

# 전정계의 기능적, 구조적 연결성



오 선 영<sup>a,b,c</sup>

전북대학교 의학전문대학원 신경과학교실<sup>a</sup>, 전북대학교병원 신경과<sup>b</sup>, 임상의학연구소<sup>c</sup>

## Functional and Structural Connectivity of the Vestibular System

Sun-Young Oh, MD<sup>a,b</sup>

Department of Neurology<sup>a</sup>, Chonbuk National University School of Medicine, Research Institute of Clinical Medicine of Chonbuk National University-Chonbuk National University Hospital<sup>b</sup>, Korea

The vestibular system is based on bilaterally ascending and descending pathways and has three major functional groups including: (1) reflexive control of gaze, head, and body in three spatial planes at the brainstem and cerebellar level; (2) perception of self-motion and control of voluntary movement and balance at the cortical and subcortical level; and (3) higher vestibular cognitive functions of spatial memory and navigation. The bilateral structure of the vestibular systems is the core concept for its sensory, sensorimotor, and cognitive functions and most importantly for the clinician, its disorders. In this review, the structural and functional connectivity of the vestibular systems with respect to their bilateral organization in the order in which the sensory input ascends from the brainstem to the thalamus to the cortex will be discussed.

**Key Words:** Vestibular system, Vestibular pathways, Vestibular cortex, Multisensory integration, Auditory-vestibular integration, fMRI

### 서 론

인간에서의 중추 전정계의 정확한 위치(location)와 기능, 특히 양측성 중추 전정 네트워크의 구조적 그리고 기능적 동측/반대측 연결성에 대한 이해는 다른 감각계에 비해서 아직 부족한 상태이다. 전정감각은 전정신경핵(vestibular nuclei, VN)으로부터 중뇌(midbrain tegmentum), 시상, 그리고 대뇌 피질까지의 동측(ipsilateral)과 반대측(contralateral) 상행경로를 통하여, 이들은 중추 전정계에서 통합하게 된다. 또한 안구, 머리 및 몸통의 수직축과 평형조절을 위한 하행 운동반응(하행경로)을 위한 감각입력을 담당하며, 다른 중요한 기능으로 해마(hippocampus) 등이 관련한 공간기억, 인지 및 네비게이션과 같은 고위 인지전정기능도 담당한다. 따라서, 전정계는 세 가지 중요한 기능그룹으로 세분될 수 있는데, (1) 뇌

간과 소뇌 레벨에서의 gaze와 평형유지를 위한 반사감각운동(reflexive sensorimotor) 조절; (2) 피질/피질하부 레벨에서의 자발운동과 평형의 감각운동 조절(sensorimotor control); 그리고 (3) 인지 또는 비-전정감각을 통합하는 고위 전정기능으로 구분하며 서로 유기적으로 작용한다.<sup>1</sup>

본 리뷰에서는 지난 10년간 수행된 PET 및 fMRI를 이용한 뇌 활성화 연구를 토대로 인간의 다중감각(multisensory) 전정계의 구조 및 기능에 대한 고찰을 하고자 한다. 전정피질은 다중감각의 수렴영역(multisensory convergence)이라는 성격상 본고에서는 “전정계의 구조적 기능적 연결성(vestibular structural and functional connectivity)”의 용어를 사용하였다.

### 전정계의 기능 뇌영상(Functional brain imaging of the vestibular system)

미로의 전정신호는 전정핵을 통해 안구운동핵으로 전달되며(vestibulo-ocular reflex), 상행경로는 전정핵에서 후외측 시상(posterolateral thalamus)을 통해 측두엽-뇌섬엽 피질(temporo-insula cortex)로 진행되는 것으로 알려졌다. 정상

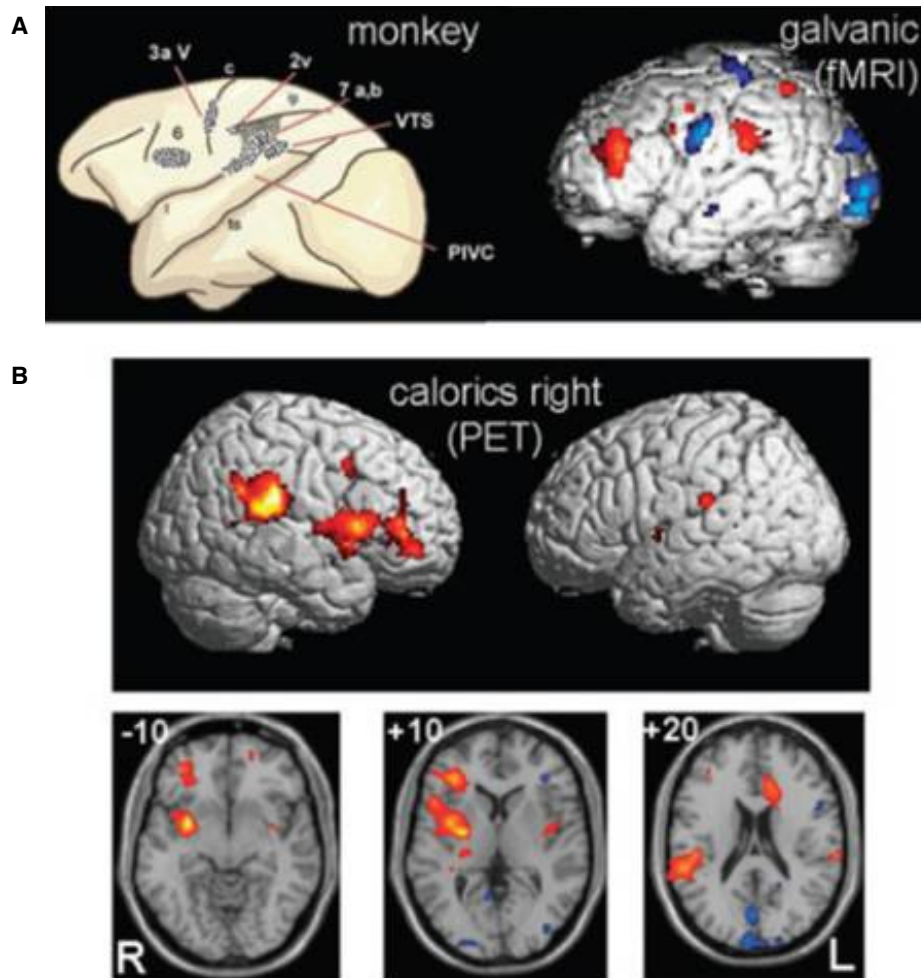
Sun-Young Oh, MD, PhD

Department of Neurology, Chonbuk National University Hospital, 634-18 Gumam-dong, Deokjin-gu, Jeonju 561-712, Korea  
Tel: +82-63-250-1896 Fax: +82-63-251-9363,  
E-mail: ohsun@jbnu.ac.kr

성인에서 일측의 전정자극시 정상적으로 활성화-비활성화 패턴(activation-deactivation pattern)이 관찰되는데, 이미 신경생리학적으로 다중감각 전정영역(multisensory vestibular areas)으로 알려진 원숭이 뇌의 6, 3aV, 2v, 7a, b 및 PIVC (parieto-insula vestibular cortex) 영역에서 활성화 패턴을 보이며 이는 사람에서 갈바닉 전정자극 동안 활성화 된 부위와 일치한다. 이와 동시에 양측 시각영역과 체성감각(somatosensory) 영역에서는 비활성화 패턴이 관찰된다(Fig. 1A). 오른손잡이 정상인에서 오른쪽 귀의 칼로리 전정<sup>2</sup> 자극시 양측 측두엽-두

정엽-뇌섬엽(temporo-parieto-insular areas)에서 활성화가 관찰되며( $H_2^{15}O$ -PET), 우측 반구가 더 지배적이다(Fig. 1B).<sup>2,3</sup> 한편 일측 전정신경염 환자에서는 눈을 감기고 자극을 주지 않고도 반대쪽 건측 전정피질과 상측두엽(superior temporal gyrus), 해마, 그리고 시상에서 국소 포도당대사(rCGM)의 증가가 관찰되었으며, 동시에 양측의 시각 및 somatosensory 피질에서는 rCGM 감소가 관찰되었다. 이는 정상인에서 일측 전정자극을 가한 양성과 비슷한 패턴이다(Fig. 2).<sup>2</sup>

따라서 말초 및 중추 전정계의 양측성 구조는 전정감각, 감



**Figure 1.** Normal activation-deactivation pattern during unilateral vestibular stimulation in healthy volunteers (activations in yellow-red, deactivations in blue).<sup>2</sup>

(A) Left: a monkey brain with the neurophysiologically determined multisensory vestibular areas 6, 3aV, 2v, 7a, b, PIVC and VTS. Right: the locations of the activated areas during galvanic stimulation of the vestibular nerve (fMRI) are similar in humans. (B) During caloric irrigation of the right ear in healthy right-handers, activations ( $H_2^{15}O$ -PET) occur in temporo-parieto-insular areas of both hemispheres, but there is a dominance of the non-dominant right hemisphere. Deactivations are located in areas of the visual cortex bilaterally.

각운동 및 인지기능과 특히 임상자에게는 전정질환을 이해하는 데 핵심이며, 전정계의 구조와 기능의 상호연관성에 대한 접근으로 다른 감각계와는 구별되는 전정계만의 특징을 고려해야 하며 다음과 같다.<sup>1</sup>

- 모든 전정자극은 복합적이다 (순수한 전정자극이 아니라 신체의 위치와 운동 지각을 위해 여러 감각들이 같이 자극되어 통합된다).
- 다중감각신호(multiple sensory inputs)는 중추전정의 모든 레벨에서 수렴한다 (전정계는 일차감각피질(primary sensory cortex)이 없는 유일한 시스템으로, 모든 전정피질신경은 다른 감각으로부터의 자극에도 반응한다).
- 3 차원(3-D) 공간에서의 전정지각은 항상 주변공간이 기준이 되는 exocentric 이다(반면 시각 및 청각은 항상 공간내 피사체가 중심인 egocentric 이다).
- 전정 피질영역은 양쪽 반구에서 담당하지만 자극 된 말단기관으로부터의 동측이 더 강하다.
- 전정계는 반구제 우성을 보인다(오른 손잡이에서는 오른

쪽 반구가 왼손잡이에서는 왼 반구가 우성이다).

최근까지 전정계의 기능적 영상을 통한 연구가 활발하지만 아직 전정핵으로부터 시상의 중간역을 거쳐 여러 전정피질로 이어지는 동측 및 반대측 상행경로와 그 교차지점들에 대해서는 확실하지 않았다. 이후 제기된 주요한 질문들로,

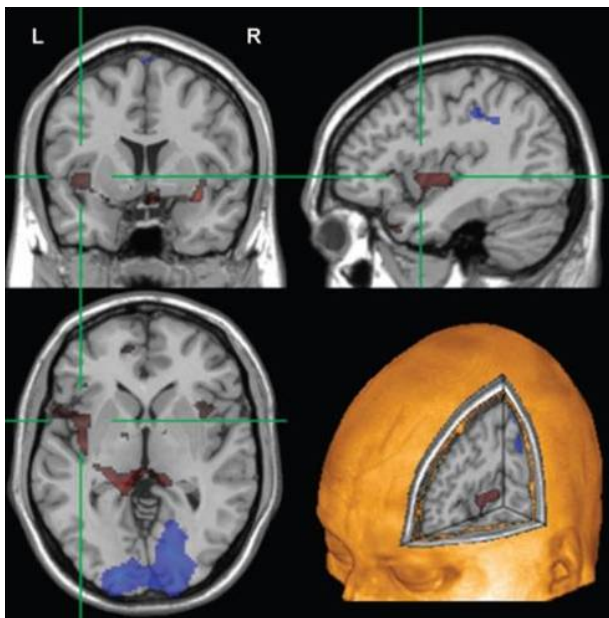
- (i) 기능적 및 구조적 전정 연결성은 일치하는가?
- (ii) 전정핵에서 유래 된 신경섬유는 PIVC 중심영역으로 연결되는가?
- (iii) 몇 개의 서로 다른 전정경로가 있는가?
- (iv) 뇌간과 시상의 어느 부위가 관련되어 있는가?
- (v) 전정경로에 중앙교차가 있는가? 있다면 어디에 위치하는가?

에 대한 설명으로 전정계의 구조적 기능적 연결성에 대해 최근 발표된 확산텐서영상(DTI, diffusion tensor imaging)과 기능성 자기공명영상(fMRI)을 복합한 연구를 바탕으로 기술하였다.<sup>4</sup>

### 구조적 기능적 전정 연결성 (Structural and functional vestibular connectivity)

최근에 DTI과 fMRI을 이용한 전정 연결성 연구에서<sup>4</sup> 전정 신경핵과 전정피질(parieto-insular vestibular cortex, PIVC) 사이의 기능적 및 구조적 연결성이 일치함을 보였다. 즉 뇌간 부의 전정핵과 동측 및 반대측 전정피질간의 기능적 구조적 연결이 일치하였으며 전정핵으로부터 진행되는 5개의 별개의 전정뇌간 경로가 확인되었다. 이중 세개는 중앙을 교차하지 않고 동측으로 진행하고, 다른 두개는 뇌교 또는 중뇌에서 교차하여 진행한다. 동측경로는 후외측 또는 중앙부 시상(posterolateral or paramedian thalamus)을 경유하거나 또는 시상을 거치지 않고 직접 뇌섬엽 하부(inferior insula)나 PIVC 앞쪽으로 투사한다. 교차경로는 모두 후외측 시상(posterolateral thalamus)을 경유하여 반대측 전정피질로 향한다(Fig. 3).<sup>4</sup>

오른쪽과 왼쪽 대뇌반구의 PIVC는 antero-caudal splenium을 통해 연결되어 있다(transcallosally). 이미 알려진 전정핵 사이의 상호연결 외에도, 양측으로 상행하는 전정회로의 두 군데의 추가적인 뇌간 교차점을 밝혔다. 따라서 세 군데의 교차는 (1) 전정핵의 레벨에서 (2) 전정핵 상위의 뇌교 레



**Figure 2.** Group results of rCGM of patients with vestibular neuritis of the right ear (eyes closed, without stimulation) compared to the control condition 3 months later.<sup>2</sup>

A significant increase (red) of rCGM is seen in the contralateral left vestibular cortex, left superior temporal gyrus, hippocampus, thalamus bilaterally, and in the anterior cingulate gyrus. Simultaneous rCGM decreases (blue) are located in the visual and somatosensory cortex bilaterally.

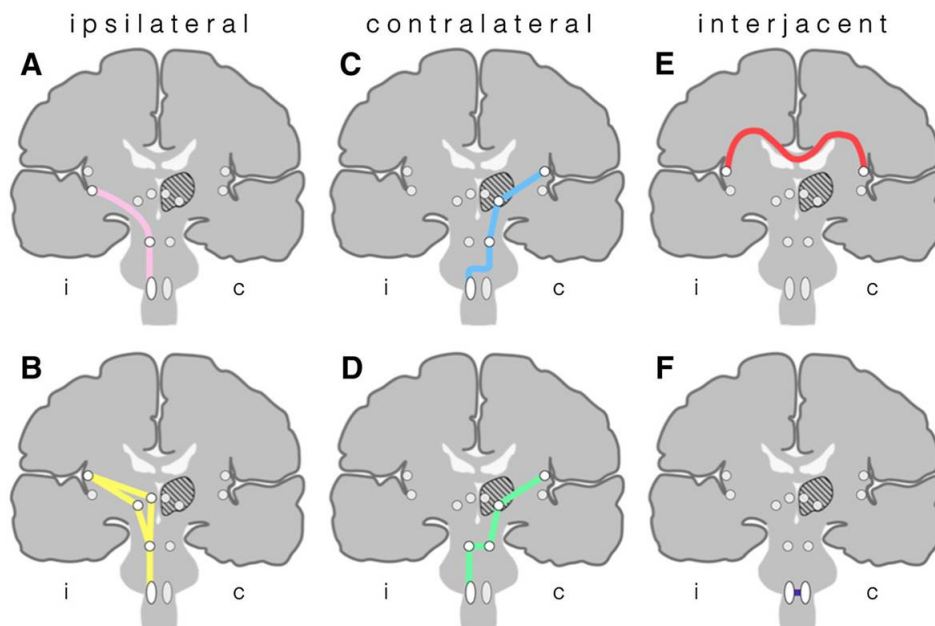
벨에서 (3) 중뇌 수준에서 교차하게 된다. 네 번째 교차점은 양쪽 반구의 전정피질부위 사이에서 splenium을 통해 교차를 하게 된다(transcallosal connection). 이러한 소견은 이전 동물실험에서의 전기생리학 및 추적자 연구(tracer study), 그리고 특정경로만을 대상으로 한 인간의 MRI 병변 연구 결과를 뒷받침하는 소견이다.<sup>5,6</sup> 즉 고양이와 원숭이에서 주로 수행된 추적자 연구에서는 전정경로가 전정신경핵에서 내측종괴(Medial longitudinal fasciculus, MLF), 상행 다이터 경로(ascending Deiter's tract, 교차 및 교차되지 않음), crossed ventral tegmental tract (CVTT) 및 brachium conjunctivum 같은 적어도 네 개의 전정경로가 중뇌상부의 안구운동핵나 핵상통합중추(supranuclear integration centers)로 전달됨을 보였다.<sup>7</sup> 또한, 최근에 동측으로 진행되는 ipsilateral vestibulo-thalamic tract (IVTT)가 병변측으로 주관적 수직축(subjective visual vertical, SVV)의 기울임을 보이는 앞중앙부 뇌교-중뇌 경색(anteromedial pontomesencephalic infarctions) 환자들에서 기술되었다.<sup>8</sup> 이 경로는 확실히 수직축(SVV) 인지에 관여하며 medial lemniscus의 안쪽부분에 위치한다. DTI 연구결과에서는 동측의 paramedian 상행경로를

밝히지는 못했지만,<sup>4</sup> 칼로리 전정자극(수평 세반고리관 자극)을 이용한 PET연구에서 동측의 덮개 뇌섬엽 피질(opercular-insular cortex)의 활성화가 지배적이기 때문에 교차하지 않는 상행경로를 추정할 수 있다.<sup>3</sup>

### 전정 시상(Vestibular thalamus)

후외측 시상(posterolateral thalamus)이 전정신호의 중요한 중계역(relay station)이라는 전통적 견해는 수정되어야 하는데, 추적자 및 전기생리학 동물연구에서 시상 내 전정처리에 관여하는 10개 이상의 영역을 보고하였다.<sup>9,10</sup> 또한 최근에 후외측 시상(posterolateral thalamus, 교차 및 비교차)뿐 아니라 중앙부 시상(paramedian thalamus, 비교차) 영역도 뇌간부에서 전정피질로 진행하기 위한 전정중계역(vestibular relay station)의 역할을 한다는 것을 보여주고 있다.<sup>11,12</sup>

임상적으로 급성 후외측 시상 경색에서는 주관적 수직축(SVV, subjective visual vertical) 기울임만 관찰될 뿐 뇌교-중뇌 뇌간부에 의해 매개되는 스쿼편위(skew deviation)나 안구기울임반응(ocular tilt reaction)은 보이지 않았다. 후외측



**Figure 3.** The vestibular pathways within the brainstem.<sup>4</sup>

Five separate and distinct vestibular pathways were identified: three run ipsilaterally (i) and two cross (c) at either the pontine or the mesencephalic level. A, B. Ipsilateral pathways (direct without relay stations within the thalamus = pink, indirect with paramedian and posterolateral relay stations within the thalamus = yellow), C, D. Contralateral pathways (with pontine crossing = blue, with mesencephalic crossing = green), and E, F. adjacent pathways of the PIVC in the antero-caudal splenium of the corpus callosum (E in red) or vestibular nuclei (F in purple).



시상 경색에서의 SVV 기울임은 병변측이나 반대측 모두로 나타날 수 있으며,<sup>9</sup> 인간에서 시상 전기자극 실험에서 Vim 영역을 자극했을 때 신체와 머리의 회전을 유도했는데 반시계방향(더 자주) 또는 시계방향으로 회전하였다.<sup>13</sup>

중앙부 시상(Paramedian thalamus)이 전정 중계역에 관여한다는 것은 최근 임상연구에서 확인되었다. 최근 증례보고에서 작은 paramedian thalamic 뇌경색 환자에서 병변 반대쪽으로 SVV 기울임을 보였고,<sup>1111</sup> 또 다른 연구에서 시상 경색 및 SVV 기울임을 보인 37명의 환자에서 시행한 VLBK 분석에서 두 개의 별도의 해부학적 부위를 확인하였다.<sup>14</sup> 즉, 병변 반대측으로의 SVV 기울임은 dorsolateral과 dorsomedial 아핵 병터(VPLp, VPLv, CL, nucleus parafascicularis thalami, CM, VPM, PO, CL)와 관련되었고, 병변측으로의 SVV 기울임은 더 하부 그리고 내부 (nucleus endymalis thalami, the lower part of the nucleus parafascicularis, and the nucleus ruber tegmenti bordering the brachium conjunctivum) 병터와 관련되었다.<sup>12</sup> 동물실험에서 Paramedian subnuclei (centromedian-parafascicular nucleus complex)는 medial, superior, inferior 전정핵으로부터 전정신호를 받으며 주로 동측성이며 외측 striatum으로 전달하여 전정계가 기저핵-시상-피질 운동 회로(basal ganglia-thalamocortical motor loop)에 관여함을 시사한다.<sup>15</sup>

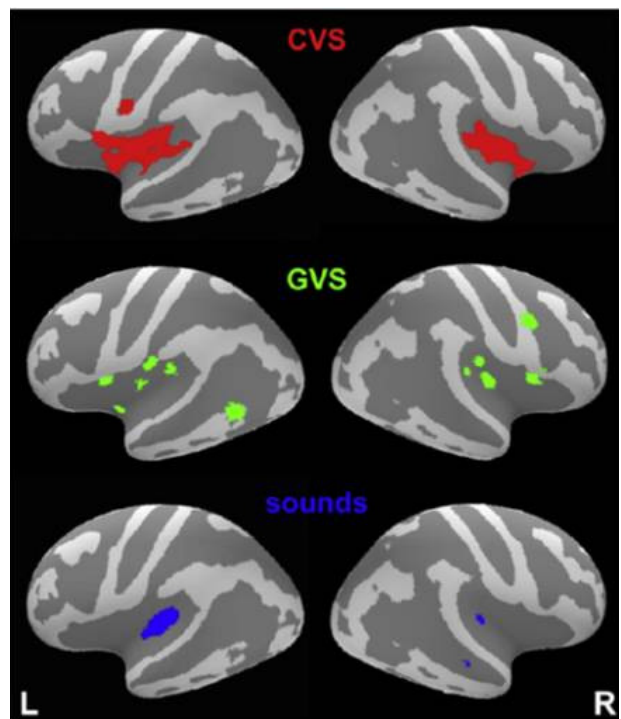
## 전정피질 (Vestibular cortex)

지난 10여년 동안 PET 및 fMRI를 이용한 뇌 활성화 연구는 인간의 말초 및 중추 전정기관의 중추연결성을 밝혀왔다. 수평반원관의 칼로리 전정자극, 전정신경 전체를 자극하는 갈바니(galvanic) 전정자극, 또는 VEMP(vestibular evoked myogenic potential)를 유발하는 소리자극을 이용하여, 인간에서의 여러 개의 뚜렷한 전정피질영역의 네트워크가 있음을 보여주고 있다.<sup>13</sup> 하지만 대부분의 다른 감각체계와는 달리, 전정정보를 처리하는 인간의 피질영역의 정확한 위치와 기능에 관해서는 아직 연구가 더 필요한 상황이다.

인간에서의 PIVC는 뒤쪽 두정엽 덮개/뒤뇌섬엽 (posterior parietal operculum/retroinsular region)에 위치하여 뇌섬엽의 후부로 확장되어, 원숭이 연구에서의 해부학적 위치와 일치한다.<sup>16,17</sup> 인간에서도 PIVC는 상측두엽(superior temporal gyrus), 앞뇌섬엽 (anterior insula), 하전두엽(inferior frontal

gyrus), 하두정엽(inferior parietal lobule), anterior cingulate, 그리고 해마(hippocampus) 같은 인접한 여러 다중감각 전정피질(multisensory vestibular cortical areas)에서 중심에 해당한다.

최근 활성화 유도추정(ALE)을 사용한 메타분석으로 전정피질의 위치를 밝히려는 시도가 많으며, 한 연구에서는 28개의 전정자극실험에서 전정정보처리를 위한 핵심영역으로 우반구체의 OP 2 영역이 인간전정피질의 핵심구조라 하였다.<sup>16</sup> 또 다른 메타분석에서는 칼로리, 갈바니 또는 청각 전정자극에 의해 활성화되는 주요 부위가 Sylvian fissure, insula, retroinsular cortex, fronto-parietal operculum, superior temporal gyrus 및 cingulate cortex에 위치하며, 두 가지 자극 방법에 의해 활성화되는 부위는 median(short gyrus III) and posterior insula(long gyrus IV), parietal operculum 그리고 retroinsular cortex (Ri)라고 하였다(Fig. 4).<sup>18</sup> 세 가지 모든 자극법이 수렴하는 영역은 Ri였다. 따라서 Ri, parietal operculum 그리고 posterior insula가 이석과 세반고리관으로부터



**Figure 4.** Significant clusters identified by the meta-analysis for CVS, GVS, and sounds.<sup>18</sup> The main regions activated by CVS, GVS, or auditory stimuli were located in the Sylvian fissure, insula, retroinsular cortex, fronto-parietal operculum, superior temporal gyrus, and cingulate cortex (corrected for false discovery rate,  $p < 0.05$ ).

의 구심자극이 수렴하는 핵심 전정영역이라 하였다.<sup>18</sup> 이러한 메타분석의 결과는 원숭이의 전기생리학적 결과와 일치하여 가장 중요한 전정영역은 posterior insula, retroinsula에 있는 PIVC 임을 보여주며, 또한 superior temporal gyrus, inferior parietal lobule, precuneus, anterior cingulate, anterior insula, 그리고 hippocampus 등이 부가적인 영역으로 이들은 모두 다중감각 전정피질 네트워크를 형성한다.<sup>18</sup>

## 결론

서두에서 제기한 주요 질문들에 대한 결론을 다음과 같이 간단히 정리할 수 있겠다.

- (1) 전정핵으로부터 교차 및 비교차 전정뇌간섬유는 전정핵과 PIVC 사이의 중추 전정 네트워크를 형성한다.
- (2) 전정경로는 posterolateral 및 paramedian thalamus로 투사된다.
- (3) 일부경로는 시상을 거치지 않고 직접 동측의 뇌섬엽하부(inferior insula)로 진행한다.
- (4) 가장 중요한 전정영역(PIVC)은 posterior insula, retroinsula, parieto operculum(OP2)이며, 또한 superior temporal gyrus, inferior parietal lobule, precuneus, anterior cingulate, anterior insula, hippocampus 등이 다중감각 전정피질 네트워크를 형성한다.
- (5) 전정피질은 오른손잡이인 경우 우뇌(비우성) 반구가 우세하다.

## References

1. Dieterich M, Brandt T. The bilateral central vestibular system: its pathways, functions, and disorders. *Dizziness and Balance Disorders* 2015;1343:10-26.
2. Dieterich M, Brandt T. Functional brain imaging of peripheral and central vestibular disorders. *Brain* 2008;131:2538-2552.
3. Dieterich M, Bense S, Lutz S, et al. Dominance for vestibular cortical function in the non-dominant hemisphere. *Cereb Cortex* 2003;13:994-1007.
4. Kirsch V, Keiser D, Hergenhoefer T, et al. Structural and functional connectivity mapping of the vestibular circuitry from human brainstem to cortex. *Brain Struct Funct* 2016;221:1291-1308.
5. Buttner-Ennever JA. A review of otolith pathways to brainstem and cerebellum. *Otolith Function in Spatial Orientation and Movement* 1999;871:51-64.
6. Buttner-Ennever JA. Patterns of Connectivity in the Vestibular Nuclei. *Ann Ny Acad Sci* 1992;656:363-378.
7. Zwergal A, Strupp M, Brandt T, Buttner-Ennever JA. Parallel Ascending Vestibular Pathways Anatomical Localization and Functional Specialization. *Basic and Clinical Aspects of Vertigo and Dizziness* 2009;1164:51-59.
8. Zwergal A, Buttner-Ennever J, Brandt T, Strupp M. An ipsilateral vestibulothalamic tract adjacent to the medial lemniscus in humans. *Brain* 2008;131:2928-2935.
9. Dieterich M, Brandt T. Thalamic Infarctions - Differential Effects on Vestibular Function in the Roll Plane (35 Patients). *Neurology* 1993;43:1732-1740.
10. Lopez C, Blanke O. The thalamocortical vestibular system in animals and humans. *Brain Res Rev* 2011;67:119-146.
11. Elwischger K, Rommer P, Prayer D, Mueller C, Auff E, Wiest G. Thalamic Astasia from Isolated Centromedian Thalamic Infarction. *Neurology* 2012;78:146-147.
12. Baier B, Conrad J, Stephan T, et al. Vestibular thalamus Two distinct graviceptive pathways. *Neurology* 2016;86:134-140.
13. Tasker RR, Organ LW, Hawrylyshyn P. Investigation of the Surgical Target for Alleviation of Involuntary Movement-Disorders. *Appl Neurophysiol* 1982;45:261-274.
14. Conrad J, Baier B, Dieterich M. The role of the thalamus in the human subcortical vestibular system. *J Vestibul Res-Equil* 2014;24:375-385.
15. Schlag J, Schlagrey M. Visuomotor Functions of Central Thalamus in Monkey .2. Unit-Activity Related to Visual Events, Targeting, and Fixation. *J Neurophysiol* 1984;51:1175-1195.
16. Eulenburg PZ, Caspers S, Roski C, Eickhoff SB. Meta-analytical definition and functional connectivity of the human vestibular cortex. *NeuroImage* 2012;60:162-169.
17. Eickhoff SB, Weiss PH, Amunts K, Fink GR, Zilles K. Identifying human parieto-insular vestibular cortex using fMRI and cytoarchitectonic mapping. *Hum Brain Mapp* 2006;27:611-621.
18. Lopez C, Blanke O, Mast FW. The Human Vestibular Cortex Revealed by Coordinate-Based Activation Likelihood Estimation Meta-Analysis. *Neuroscience* 2012;212:159-179.