

뇌간 병변이 있는 환자에서 관찰되는 운동 이외 증상 및 이의 재활치료

서울특별시보라매병원 재활의학과

정 세 희

Rehabilitation for Brainstem Lesion: Non-Motor Symptoms

Se Hee Jung, M.D., Ph.D.

Department of Rehabilitation Medicine, Seoul National University Boramae Medical Center, Seoul National University College of Medicine

The brainstem is a compact, stalklike structure. It carries nearly all information between the brain and the remainder of body. It is a corridor to all major sensory, motor, cerebellar, cranial nerve pathways but it is not simply a conduit for information. It has numerous nuclei of the cranial nerves. Therefore, when a patient has a lesion in the brainstem, he or she will demonstrate a variety of symptoms regarding level of consciousness, motor control, muscle tone, posture, vegetative function and other essential function. Here, we will discuss about the non-motor symptoms caused by the brainstem lesions and the strategy for the rehabilitation. (*Brain & NeuroRehabilitation* 2014; 7: 105-110)

Key Words: balance, brainstem, consciousness, sensory function, swallowing

서 론

뇌간(brainstem)은 줄기 모양의 뇌 구조로 대뇌, 소뇌와 기타 신체 부위를 연결하는 많은 정보가 지나가는 부위이다. 따라서 주요 감각 및 운동 신경의 회로, 소뇌와 연결된 회로, 뇌신경의 회로들이 뇌간을 통과한다. 그러나 뇌간은 단순히 정보 전달 경로만은 아니며, 뇌간 내에 다수의 신경핵이 존재한다. 이러한 신경핵은 의식, 각성, 뇌신경, 소뇌 회로, 근긴장도, 자세, 심장 및 호흡 기능 등 다양한 주요 기능을 담당한다. 본 종설에서는 뇌간 병변으로 발생할 수 있는 운동 이외 증상과 그 재활에 대하여 논의하고자 한다.

의식과 인지, 정동 장애

의식(consciousness)은 각성(arousal, vigilance, wakefulness)과 인식(awareness)로 구성된다. 각성은 환경적 자극에 대한 전반적인 반응 수준을 의미한다. 인식은 외부 혹은

은 감각적 인식(external or sensory awareness)과 내부 혹은 자가 인식(internal or self-awareness)로 분류할 수 있다. 각성과 인식에 장애를 보이는 의식의 장애는 혼수(coma), 식물상태(vegetative state), 최소의식상태(minimally conscious state), 혼미(stupor) 등이 있으며, 이러한 의식의 장애에는 현재까지도 기전이 잘 밝혀져 있지도 또한 적절한 치료법에 제안되어 있지도 않은 영역이다.

의식에 매우 중요한 역할을 담당하는 부위가 망상체(reticular formation)이다. 뇌간의 피개(tegmentum) 부위의 전장에 걸쳐 존재하는 망상체는 신경과 신경섬유의 집합으로 뇌와 기타 신체의 다양한 영역으로부터 구심성 정보를 받고 뇌 및 척수의 다양한 영역으로 원심성 정보를 낸다. 망상체 내의 각 신경핵은 그들만의 독립적인 해부생리학적 경로를 따라 작동한다. 망상체는 시상, 선조체, 감각피질, 기타 대뇌피질, 소뇌 등으로부터 구심성 정보를 받으며, 시상, 시상하부, 감각피질, 기타 대뇌피질, 흑질, 적핵, 중뇌개, 소뇌 등으로 원심성 정보를 낸다. 망상체는 삼차신경의 입구 구역(entry zone)을 기준으로 상행성 및 하행성 망상활성계(ascending and descending reticular activating system)로 나눌 수 있다. 삼차신경의 입구 구역하부의 꼬리쪽 망상체(caudal reticular formation)는 하행성 망상활성계라 하며, 자발운동, 반사운동, 근긴장도, 자

Correspondence to: Se Hee Jung, Department of Rehabilitation Medicine, Seoul National University Boramae Medical Center, 20, Boramae-ro 5-gil, Dongjak-gu, Seoul 156-707, Korea
Tel: 02-870-2672, Fax: 02-831-2826
E-mail: ideale1@snu.ac.kr

세, 심장박동이나 호흡과 같은 자율 기능(vegetative function)을 조절한다. 따라서 하행성 망상활성계는 의식이나 인지와는 큰 관계가 없다. 반대로 삼차신경의 입구 구역 상부의 입쪽 망상체(rostral reticular formation)는 상행성 망상활성계를 구성하는데, 상행성 망상활성계는 망상체 외에도 청반(locus ceruleus), 배후 및 정중 솔기핵(dorsal and median raphe nucleus), 대뇌각교뇌 핵(pedunculo-pontine nucleus), 팔결핵(parabrachial nucleus) 등 망상체 외부의 다양한 뇌간 신경핵으로 구성된다. 이 상행성 망상활성계는 시상, 전두엽 기저부(basal forebrain), 시상하부 등으로 신호를 보내어 광범위하게 대뇌 피질을 활성화함으로써 각성, 주의집중을 발생, 유지하는 역할을 한다. 각성, 주의집중에는 다양한 신경전달물질이 관여하는데 이에는 도파민(dopamine), 아세틸콜린(acetylcholine), 글루타메이트(glutamate), 세로토닌(serotonin), 노르에피네프린(norepinephrine), 에피네프린(epinephrine), 오렉신(orexin) 등이 있다. 그 중에서도 글루타메이트계 신경(glutamatergic neuron)과 콜린계 신경(cholinergic neuron)이 각성상태를 유지하는 데 가장 핵심적인 역할을 하는 것으로 알려져 있다.¹ 의식, 각성과 관련된 주요 회로가 뇌간에 위치하므로, 뇌간에 병변이 발생하는 경우 일시적 또는 장기간 의식 장애가 생길 가능성이 높다.² 실제로 뇌간 병변 후 혼수상태였던 환자군을 대상으로 병변의 위치를 조사한 결과, 가장 많이 관찰된 병변 부위는 상부 솔기핵, 청반, 외배측 피개핵, 교뇌핵 구부(nucleus pontis oralis), 팔결핵과 이들 사이의 백질이었으며, 사망까지 이른 경우 가장 많은 병변 부위는 뇌교 피개의 중앙부였다(Fig. 1).³ 따

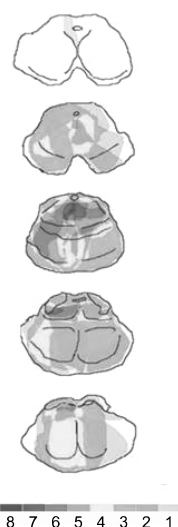


Fig. 1. The maximum lesion overlap was in the center of pontine tegmentum for brainstem coma subjects with fatal hyperthermia.

라서 상부 뇌교에 병변이 있을 때 혼수상태가 유발될 가능성이 높은 것으로 밝혀졌다.³

뇌간에 병변이 발생할 수 있는 경우는 뇌경색, 뇌출혈 등의 뇌졸중과 외상성 뇌손상, 특히 미만성 축삭 손상(diffuse axonal injury), 그리고 베르니케 뇌증(Wernicke's encephalopathy) 등이 있다. 이 중 베르니케 뇌증은 장기간의 금식, 알코올 중독 등의 경우에 티아민(thiamine, vitamin B1) 결핍에 의해 발생하는 것으로, 적절한 치료를 받지 못할 경우 코르사코프 정신병(Korsakoff psychosis)이나 사망에도 이를 수 있는 응급 질환이다. 의식 장애(89%), 안구 운동 장애(79%), 운동 실조(54%)의 임상적 증후를 흔히 보이는 것으로 알려져 있으나, 이 세가지 증후가 한 환자에게서 모두 보이는 경우는 16%에서 38%에 지나지 않는다.⁴ 티아민은 뇌세포의 당 대사와 신경전달물질 합성에 필요한 삼투압 차를 유지하는 데 필요하다고 알려져 있다. 티아민 결핍 시 적절한 세포 내외 삼투압 차를 유지하지 못하여 세포 부종, 미세혈관 내막세포의 부종, 적혈구의 혈관외 유출 등이 발생하며, 특히 뇌실 근처 영역은 혈액뇌 장벽이 상대적으로 부족하여 티아민에 의존한 당 대사가 활발한 부위이므로 베르니케 뇌증 때 뇌실 근처 영역의 뇌손상이 흔하다. 이에 뇌 자기공명영상에서는 이러한 세포 독성 부종(cytotoxic edema)의 소견이 특징적으로 시상, 유두체(mamillary body), 피개판(tectal plate), 수관주위회색질(periaqueductal gray) 등에 대칭적인 신호 강도의 변화로 발견된다.^{4,5} 티아민의 보충과 함께 보행 이상, 인지 저하 등에 대한 재활치료가 필요하다.

뇌간 병변에 따른 의식 장애의 경우 대뇌 피질-시상-대뇌 피질 간 기능적 연결이 회복되어야 의식 회복이 가능하다. 이를 위해서는 의식 및 인지 기능에 관여하는 다양한 신경전달물질 간의 균형 회복이 필요하며, 이를 통하여 시냅스의 항상성과 신경가소성을 회복할 수 있다. 특히 대뇌 피질의 구조적인 완전성(structural integrity)이 상대적으로 보존되어 있는 환자의 경우에는 뇌간에 위치한 각성 시스템의 회복이 중요하며, 이에는 다양한 신경전달물질 관련 약제와 조절 장치(device)가 유용할 수 있다. 의식 장애 환자에 흔히 적용하게 되는 약제는 크게 두 종류로 나뉘는데 하나가 Gamma-Amino-Butyric Acid (GABA) 동작성 약물(GABAergic drug)이고 다른 하나가 모노아민계 약물(monoaminergic drug)이다. GABA 동작성 약물에는 졸피뎀(zolpidem)과 척수강내 바클로펜(intrathecal baclofen)이 있고, 모노아민계 약물에는 레보도파(levodopa), 아포몰핀(apomorphine), 브로모크립틴(bromocriptine), 아만타딘(amantadine) 등의 도파민계 약물과 아미트립틸린(amitriptyline), 서트랄린(sertraline) 등의 항우울제와 정신

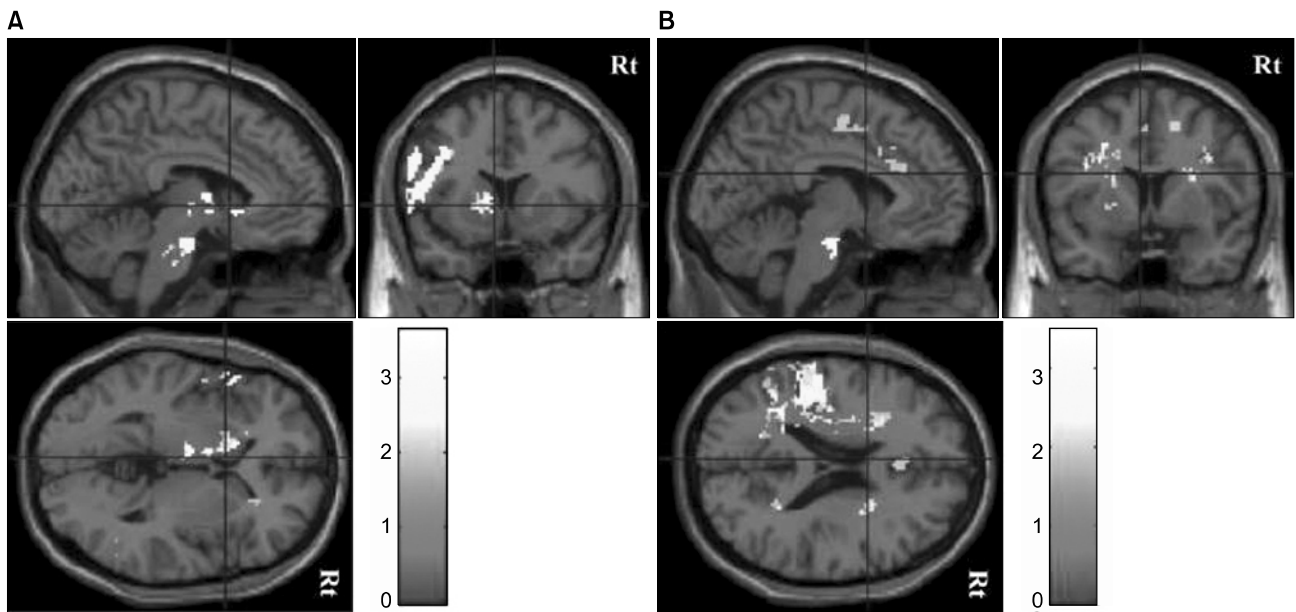


Fig. 2. Overlay lesion plots of the poststroke patients as concerned with affective depression (A) and apathetic depression (B).

운동자극제(psychomotor stimulant)인 메틸페니데이트(methylphenidate) 등이 있다.¹ 그러나 대부분의 연구가 병변, 원인, 임상적 상태 등이 다양한 환자를 대상으로 수행된 소규모의 연구란 점에서 현재까지도 이러한 약제의 사용을 지지할만한 뚜렷한 의학적 근거는 미비한 실정이다. 최근에는 의식 장애 회복을 위해 조절 장치를 시도해 보기도 하는데, 좌측 배측면 전두엽 피질(dorsolateral prefrontal cortex)에 1회의 경두개 직류 전기자극을 시행한 결과 의식 호전을 시사하는 임상적 증후가 유의하게 증가하여 관찰되었다는 보고도 있다.⁶

한편 뇌간 병변 환자 중 의식 수준의 저하까지는 아니어도 세부 인지 기능 영역의 저하를 보이는 환자도 드물지 않게 접할 수 있는데, 한 연구에 따르면 뇌간에 위치한 열공성 뇌졸중(lacunar stroke) 후에도 다양한 양상의 인지 기능 저하가 관찰되며, 이는 각성 수준의 저하만으로는 설명되지 않는다고 하였다.⁷

또한 정동 장애 역시 뇌간의 병변 이후 흔히 발생할 수 있다. 뇌졸중 후 우울증을 보이는 149명의 환자를 대상으로 우울증을 감정적 우울(affective depression)과 무관심 우울(aphathetic depression)로 분류하고 각각의 경우 뇌 자기공명영상을 포개어 가장 많이 병변이 겹치는 부위를 조사하였다. 그 결과, 감정적 우울을 보인 뇌졸중 환자는 뇌간, 좌측 기저핵, 좌측 전두엽 피질에 병변이 위치한 경우가 가장 많았으며, 무관심 우울을 보인 뇌졸중 환자는 뇌간과 양측 시상에서 병변이 위치한 경우가 가장 많았다(Fig. 2).⁸ 이 연구의 저자들은 감정적 우울은 중뇌에서 봉선핵

(raphe nucleus)에 이르는 세로토닌계 경로(serotonergic pathway)가, 무관심 우울은 흑색질(substantia nigra)에서 중뇌의 복부 피개핵(ventral tegmental nucleus)에 이르는 도파민계 경로(dopaminergic pathway)가 관여하여 정동 장애를 유발하는 것으로 추론하였다. 따라서 뇌간 부위를 침범한 뇌병변 환자의 정동 장애에 대하여 약물 치료를 적용할 경우, 이러한 병리 기전을 고려하여 환자의 특성과 병변 위치에 맞는 적절한 약물을 선택할 필요가 있다.

연하 장애

연하는 구강기, 인두기, 식도기로 크게 구분할 수 있는데, 구강기는 자발적인 데 반해 인두기는 반사 작용에 의하여 다양한 근육이 순서대로 수축하여 이루어지며 식도기는 체성신경과 자율신경계의 조절에 의해 이루어진다. 인간의 연하를 조절하는 중심 패턴 발생기(central pattern generator)가 존재할 것이라고 추정하고 있는데, 여러 연구를 통해 연하와 관련된 운동신경은 고립로핵(nucleus tractus solitarius) 및 고립로핵 근처의 망상체(reticular formation), 복외측 연수(ventrolateral medulla)의 의문핵(nucleus ambiguus) 근처에 존재한다고 생각되고 있다.⁹ 따라서 연하와 관련된 개재뉴런(interneuron)은 뇌간의 두 부위, 즉 고립로핵 근처의 배측 연하군(dorsal swallowing group)과 의문핵 직상부의 복측 연하군(ventral swallowing group)에 위치한다(Fig. 3). 이 중에서 고립로핵에만 단독으로 병변이 생기는 경우는 후두부 감각 저하가 유발되

나 연하장애가 발생하는 경우가 드물며, 고립로핵과 의문핵에 모두 병변이 생긴 경우는 후두부 감각 저하와 함께 연하장애가 흔하게 발생한다.¹⁰

뇌간에 병변이 발생한 경우, 이는 대개 피질연수로(corticobulbar tract)나 뇌간 내 뇌신경의 신경핵에 병변이 생긴 경우에 해당한다. 피질연수로는 피질척수로와 마찬가지로 일차 운동 피질에서 기시하지만, 척수의 운동신경핵을 지배하는 피질척수로와는 달리 뇌교와 연수의 운동신경핵을 지배한다. 안면 하부(7번 뇌신경), 혀(7번 뇌신경), 연구개(5, 10번 뇌신경)는 반대측 뇌신경핵만 지배하나, 저작근(5번 뇌신경), 안면 상부(7번 뇌신경), 인후부(9, 10, 11번 뇌신경)는 양측을 지배하므로, 편측 피질연수로에 병변이 발생하여도 부위에 따라 편측 혹은 양측 마비가 발생할 수 있다. 특히 인후두부의 경우 편측 피질연수로가 양측을 지배하므로 편재화되지 않는(non-lateralized) 인후두 마비 증상이 관찰되어, 편측 뇌신경핵 및 그 원위부에 병변이 발생하는 경우의 편재화된(lateralized) 인후두 마비 증상과 구분된다. 즉 병변이 뇌간에 위치하더라도 피질연수로만 선택적으로 침범한 경우, 피질연수로와 뇌신경핵을 모두 침범한 경우, 뇌신경핵만 선택적으로 침범한 경우에 따라 연하 장애의 양상이 다를 수 있다.

뇌간 내에서 뇌신경핵은 대부분 복측(ventral)으로 나오는데, 4번 뇌신경만 예외적으로 배측 중뇌(dorsal mid-brain)로부터 나온다. 3, 4번 뇌신경은 중뇌에서, 5번 뇌신경은 뇌교에서, 6~8번 뇌신경은 뇌교연수 접합부(pontomedullary junction)에서, 9~12번 신경은 연수 및 그 이하에서 나온다. 연수에서 나오는 뇌신경 중 12번 뇌신경은 내측에 신경핵이 위치하여 병변 발생 시 혀가 동측으로 편위되며, 10번 뇌신경은 외측에 신경핵이 위치하여 병변 발생 시 구역반사 소실, 인두부 마비, 음성 변화, 목젖과 연구개가 건측으로 편위되는 등 다양한 증상이 유발될 수 있다.

뇌간 병변으로 인하여 발생한 연하장애 평가에는 비디오 투시 연하 검사 및 내시경적 연하검사가 유용하다. 검

사 시 인두반사 유발 지연, 인두 통과 시간(pharyngeal transit time) 증가, 인두부 잔여물 증가, 후두개 상승폭 감소, 기도 흡인 등과 같은 이상소견이 흔히 관찰된다. 뇌간 병변 중 특히 뇌신경이 침범된 경우, 인두기의 이상이 특징적으로 편측으로 발생할 수 있으므로 내시경적 연하검사가 매우 유용하다. 뇌신경핵 및 그 원위부에 병변 유무를 감별하는 데에는 후두 근전도(laryngeal needle electromyography) 역시 유용한 평가방법이다.

뇌간 병변으로 인하여 발생한 연하장애의 재활치료는 일반적인 연하장애의 재활 치료의 원리와 크게 다르지 않아, 감각 저하가 원인인 경우는 연하 반사를 촉진하는 마사지법 등을, 운동 마비가 원인인 경우는 다양한 후두근 강화법을 적용한다. 식이 조절이나 보상 자세법, 인두 전기자극법 역시 유용한 치료이다. 심한 연하장애로 경관식이 필요한 경우 구역 반사가 소실되어 있다면 구강식도관(oro-esophageal tube)을 이용한 경관영양법을 적용할 수 있다.

균형 조절 장애

뇌교나 연수에 병변이 발생하는 경우 균형 조절 장애가 흔히 유발된다.

중소뇌다리(middle cerebellar peduncle)는 대뇌피질-뇌교-소뇌를 연결하는 회로(cortico-ponto-cerebellar pathway)가 지나는 경로로서, 이 부위에 병변이 발생할 경우 소뇌로부터의 운동 조절이 손상되어 운동 실조가 발생한다.¹¹ 또한 뇌교 기저부(basal pons)의 가측에 병변이 발생하는 경우 대뇌와 소뇌 사이의 기능적 연결(cerebrocerebellar

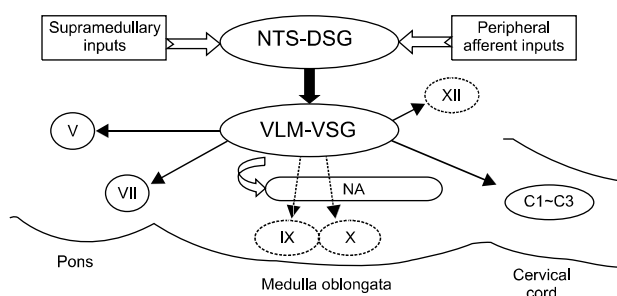


Fig. 3. The central pattern generator of swallowing.

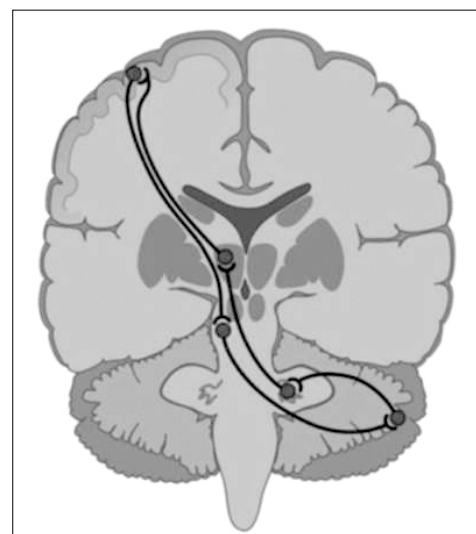


Fig. 4. The cortico-ponto-cerebellar pathway.

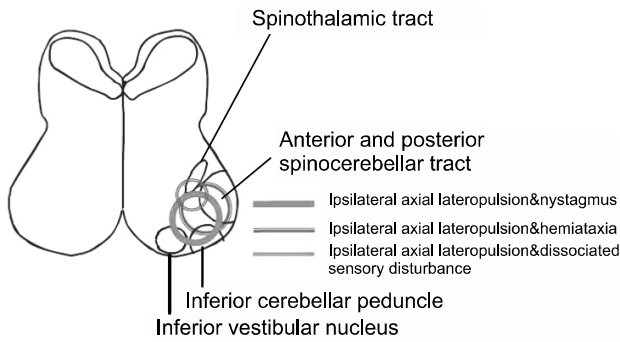


Fig. 5. The anatomical structures correlated of balance problem in the dorso-lateral medulla oblongata syndrome.

connectivity)이 저해되어, 운동 실조가 발생할 수 있다 (Fig. 4).¹²

연수 부위에서 균형 조절 장애와 관련되는 회로(또는 부위)는 전, 후 척수소뇌경로(anterior or posterior spinocerebellar tract), 아래소뇌다리(inferior cerebellar peduncle), 아래전정핵(inferior vestibular nucleus) 등이다. 척수소뇌경로는 동측의 체간과 하지로부터 체성 감각 정보를 중개하며, 아래소뇌다리(inferior cerebellar peduncle)는 들어오는 체성 및 전정 감각 신호의 통합을 담당하므로 자세와 균형을 유지하는 데 중요하다. 아래전정핵(inferior vestibular nucleus)은 신전근을 자극하고 굴곡근을 억제하여 자세를 유지하는 데 중요한 역할을 한다.¹³ 이들 회로(또는 부위)는 주로 가측 연수 경색(lateral medullary infarction) 시에 흔히 침범되는 부위이다(Fig. 5).¹³

감각 이상

상행 감각 경로에는 척수후기둥-내측모대경로(posterior column-medial lemniscal pathway), 척수시상로(spinothalamic tract), 삼차시상경로(trigeminothalamic tract)가 있다. 척수후기둥-내측모대경로는 체성 감각(proprioception), 진동 감각(vibration), 세밀한 식별 촉각(fine-discriminative touch) 등을 전달하며, 체성감각유발전위(somatosensory evoked potential) 검사가 대변하는 감각 경로이기도 하다. 뇌교 출혈 등으로 이 감각 경로가 손상되는 경우 체성 감각 정보가 적절하게 전달되지 못하여 감각성 실조(sensory ataxia)가 발생할 수 있다. 척수시상로는 동통(pain), 온도 감각(temperature), 미세하지 않은 촉각(crude touch) 등을 전달하며, 연수의 가측을 지나므로 가측 연수 경색 시에 흔히 침범된다. 삼차시상경로는 안면의 체성 감각, 촉각, 진동 감각을 전달하는 경로이다.

결론

뇌간은 다양한 신경 경로와 뇌신경핵이 존재하므로, 다양한 뇌기능의 조절에 매우 중요한 부위이다. 본 종설에서 소개한 의식과 인지, 정동 장애, 연하 장애, 균형 조절 장애, 감각 이상 이외에도 배뇨, 수면, 자율신경 조절 등 다양한 운동 이외의 증상이 뇌간 병변에서 관찰될 수 있다. 뇌간의 해부학적 구조 및 이의 신경생리학적 의미에 대하여 충분히 이해하여야만 뇌간 병변의 환자에게 적절한 재활 치료와 기능적 예후에 대한 정보를 제공할 수 있을 것이다.

참고 문헌

- 1) Ciurleo R, Bramanti P, Calabrò RS. Pharmacotherapy for Disorders of Consciousness: Are 'Awakening' Drugs Really a Possibility? *Drugs*. 2013;73:1849-1862
- 2) Machado C, Estevez M, Redriguez R, Perez-Nellar J. Wakefulness and loss of awareness: Brain and brainstem interaction in the vegetative state. *Neurology*. 2010;75:751-752
- 3) Parvizi J, Damasio AR. Neuroanatomical correlates of brainstem coma. *Brain*. 2003;126:1524-1536
- 4) Zuccoli G, Santa Cruz D, Bertolini M, Rovira A, Gallucci M, Carollo C, Pipitone N. MR imaging findings in 56 patients with Wernicke encephalopathy: nonalcoholics may differ from alcoholics. *American Journal of Neuroradiology*. 2009;30:171-176
- 5) Zuccoli G, Pipitone N. Neuroimaging findings in acute Wernicke's encephalopathy: review of the literature. *American Journal of Roentgenology*. 2009;192:501-508
- 6) Thibaut A, Bruno M-A, Ledoux D, Demertzi A, Laureys S. tDCS in patients with disorders of consciousness Sham-controlled randomized double-blind study. *Neurology*. 2014;82:1112-1118
- 7) van Zandvoort M, de Haan E, van Gijn J, Kappelle LJ. Cognitive functioning in patients with a small infarct in the brainstem. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2003;9:490-494
- 8) Murakami T, Hama S, Yamashita H, Onoda K, Kobayashi M, Kanazawa J, Yamawaki S, Kurisu K. Neuroanatomic pathways associated with poststroke affective and apathetic depression. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2013;21:840-847
- 9) Ertekin C, Aydogdu I. Neurophysiology of swallowing. *Clinical Neurophysiology*. 2003;114:2226-2244
- 10) Ishibashi A, Fujishima I. Lesion of the nucleus solitarius leads to im-

- paired laryngeal sensation in bulbar palsy patients. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2012;21:174-180
- 11) Prosperini L, Kouleridou A, Petsas N, Leonardi L, Tona F, Pantano P, Pozzilli C. The relationship between infratentorial lesions, balance deficit and accidental falls in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*. 2011;304:55-60
- 12) Lu J, Liu H, Zhang M, Wang D, Cao Y, Ma Q, Rong D, Wang X, Buckner RL, Li K. Focal pontine lesions provide evidence that intrinsic functional connectivity reflects polysynaptic anatomical pathways. *The Journal of Neuroscience*. 2011;31:15065-15071
- 13) Eggers C, Fink G, Möller-Hartmann W, Nowak D. Correlation of anatomy and function in medulla oblongata infarction. *European Journal of Neurology*. 2009;16:201-204