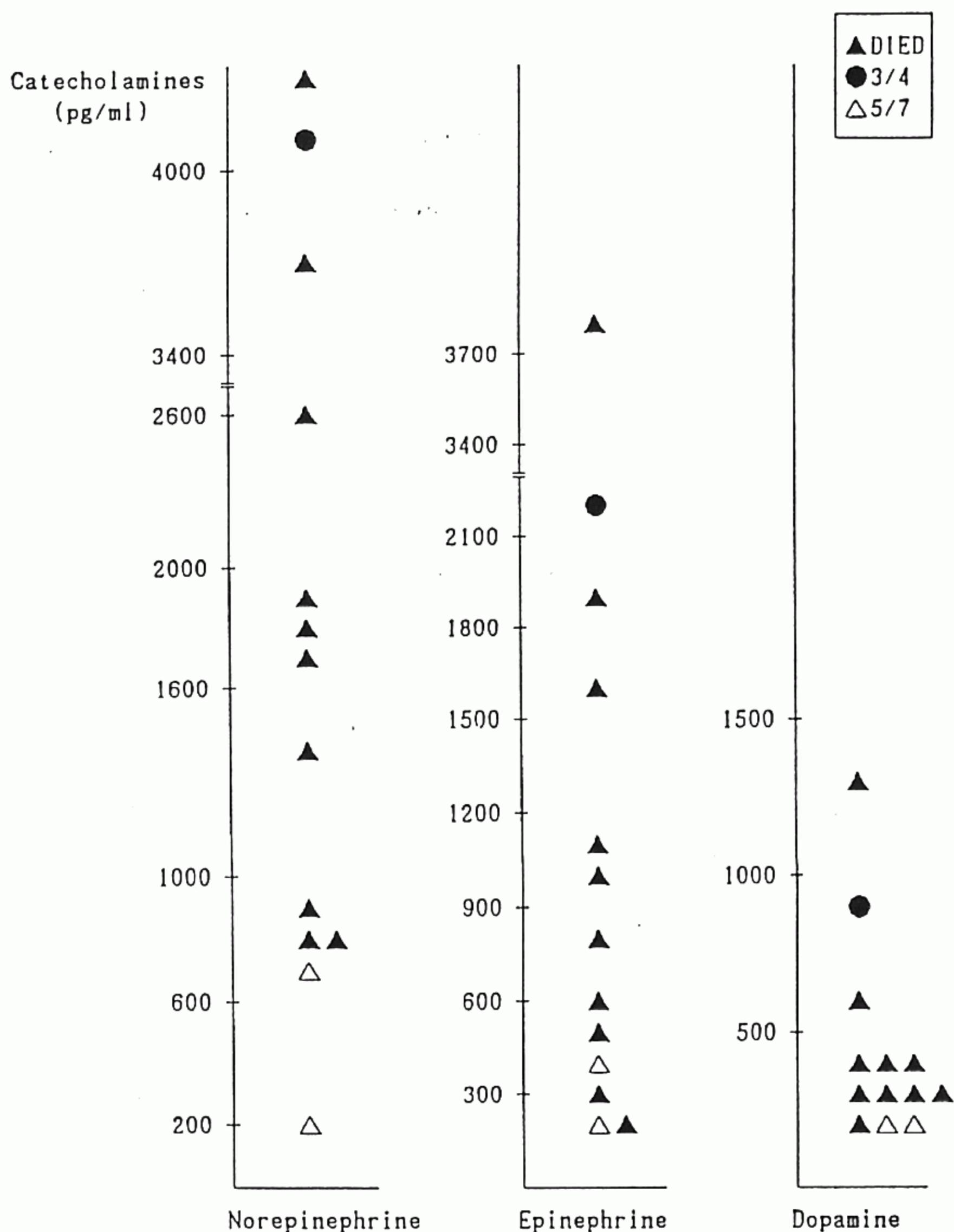


Fig. 2. Plasma catecholamine levels in patients with Glasgow Coma Scale(GCS) scores of 3 or 4 versus outcome at 1 week. Symbols indicate GCS scores at 1 week.

환자의 나이와 catecholamine치와는 통계학적 상관관계는 없었으나 Braakman³⁾과 Choi⁴⁾의 연구 결과와 마찬가지로 나이가 많은 환자에서 예후가 나쁜 경향이 있었다. Woof³¹⁾에 의하면 중증 두부 외상 환자에서 혈중 NE이 인공 호흡기 부착 기간 및 입원 기간과도 상관관계가 있다고 하나 저자는 중증 두부 외상 환자에서 치료 목적으로 인공 호흡기를 부착하여 과호흡을 시행하지 않아 위 결과를 분석할 수 없었다. 만성 심부전 환자에서 증가된 NE이 예후 예측에 지표가 되고 있고⁸⁾ 뇌지주막하 출혈 환자에서도 혈중 NE이

증가한다고²⁶⁾ 알려져 있으므로 혈중 catecholamine치의 측정으로 다양한 임상적용이 기대된다. 그러나 Peuler와 Johnson²⁷⁾의 측정 방법은 많은 시간과 경비가 필요한 만큼 임상적으로 통용되기는 어려움이 많으므로 이 방법을 대용할 수 있는 kit가 개발된다면 널리 사용될 수 있으리라 생각된다.

결론적으로 중증 두부 외상 환자에서 교감신경계의 반응이 현저히 항진되고 특히 교감신경계의 산물인 catecholamine중 NE이 GCS 3~4군이나 불량 예후군과의 가장 유의한 상관관계를 보임으

로 이를 측정함으로써 두부 외상의 정도와 예후 예측에 좋은 내인성 지표가 될 수 있음을 제시하며 또 중증 두부 외상 환자에서 혈중 catecholamine을 측정하여 교감신경계 차단제 사용의 지표로 삼으면 환자의 치료 및 예후에 좋은 영향을 미칠 것으로 생각된다.

요 약

계명대학교 동산의료원 신경외과에 입원 가료한 중증 두부 외상 환자 26례를 대상으로 입원 당시 혈중 catecholamine을 측정하여 외상 정도와 예후와의 관계를 조사한 바 채혈 당시 GCS가 낮은 환자에서 GCS가 높은 환자보다 NE이 유의하게 높았으며 GCS 3~4군 13례중 NE이 750 pg/ml 이상인 11례중 10례가 1주일후 모두 사망하여 GCS 3~4군에서 1주일후 예후를 예측할 수 있었으며 퇴원시 사망한 군에서 사망하지 않은 군보다 NE이 유의하게 높았다.

그러므로 중증 두부 외상 환자에서의 외상 정도와 예후 예측에 혈중 NE의 측정이 좋은 내인성 지표가 될 것으로 사료된다.

References

- 1) Askanazi J, Carpentier YA, Jeevanandam M, et al : *Energy expenditure, nitrogen balance, and norepinephrine excretion after injury*. *Surgery* 89 : 478-484, 1981
- 2) Benedict CR, Grahame-Smith DG : *Clinical significance of plasma adrenaline and noradrenaline concentrations in patients with subarachnoid hemorrhage*. *J Neurol Neurosurgery Psychiatry* 41 : 113-117, 1978
- 3) Braakman R, Gelpke GJ, Habbema JDF : *Systemic selection of prognostic features in patients with severe head injury*. *Neurosurgery* 6 : 362-370, 1980
- 4) Choi SC, Ward JD, Becker DP : *Chart for outcome prediction in severe head injury*. *J Neurosurgery* 59 : 294-297, 1983
- 5) Clifton GL, Robertson CS, Grossman RG, et al : *The metabolic response to severe head injury*. *J Neurosurgery* 60 : 687-696, 1984
- 6) Clifton GL, Robertson CS, Kuper K, et al : *Car-
diovascular response to severe head injury*. *J Neurosurgery* 59 : 447-454, 1983
- 7) Clifton GL, Ziegler MG, Grossman RG : *Circulating catecholamines and sympathetic activity after head injury*. *Neurosurgery* 8 : 10-14, 1981
- 8) Colgan FJ, Sawa I, Teneyck LG, et al : *Protective effects of β-blockade on pulmonary function when intracranial pressure is elevated*. *Crit Care Med* 11 : 368-372, 1983
- 9) Connor RCR : *Myocardial damage secondary to brain lesions*. *Am Heart J* 78 : 145-148, 1969
- 10) Cryer PE : *Physiology and pathophysiology of the human sympathoadrenal neuroendocrine system*. *N Engl J Med* 303 : 436-444, 1980
- 11) Fredholm BB, Farnebo LO, Hamberger B : *Plasma catecholamines, cyclic AMP and metabolic substrates in hemorrhagic shock of the rat. The effect of adrenal demedullation and 6-OH-dopamine treatment*. *Acta Physiol Scand* 105 : 481-495, 1979
- 12) Fulton RL, Jones CE : *The cause of post-traumatic pulmonary insufficiency in man*. *Surg Gynecol Obstet* 140 : 179-186, 1975
- 13) Gennarelli TA, Spielman GM, Langfitt TA, et al : *Influence of the type of intracranial lesion on outcome from severe head injury. A multicenter study using a new classification system*. *J Neurosurgery* 56 : 26-32, 1982
- 14) Hackenberry LE, Miner ME, Rea GL, et al : *Biochemical evidence of myocardial injury after severe head trauma*. *Crit Care Med* 10 : 641-644, 1982
- 15) Hamill RW, Woolf PD, McDonald JV, et al : *Catecholamines predict outcome in traumatic brain injury*. *Ann Neurol* 21 : 438-443, 1987
- 16) Jachuck SJ, Ramani PS, Clark F, et al : *Electrocardiographic abnormalities associated with raised intracranial pressure*. *Br Med J* 1 : 242-244, 1975
- 17) Jennett B, Teasdale G : *Management of Head Injuries* : Contemporary Neurology series, Vol 20. Philadelphia, Davis, 1981, P111-151
- 18) Jennett B, Teasdale G, Braakman R, et al : *Prognosis of patients with severe head injury*. *Neurosurgery* 4 : 283-289, 1979
- 19) Johnston IH, Johnston JA, Jennett B : *Intracranial pressure change following head injury*. *Lancet* 2 : 433-436, 1970
- 20) Langfitt TW, Gennarelli TA, Obrist WD, et al :

- Prospects for the future in the diagnosis and management of head injury : pathophysiology, brain imaging, and population based studies. Clin Neurosurgery* 29 : 353-376, 1982
- 21) Langfitt TW, Weinstein JD, Kassell NF : *Cerebral vasomotor paralysis produced by intracranial hypertension. Neurology* 15 : 622-641, 1965
- 22) Lobato RD, Cordobes F, Rivas JJ, et al : *Outcome from severe head injury related to the type of intracranial lesion. J Neurosurgery* 59 : 762-774, 1983
- 23) McLeod AA, Neil-Dwyer G, Meyer CHA, et al : *Cardiac sequelae of acute head injury. Br Heart J* 47 : 221-226, 1982
- 24) Miller JD, Becker DP, Ward JD, et al : *Significance of intracranial hypertension in severe head injury. J Neurosurgery* 47 : 503-516, 1977
- 25) Narayan RK, Greenberg RP, Miller JD, et al : *Improved confidence of outcome prediction in severe head injury. J Neurosurgery* 54 : 751-762, 1981
- 26) Neil-Dwyer G, Cruickshank J, Stott A, et al : *The urinary catecholamine and plasma cortisol levels in patients with subarachnoid hemorrhage. J Neurol Sci* 21 : 375-382, 1974
- 27) Peuler JD, Johnson GA : *Simultaneous single isotope radioenzymatic assay of plasma norepinephrine, epinephrine and dopamine. Lif Sci* 21 : 625-636, 1977
- 28) Postel J, Schloerb PR : *Metabolic effects of experimental bacteremia. An Surg* 185 : 475-480, 1977
- 29) Robertson CS, Clifton GL, Taylor AA, et al : *Treatment of hypertension associated with head injury. Neurosurgery* 59 : 455-460, 1983
- 30) Rosner MJ, Newsome HH, Becker DP : *Mechanical brain injury : the sympathoadrenal response. J Neurosurgery* 61 : 76-86, 1984
- 31) Woolf PD, Hamil RW, Lee LA, et al : *The predictive value of catecholamines in assessing outcome in traumatic brain injury. J Neurosurgery* 66 : 875-882, 1987
- 32) Woolf PD, Hamill RW, MacDonald JV, et al : *Transient hypogonadotropic hypogonadism caused by critical illness. J Clin Endocrinol Metab* 60 : 444-450, 1985