

외상성 뇌손상 후 자율신경 기능이상

충남대학교 의학전문대학원 재활의학교실

복 수 경

Autonomic Dysfunction after Traumatic Brain Injury

Soo-Kyung Bok, M.D., Ph.D.

Department of Rehabilitation Medicine, Chungnam University School of Medicine

Patients following traumatic brain injury (TBI) sometimes display paroxysmal autonomic and muscle overactivity, which is suspicious to self-limiting or permanent disability. There are still no standard definition and diagnostic tools for autonomic dysfunction after TBI. Dysautonomia has been used as the most dominant term by authors of papers, was defined as simultaneous paroxysmal increases in at least five out of the seven features (heart rate, respiratory rate, blood pressure, temperature, posturing, dystonia and sweating) with episodes persisting for at least 2 weeks after injury. Heart rate variability (HRV) may be helpful to diagnosis the dysautonomia. The available evidence for managing of dysautonomia was intravenous morphine, Gabapentin, Bromocriptine and intrathecal baclofen infusion. Therefore, future efforts should be targeted at multicenter, large sample studies to make the diagnostic criteria and to evaluate the incidence, natural history and management of autonomic dysfunction after TBI. (**Brain & NeuroRehabilitation 2012; 5: 58-61**)

Key Words: autonomic dysfunction, dysautonomia, heart rate, traumatic brain injury (TBI)

서 론

외상성 뇌손상 후에 발생하는 운동기능 결핍, 인지기능의 저하 및 행동변화에 의한 사회적응 장애 등의 합병증은 쉽게 진단되지만, 간혹 발생하는 돌발적인 교감신경과 운동과 반응(paroxysmal sympathetic and motor overactivity)은 일시적인 반응인지 지속적인 증상인지 혹은 자율신경기능의 이상을 의미하는지 진단하는 것은 그리 쉽지 않다.

1929년 Penfield¹는 제3뇌실 양성종양환자(cholesteotoma)에서 갑작스런 혈압, 맥박, 호흡수 증가와 발한을 보인 자율신경계 항진 증상을 Diencephalic autonomic epilepsy라고 처음 명명하였다. 그 이후 자율신경계 이상 증상에 대하여 여러 논문과 연구자들이 다른 이름으로 명명 인용되었으나, 아직 통일된 용어는 없는 상태이다.² 하지만, 외상성 뇌손상 후에 발생하는 과도한 자율신경 반응이 병의 이환율과 사망률을 증가시키고, 환자의 예후에 나쁜 영향을 미치므로, 이에 대한 연구가 필요한 실정이다.

이에 외상성 뇌손상 후에 발생하는 자율신경 기능이상

에 대한 임상적 증상과 정의, 진단방법, 병태생리 및 치료에 대하여 논의하고자 한다.

본 론

1) 자율신경 기능이상의 임상 증상과 정의

자율신경 기능이상은 주로 교감신경의 기능항진으로 나타나는데, 혼합형인 경우 부교감신경의 항진도 동반될 수 있다.² 교감신경 기능항진의 증상으로는 맥박수 증가, 호흡수 증가 혈압 증가, 발한증 및 고체온 등으로 나타난다. 정상적인 환경에서는 외상에 의한 교감 신경 반응이 방어적인 역할을 하지만, 심한 손상인 경우에는 역으로 파괴적인 방향으로 진행하기도 한다.

Baguley 등³은 자율신경 기능이상을 시기에 따라 3기로 나누었는데, 제1기는 대조군과 구별이 되지 않는 진정시기로 약 1주일 동안 지속되고, 제2기는 자율신경 기능이상 이 발현되는 시기로 진정이 끝난 후 약 74일 동안 지속되는데, 보통 발한이 끝남과 동시에 끝나게 된다. 제3기는 돌발적인 에피소드가 사라지고 근긴장 이상(dystonia)과 경직만 남게 된다.

자율신경 기능이상의 전문용어는 약 30개 이상 사용되고 있는데, 용어를 분류해 보면, 주로 발작을 원인으로 보는 용어, 구조적 이상 및 임상 증상의 양상에 따른 용어로

교신저자: 복수경, 대전시 중구 대서동 640번지
 ☎ 301-721, 충남대학교병원 재활의학과
 Tel: 042-280-7811, Fax: 042-256-6056
 E-mail: skbok@cnuh.co.kr

Table 1. Nomenclatures of Autonomic Dysfunction after Traumatic Brain Injury

Diencephalic autonomic epilepsy
Brainstem attack
Diencephalic seizure
Hypothalamic-midbrain dysregulation syndrome
Acute midbrain syndrome
Dysautonomia
Autonomic dysfunction
Autonomic or sympathetic storm
PAID (paroxysmal autonomic instability with dystonia)
Paroxysmal sympathetic hyperactivity
Hyperpyrexia associated with muscle acontraction
Fever of central origin

블리어진다(Table 1). 가장 많이 사용되는 용어는 Dysautonomia와 Paroxysmal autonomic instability with dystonia (PAID)이지만, Perkes 등²은 자율신경계 중 교감신경의 과다활동에 중점을 두어서 Paroxysmal sympathetic hyperactivity (PSH)가 적합하다고 주장하고 있다.

자율신경 기능이상의 발생률은 9~33%로 다양하게 보고되고 있는데, 이는 시기에 따른 진단기준이 다르기 때문이다. Baguley 등⁴은 2년 동안 전향적으로 중환자실 환자 79명을 대상으로 연구한 결과, 수상 후 7일까지 자율기능의 변수 중 한 가지 이상 증가한 경우가 92%였고, 자율신경계 항진상태(autonomically arousal state: 맥박 >120회/분, 호흡수 >30회/분, 혈압 160 mmHg, 체온>39도)는 약 24%이었다. 수상 14일 후에도 자율신경 기능의 이상을 보인 경우는 약 8%로, 이전의 연구에서 발생률의 오차가 큰 이유는 수상 후 시기에 따라 연구결과가 다르게 보고되고 있기 때문이다. 또한, 수상 후에 자율신경계 항진 상태를 계속 보이는 집단에서 더 심한 뇌손상이 있었고, 예후도 매우 불량하였다.

자율신경 기능이상을 일으키는 원인은 외상성 뇌손상뿐만 아니라, 허혈성 뇌손상, 뇌졸중, 뇌수두증, 뇌종양, 저혈당, 감염 등이 있는데, 외상성 뇌손상의 높은 유병률로 인해 전체 자율신경 기능이상의 약 79.4% 정도에서 발생하였고, 약 9.7%에서 허혈성 뇌손상에 의해 발생하지만, 허혈성 뇌손상에서 자율신경 기능이상의 발생률은 29% (9/31 cases)로 외상성 뇌손상의 발생률 14% (20/146 cases)보다 더 높았다.²

2) 자율신경 기능이상의 진단

자율신경 기능이상의 정확한 진단 기준은 아직 확립되어 있지 않다. 1999년 Baguley 등³은 dysautonomia의 임상적 정의를 다음과 같은 임상증상 7가지(혈압, 맥박, 호흡

수, 체온, 근긴장이상, 자세, 발한) 중에서 최소한 5가지 이상의 증상이 갑작스럽게 증가하고, 그 시기가 뇌손상 후 최소한 2주간 지속되는 경우로 정의하였다. 또한, PAID의 진단은 최소한 3일 동안 매일 최소 1가지 이상의 자율신경계 변수가 돌발적으로 증가하는 것으로 명시하였다.⁵

자율신경계는 교감신경과 부교감신경으로 구성되어 있고, 이 두 가지 신경계의 균형에 의해 여러 장기에 영향을 미치게 된다. 특히 심박수가 두 가지 신경계의 영향에 의한 산출물인데, 이중 심박수변동(HRV: Heart rate variability)을 평가하면 자율신경 기능이상을 측정할 수 있을 것이다.⁶ 심박수변동은 600초 동안 연속적인 심박수의 변화로써 시간영역(time-domain)과 빈도영역(frequency-domain)으로 나누어진다. 시간영역은 SDNN (Standard deviation of normal interbeat intervals)을 변수로, 빈도영역은 Fourier 분석에 의해 low frequency (LF: 0.04~0.15 Hz), high frequency (HF: 0.15~0.4 Hz), LF/HF로 평가된다.^{6,7} LF는 교감신경의 영향에 의한 심박수 변동을 반영하고, HF는 미주신경 등의 부교감신경에 조절을 받는 영향을 나타낸다.⁷ LF/HF는 교감신경과 부교감신경의 상호작용에 영향을 받고, 특히 척수손상에 의한 완전마비에서는 심한 감소를 보이고, 미주신경 기능이상에서는 증가를 보이게 된다.⁷ 외상성 뇌손상에서는 평균 심박수의 증가와 SDNN의 감소, LF 감소를 보이고, 특히 Dysautonomia에서는 LF에서 심한 저하와 LF/HF의 심한 변동이 관찰되며, 이는 수상후 14개월까지 지속되었다.⁷

또한, 자율신경 기능이상을 확인하기 위한 진단방법으로 외부자극(기관지 흡입, 수동적 움직임)에 의한 심박수와 심박수 변동을 관찰할 수 있는데, 자율신경 기능이상인 경우에는 아닌 경우보다 심박수가 2배 이상 증가하였고, HF의 감소로 인한 LF/HF 비가 증가되었다. 즉 뇌손상 후 7일째 외부자극에 의한 심박수와 심박수변동의 차이로 자율신경 기능이상을 확인할 수 있었다.^{8,9}

3) 자율신경 기능이상의 병태생리

뇌손상 후에 자율신경 기능이상을 일으키는 기전은 크게 두 가지로 나누어지는데, 간질발작발현성이론(Epileptogenic theory)과 단절이론(Disconnection theory)이다.¹⁰ 간질발작발현성이론은 자율신경 기능이상 시에 나타나는 활동이 발작과 같은 동작을 일으키기 때문에 간질발작을 병태생리로 여겨졌고, catecholamine, 맥박수, 혈압이 증가된 환자에서 carbamazepine의 효과에 대한 연구결과로 인해 이를 뒷받침되었다.^{10,11} 하지만 뇌파에서 이상소견이 없고, 다른 항경련약에 반응이 없어서 현재는 병태기전으로 여겨지지는 않지만, 완전히 배제할 수는 없는 실정이

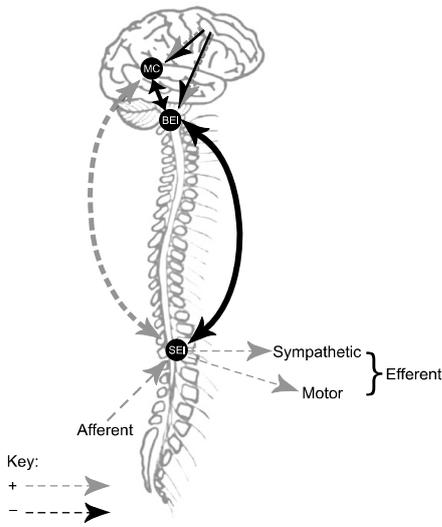


Fig. 1. EIR (excitatory: inhibitory ratio) model by Baguley. MC: Motor centers, BEI: Brain excitatory:inhibitory center, SEI: Spinal excitatory:inhibitory center, +: Excitatory pathways, -: Inhibitory pathways.

다. 관습적인 단절이론(Conventional disconnection theory)은 1987년 Bullard¹²에 의해 상부 뇌간과 간뇌에서 대 퇴피질 혹은 피질하의 조절 상실에 의한 유리 현상(release phenomenon)이라고 주장하였고, 흥분센터를 상부 뇌간과 간뇌 사이 부분으로 간주하였다. 하지만, 자율신경 기능이상 증상이 발현하려면, 흥분센터가 손상되지 않아야 하는 제한점이 있다. 그 후에 나온 이론은 흥분성/억제성비 모델(EIR-Excitatory: inhibitory ratio model)¹¹로 뇌간과 간뇌의 양상을 억제센터로 가정하였다(Fig. 1). 교감신경의 과활동성은 척수에서 구심성자극에 대한 비정상적인 억제에서 발생한다고 하였고, 이는 정상적으로 유해하지 않은 자극에 대한 돌발적인 과반응을 설명할 수 있고, 척수내 바크로펜 주입이나 gabapentin 등의 효과를 설명할 수 있는 간단하면서 통합적인 체계적인 이론이다.

4) 자율신경 기능이상의 치료

자율신경 기능이상에 대한 치료로 여러 가지 방법이 사용되고 있지만, 아직 표준화 치료가 정립되어 있지는 않다. 치료에 대한 연구를 보면 방법론적인 제한이 있는데, 첫째는 치료 효과를 평가하기 위한 표준화된 결과 측정이 부족한 경우이고, 둘째는 연구에 사용된 증례가 적다는 것이다.²

과거 연구결과를 정리해 보면, 현재까지 가장 강력한 효과가 있는 치료는 척수강내 바크로펜주사(Intrathecal baclofen injection)이고, 처음 시도되는 약물은 Opioid, Gabapentin, Benzodiazepines, alpha-agonist, beta-antagonist이며, 그 다

음으로 사용되는 약물은 bromocriptine이다.^{2,10}

척수강내 바크로펜주사는 척수의 억제 세포에 작용하여 교감신경 활동을 조절하는 작용을 하고, 용량은 100~200 mcg/d으로 효과를 나타낼 수 있다. 단점으로는 비싸고 침습적이며 급단 증상으로 중지하였을 때 자율신경 기능이상이 악화될 수 있다. 바크로펜을 경구로 투여하였을 때는 효과가 없는 것으로 알려져있다.¹⁰

Morphine은 통증을 조절하는 역할과 교감신경 활동성을 억제하여 근긴장성자세와 자율신경계 변화를 조절하는 역할을 한다. y과는 양에 의존하며 적은 양에서는 작은 효과를 보이나 20 mg를 정주하였을 때 의미있는 효과를 보인다. 특히 심한 뇌손상 환자에서 과다역학 심장기능(hyperdynamic cardiac function)과 자세를 해결하는데 도움이 된다.¹⁰

Gabapentin은 돌발적인 기능이상을 최소화시키는데, bromocriptine, metoprolol에 반응이 없는 환자에게 효력이 있다. 기전은 대뇌에서 항경련제로서, 척수에서는 전압의존 칼슘채널(Voltage-dependent calcium channels)의 작용으로 신경인성 통증을 감소시키으로써 작용을 한다고 알려져 있다.¹⁰

Clonidine은 중추와 말초에서 흥분성 아드레날린의 작용을 차단하고 교감신경 억제기능을 활성화시켜서, 맥박, 혈압과 혈장 catecholamine를 감소시킨다. 하지만 외부반응에 대한 돌발적인 반응에는 효력이 없는 것으로 알려져 있다.²

Bromocriptine은 도파민 작용체로 돌발적인 자율신경 기능이상을 감소시켜 다양한 치료 효과를 보이는데, 체온과 발한을 감소시키기도 하고 어느 경우에는 효과가 없기도 하다. 다른 약물과 같이 병용을 하는데 특히 morphine과 같이 복용을 하면 효과가 크다.

약물 이외의 다른 치료방법에는 동통성 자극을 줄이기 위해 이소성골화증 교정, 단락술 교정(shunt revision), 기관지 흡입시 전처치 등 방법이 있고, 칼로리와 수분소실과 연관된 영양보충 치료방법 등이 있다.²

결 론

외상성 뇌손상 후에 발생하는 자율신경 기능이상 은 아직 표준화된 진단기준과 명칭이 정립되어있지 않지만, 환자의 예후를 판단하는데 중요한 인자로 작용한, 뇌손상 후에 2주 이상 돌발적인 교감신경 항진증상과 운동 과반응이 지속될 때에는 자율신경 기능이상을 의심하여야겠고, 휴식기와 외부 자극 시에 맥박수와 심박수변동을 측정하

여 이를 확인할 수 있다. 통상적으로 뇌손상으로 중환자실에 입원한 환자의 약 8%에서 자율신경 기능 이상이 발생하였고, Morphine, Gabapentin 및 척수강내 마크로펜 주입 등이 자율신경 기능 이상의 치료에 효과가 있었다.

향후 외상성 뇌손상 후 자율신경 기능 이상에 대한 표준화된 진단기준과 치료기준이 필요하고, 이를 위해 다기관에서 대규모의 전향적인 연구가 더 필요하다고 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Penfield W. Diencephalic autonomic epilepsy. *Arch Neurol Psychiatry*. 1929;22:358-374
- 2) Perkes I, Baguley IJ, Nott MT, Menon DK. A review of paroxysmal sympathetic hyperactivity after acquired brain injury. *Annals of Neurology*. 2010;68:126-135
- 3) Baguley IJ, Nicholls JL, Felmingham KL, Crooks J, Gurka JA, Wade LD. Dysautonomia after traumatic brain injury: a forgotten syndrome?. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999; 67:39-43
- 4) Baguley IJ, Slewa-Younan S, Heriseanu RE, Nott MT, Mudaliar Y, Nayyar V. The incidence of dysautonomia and its relationship with autonomic arousal following traumatic brain injury. *Brain Injury*. 2007;21:1175-1181
- 5) Blackman JA, Patrick PD, Buck ML, Rust RS Jr. Paroxysmal autonomic instability with dystonia after brain injury. *Archives of Neurology*. 2004;61:321-328
- 6) Keren O, Yupatov S, Radai MM, Elad-Yarum R, Faraggi D, Abboud S, Ring H, Groswasser Z. Heart rate variability (HRV) of patients with traumatic brain injury (TBI) during the post-insult sub-acute period. *Brain Injury*. 2005;19:605-611
- 7) Baguley IJ, Heriseanu RE, Felmingham KL, Cameron ID. Dysautonomia and heart rate variability following severe traumatic brain injury. *Brain Injury*. 2006;20:437-444
- 8) Baguley IJ, Nott MT, Slewa-Younan S, Heriseanu RE, Perkes I. Diagnosing dysautonomia after acute traumatic brain injury: evidence for overresponsiveness to afferent stimuli. *Arch Phys Med Rehabil*. 2009;90:580-586
- 9) Katz-Leurer M, Rotem H, Keren O, Meyer S. Heart rate and heart rate variability at rest and during exercise in boys who suffered a severe traumatic brain injury and typically-developed controls. *Brain Injury*. 2010;24:110-114
- 10) Baguley IJ, Heriseanu RE, Cameron ID, Nott MT, Slewa-Younan S. A critical review of the pathophysiology of dysautonomia following traumatic brain injury. *Neurocrit Care*. 2008;8:293-300
- 11) Baguley IJ. The excitatory: inhibitory ratio model (EIR model): an integrative explanation of acute autonomic overactivity syndrome. *Medical Hypotheses*. 2008;70:26-35
- 12) Bullard DE. Diencephalic seizure: responsiveness to bromocriptine and morphin. *Ann Neurol*. 1987;21:609-611