

태아뇌 신경절 용기 (Ganglionic Eminence)의 형태 및 섬유소 용해능에 관한 연구

경희대학교 의과대학 임상병리학교실

지 현 숙

서울대학교 의과대학 병리학교실

지 제 근

서 론

신경절 용기(Ganglionic eminence)는 태생기 뇌실 및 뇌실하 부위에서 넓은 부채꼴 모양으로 발생하며 측뇌실(lateral ventricle)을 따라 연장되어 제 삼뇌실을 가로 지르면서 측뇌실내로 돌출되는 태생기 특유의 구조로서 His의 Ganglionhügel, Dejerne의 Eminence Ganglionaire 혹은 선상용기(striatal elevation) 또는 융선(ridge)이라고도 불려지고 있다¹⁾.

신경절 용기는 인간 뇌의 종뇌(telencephalon) 즉 미상핵 상부, 뇌실주위 기질에 국한된 부위로 존재하며 분계정맥(terminal vein) 측면 striothalamic sulcus에 연하여 존재한다.

과거에는 신경절 용기를 미상핵의 原基(anlage) 또는 뇌저 신경절과 밀접한 관계가 있는 구조물로서만 생각했었으나 최근 자기방사법 및 복원술에 의한 형태학적 연구등에 의하여 신경절 용기가 종뇌 및 간뇌(diencephalon)의 발육 및 내뇌피질의 분화에 필요한 신경아세포 및 신경해면아세포 공급에 기여하는 중요한 구조물로서 알려져 있다²⁾.

이 신경절 용기는 태령 제 20~26주에 가장 현저하며 태령이 증가할수록 점차 감소하여 출생후에는 거의 그 흔적을 찾아보기 어렵다고 한다^{2,3)}.

조직학적으로는 다수의 유사분열을 가진 활발한 증식성 세포들로 구성되어 있으며 다른 배아장기에 비하

여 뇌실대(ventricular zone)보다 뇌실하대(subventricular zone)의 크기가 상대적으로 크며 장기간 지속되므로 태아 발달에 아주 중요한 역할을 하게 된다^{4,5)}.

최근 호흡부전증으로 유아기에 사망하는 미숙아의 빈도가 낮아진 대신 두개내 합병증 즉 뇌실내 출혈이 주요 직접사인으로 대두되었으며^{6~11)} 뇌실내 출혈의 시발부는 그 과반수가 신경절 용기에서 비롯된다는 점에서 관심을 모으게 되었다^{12~16)}. 우리나라에서는 체중 1,500 gm 미만의 미숙아 사망원인에 관한 통계자료가 없어 참고로 할수 없었으나 1976년 Pape 등이 미숙아 125명을 부검한 결과 73%에서 뇌실내 출혈을 동반하거나 또는 고립성 신경절 용기 출혈을 관찰할 수 있었다고 한다¹⁷⁾.

이는 특히 태령 28주미만의 미숙아에서 현저하였으며 약 반수에서 양측성으로 나타났고¹⁸⁾, 미상핵 상부에서 다초점성으로 관찰되었으며 파열부위는 모세혈관과 정맥사이의 연결부이었으나 대부분의 주혈관들은 손상되지 않았던 점으로 미루어 정맥성 경색을 원발인자로 생각하기는 어렵고 심한 신경절 용기 출혈시 동반되는 정맥성 경색은 정맥성 유출저해로 기인된 이차성 변화로 이해되었다^{12,13,18,19)}.

또한 1971년 Gilles 등은 조직학적으로 출혈부위내 섬유소 형성이 잘 안되는 점에 착안하여 미숙아 뇌에 있어 신경절 용기의 섬유소 용해능이 타부위에 비하여 증가되었음을 섬유소 평판배지에서 증명하여 보고한 바 있다^{19,20)}.

본 연구는 태생기 뇌저 신경절 및 시상하부 발달에 있어 중요한 역할을 하며 이 부위에서의 출혈이 체중 1,

접 수 : 1985년 3월 25일

pronounced at 16~19th week of gestation and the permeation of the capillaries to the ependymal zone and decreased in number after 20th week of gestation. The medium sized, well developed veins were demonstrable at the junction of ganglionic eminence and caudate nucleus from 24th week of gestation.

5) The fibrinolytic activity of the choroid plexus

and leptomeninges were significantly increased than the other areas($p < 0.005$) and there was no evidence of gestational changes.

6) The fibrinolytic activity of the ganglionic eminence was no more pronounced than those of cerebral cortex, periventricular white matter, cerebellum and spinal cord.

Legends for Plates

Histological Development of Ganglionic Eminence in Various Gestational Age

Plate 1. 16 weeks of gestational age($\times 100$)

Plate 2. 16 weeks of gestational age($\times 400$)

Plate 3. 19 weeks of gestational age($\times 100$)

Plate 4. 19 weeks of gestational age($\times 400$)

Plate 5. 22 weeks of gestational age($\times 100$)

Plate 6. 31 weeks of gestational age($\times 100$)

Plate 7. 34 weeks of gestational age($\times 100$)

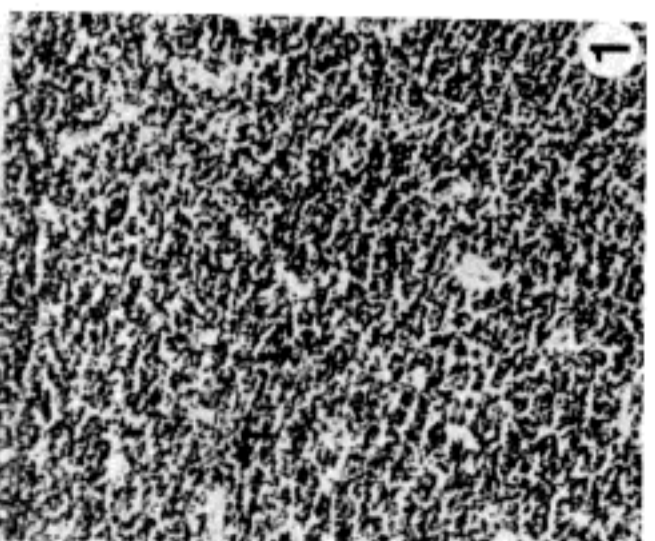
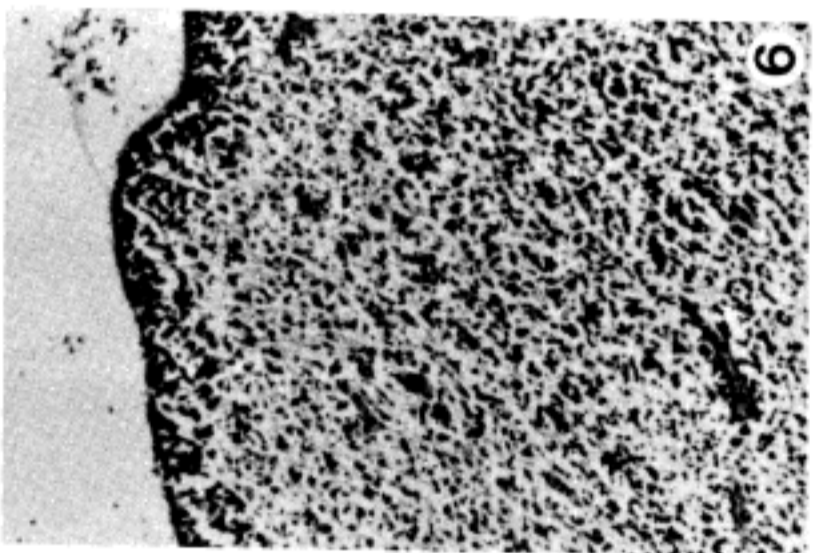
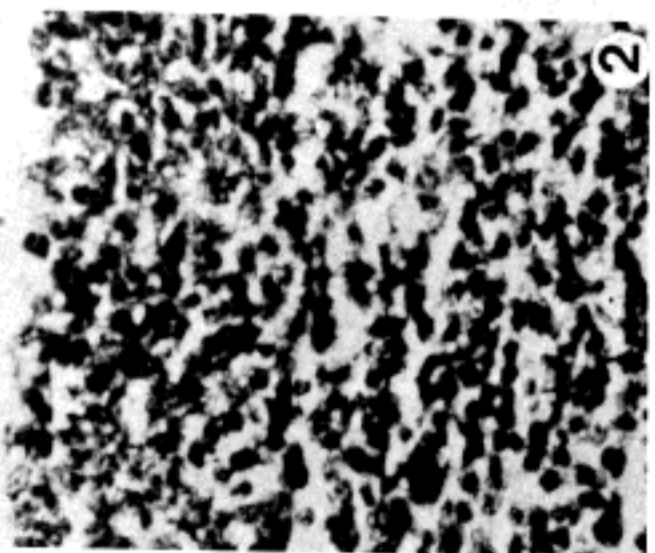
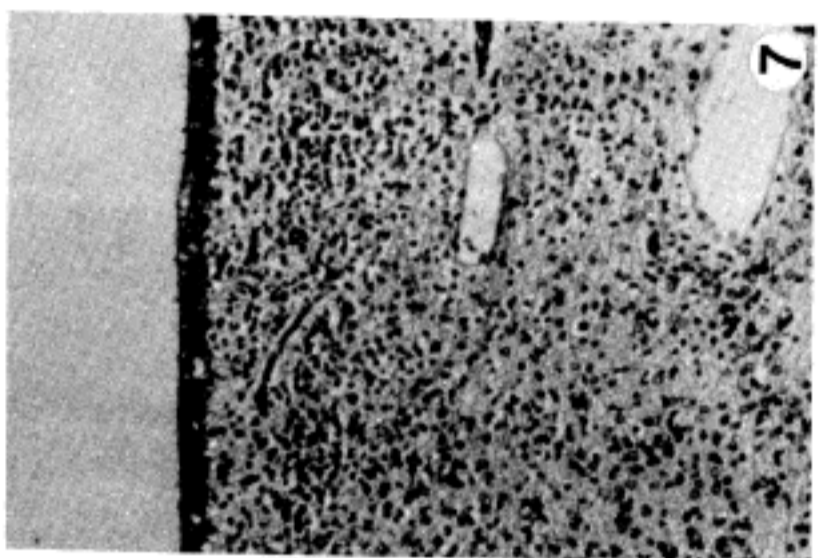
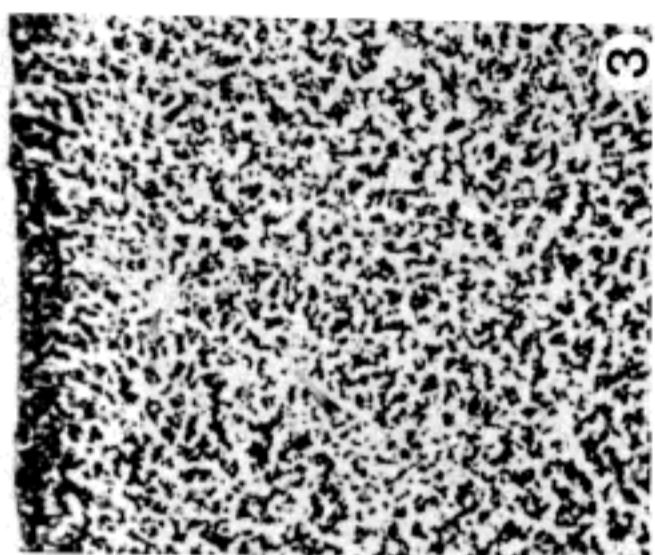
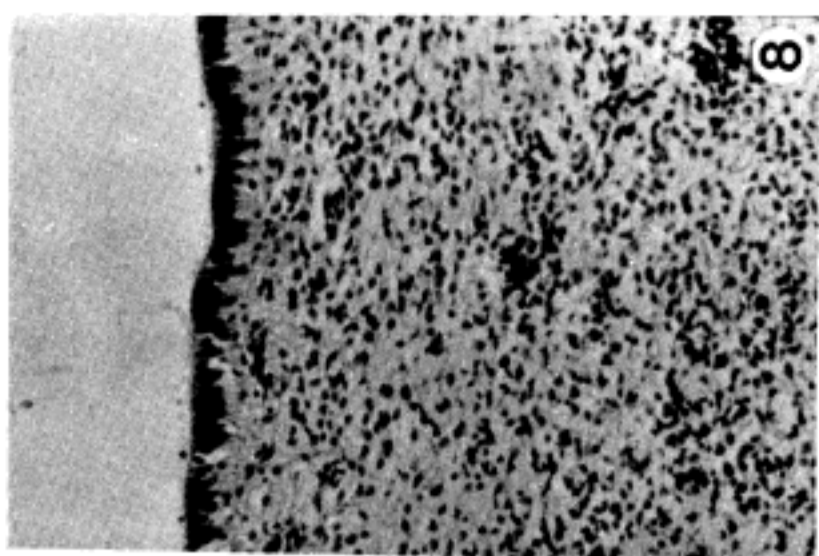
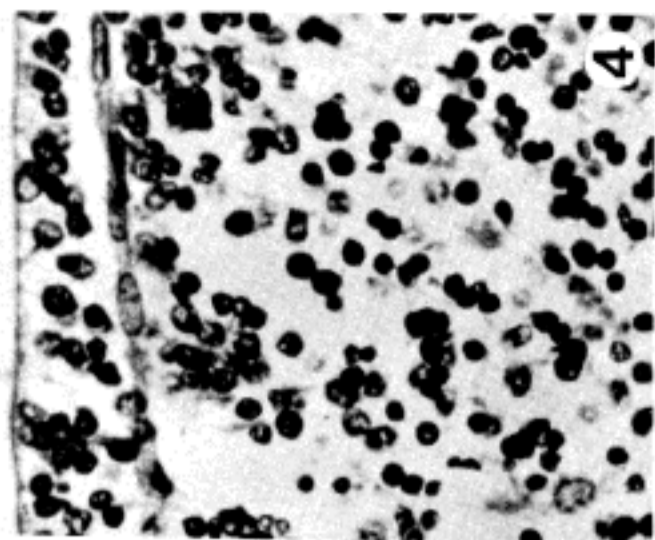
Plate 8. 37 weeks of gestational age($\times 100$)

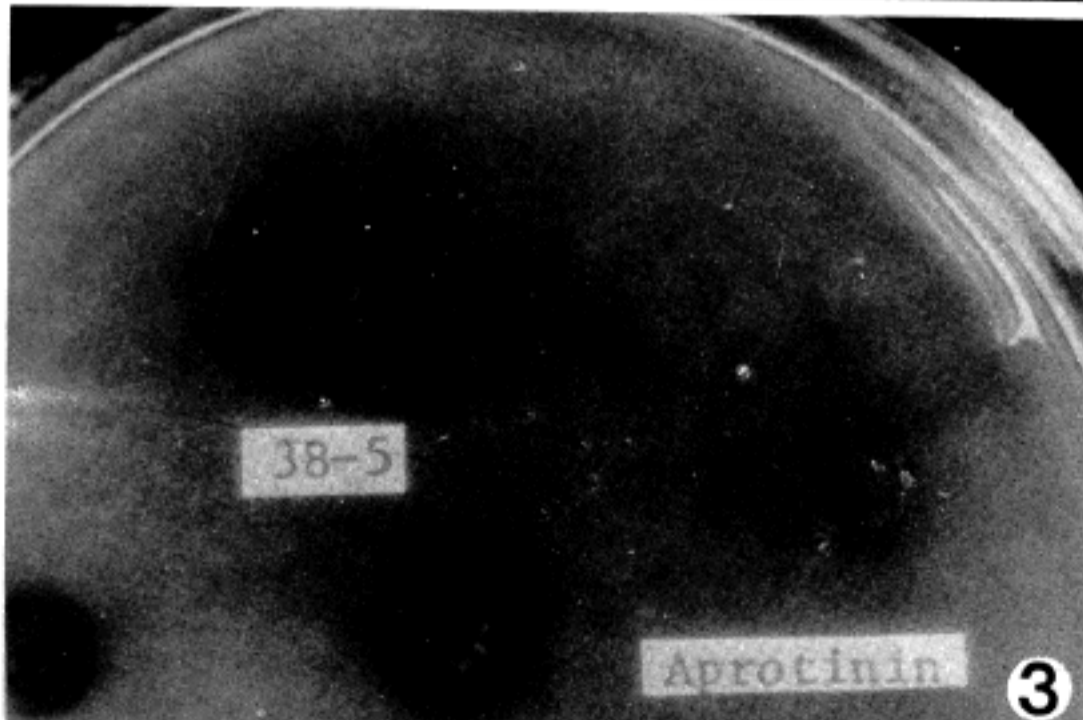
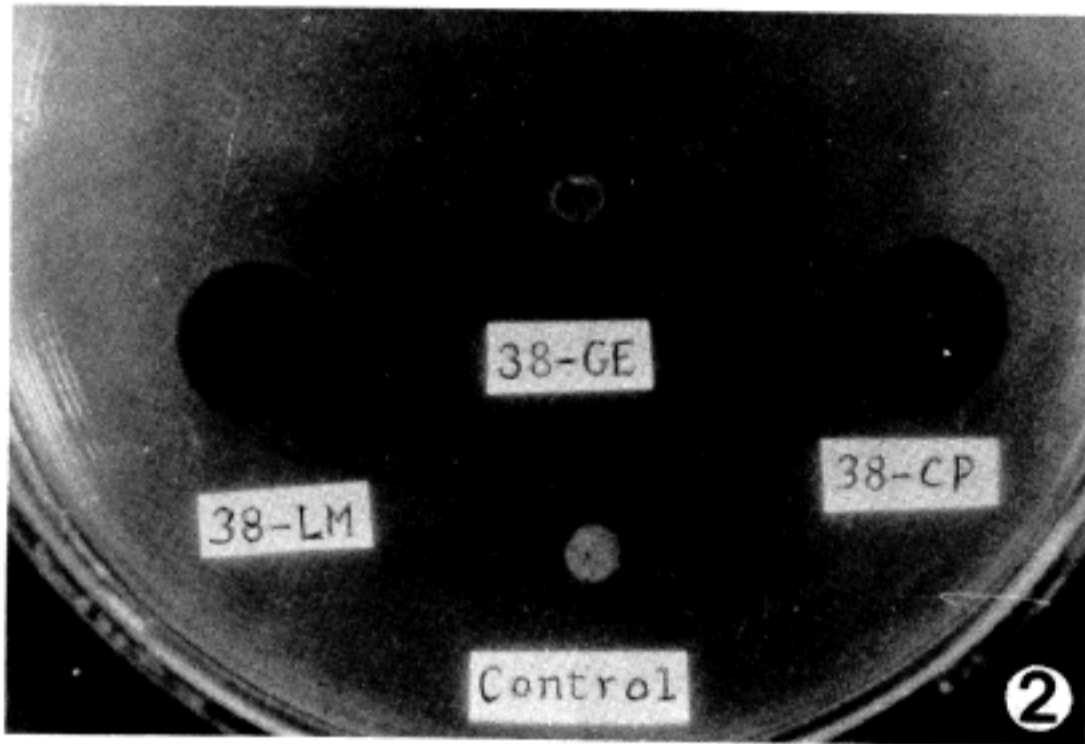
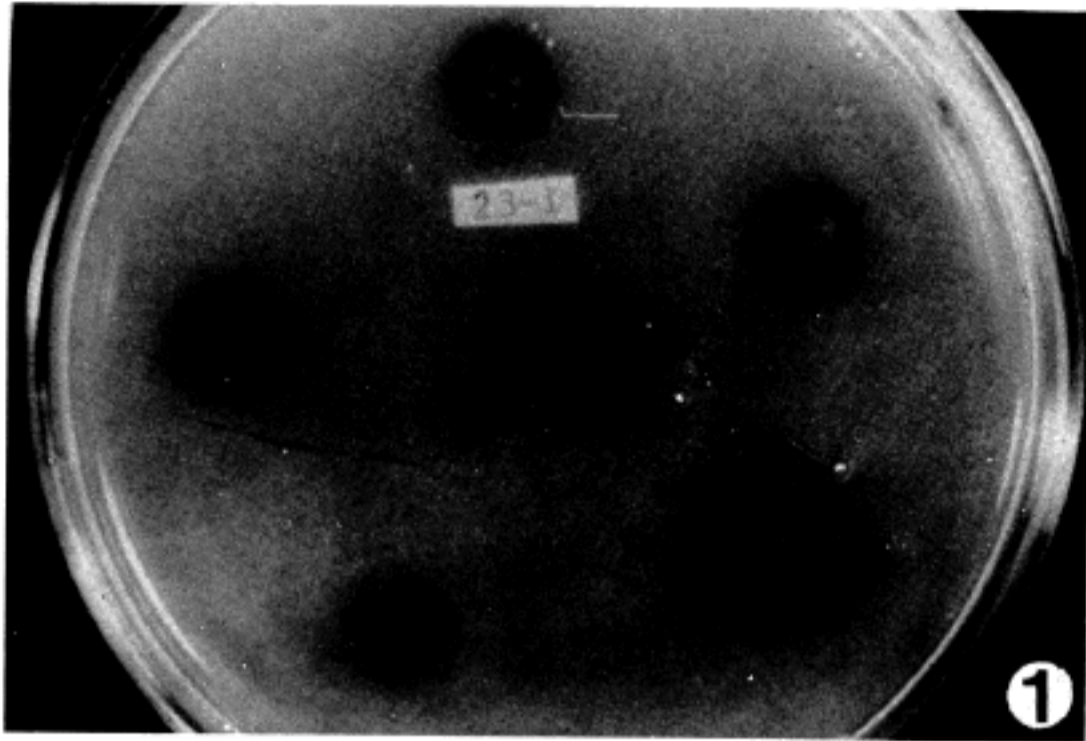
Fibrinolytic Activity in Ganglionic Eminence of Developing Fetal Brain of Man

Plate 1. Fibrinolytic activity demonstrated in non-heated fibrin plate

Plate 2. Fibrinolytic activity of ganglionic eminence, choroid plexus and leptomeninges

Plate 3. Fibrinolytic activity is totally inhibited by Aprotinin 1000 K.I.U.





500 gm 미만의 미숙아 사망의 주요사인으로 대두되고 있는 신경절 용기의 태령에 따른 형태학적 변화를 관찰하고 동시에 신경절 용기를 비롯한 대뇌피질, 뇌실 주위 백질, 백락막층, 연수막, 소뇌, 척수등의 조직을 채취하여 그 추출액으로 섬유소 용해능을 측정하여 부위 및 태령에 따른 변화를 관찰하므로써 미숙아에서 빈발하는 신경절 용기 출혈의 병인을 구명하고자 시행되었다.

재료 및 방법

본 연구에 사용된 뇌는 모두 한국인 태아의 것으로서 1982년 9월 1일부터 1983년 7월 31일 사이에 수집되었으며 이는 서울대학교 병원, 경희의대 부속병원 및 서울 시내 산부인과 의원에서 의학적인 이유로 임신중절되어 얻어진 것이다. 수집된 태아중 장기 전체의 육안 및 현미경 검사를 통하여 선천성기형 혹은 선천성감염의 증거가 있거나 분만중의 외상등으로 인하여 뇌의 파괴가 있거나 자가용해 (autolysis)로 인하여 조직학적 관찰이 곤란하였던 상당수의 재료를 제외한후 97예의 정상뇌를 최종적인 재료로 삼았다.

이들 뇌는 두가지 연구방법으로 나누어 처리되었는데 조직학적 관찰을 위해서는 62예의 정상뇌를 대상으로 하였는데 가능한한 빨리 적출하여 그 중량을 측정하고 10% 중성 formalin 에 고정하였는데 중절수술과 고정시 까지의 경과시간은 4~24시간이었다.

뇌의 적출은 대부분 불속에서 봉합선을 따라 절개한 후 상부 척수와 연수의 접합부에서 절단하므로써 시행하였다. 한편 재태기간이 20주 이하인 경우는 그 뇌가 너무 유연하여 적출하는 과정에서 손상을 입기 쉬우므로 이 때는 미리 대조(cisterna magna) 및 경뇌막하에 formalin 용액을 주입하여 1~2일간 고정한 후에 적출하였다. 적출한 뇌의 경뇌막하 또는 지주막하에 다소의 출혈이 관찰되는 경우는 이를 관찰대상에서 제외하지 않았지만 뇌실내에 출혈이 있거나 과다한 경뇌막하 출혈이 관찰된 뇌는 검색대상에서 제외하였다.

적출된 뇌의 고정은 1~2 주동안 하였으며 평균 10일이었다. 조직학적 관찰을 위한 조직절위는 관측 절단술을 이용하여 몬로공을 관통시켜 시상, 미상핵, 피각 및 측뇌실이 포함되도록 15×10×5 mm 크기의 조직절편을 취하였다. 광학현미경 표본제작은 예에 따라 paraffin 포매하였고 4 μ 후경의 조직편을 hematoxylin-eosin 염색을 하였다. 신경절 용기의 두께는 미상핵 상부 최광부위에서 접안측미계(ocular micrometer)로 4

배 대물렌즈하에서 단위길이당 실측길이를 측정하였으나 뇌실 상의대의 두께는 실제 계측보다는 세포층의 수로 표시하였다.

섬유소 용해능을 측정하기 위한 조직절위는 중절수술후 24시간 이내의 신선뇌 35예를 대상으로 하였는데 태아가 수집된후 신선상태에서 5×5×10 mm 의 크기로 대뇌피질, 뇌실주위 백질, 백락막층, 신경절 용기, 연수막, 소뇌, 척수등 총 7부위 조직을 절취하여 -80°C 의 급속 냉동기에 각각 보관하였다. 보관하였던 뇌조직은 5개 정도의 태아가 모이면 섬유소 용해능 검사를 실시하였는데 먼저 냉동된 조직을 60 mg 씩 베어내어 이를 2 M potassium thiocyanate 수용액 1 ml (pH 6.0 ~ 6.6) 에 균질화시켰다. 섬유소 평판배지는 Astrup 의 방법으로²¹⁾ 제조하였는데 0.2% 사람의 섬유소원 (clot-table protein 85%, 녹십자 제품) 10 ml 에 Thrombin 20 I.U./ml 를 첨가하여 직경 10 cm 의 원형평판에 부어서 3 mm 의 두께로 만들었다.

섬유소 평판배지를 가열하면 열 불안정성 plasminogen 의 파괴로 인하여 섬유소 용해능이 소실되므로 이를 관찰하기 위하여 완성된 평판배지중 절반은 60°C 항온기에서 30분간 처리한 후 사용하였다.

완성된 섬유소 평판배지위에 조직추출액 0.02 ml 씩을 첨가한 후 37°C 항온기에서 1시간, 실온에서 18시간 배양한 후 추출액 주위에 생긴 용해대를 caliper 로 수직경을 측정하여 그 넓이를 구하였다. 대조군으로서 동량의 2M potassium thiocyanate 용액 또는 saline 을 동일한 방법으로 시행하였다. 섬유소 용해능 억제인자로 Aprotinin 1,000 K.I.U. 용액을 조직 추출액과 1:1로 희석하여 동일한 방법으로 시행한 후 용해대의 변화를 관찰하였다.

또한 신경절 용기를 포함한 각 부위 뇌조직의 섬유소 및 섬유소원 분해산물 존재여부를 측정하기 위하여 동시에 다음과 같은 실험을 시행하였다. 즉 100 mg 의 신선 뇌조직을 채취한 후 3 ml 의 2 M potassium thiocyanate 수용액에 부유시킨 후 2,000 r.p.m 에서 10분간 원심분리후 상층액을 1 N HCl 2 ml 에 반응시켜 침전물이 생기면 상층액을 버리고 2 M potassium thiocyanate 수용액 1 ml 에 재부유시킨후 Behring 사 제품 포도상구균 응집법을 이용하여 섬유소 및 섬유소원 분해산물 유무를 측정하였다.

재태기간의 결정은 태령으로 하였으며 이의 결정은 원칙적으로 좌고(crown-rump length)에 의한 태령추정표를 기준으로 사용하였다²²⁾. 사용된 태아의 수, 계층, 좌고 및 뇌의 중량은 Table 1와 같다.

Table 1. Weights and lengths of fetuses by gestational period

Gestational period (Weeks)	Number of cases	Body weight(gm) median (Range)	Crown-rump length (cm)	Brain weight(gm) median (Range)
16~19	12	146.8(80~ 260)	10.2~15.0	26.9(13.0~ 49.5)
20~23	31	378.1(210~ 580)	15.5~19.0	64.21(33.4~160.0)
24~27	26	681.1(480~1,270)	20.0~23.6	122.4(56.5~216.0)
28~31	21	1135.5(700~1,600)	24.0~27.0	178.0(121.0~254.9)
32~35	6	1660.0(1,300~1,940)	28.0~30.0	245.0(182.0~308.0)
36~40	1	2300.0	33.0	341.0

Table 2. Measurements of ganglionic eminence and caudate nucleus by gestational period

Gestational period (Weeks)	Number of cases	Brain weight(gm) median (Range)	Ganglionic eminence(μ) median (Range)	Caudate nucleus(μ) median (Range)
16~19	9	26.9(13.0~ 49.5)	2429.7(2930.8~3815.5)	1345.6(984.6~1846.2)
20~23	21	64.2(33.4~106)	2653.3(1538.5~4116.0)	1644.7(461.6~1846.2)
24~27	18	122.4(36.5~216.0)	2022.2(953.9~3384.7)	1644.7(1087.8~2307.8)
28~31	11	178.0(121.9~254.0)	1097.7(400.0~2769.3)	1415.4(1292.3~1538.5)
32~35	2	245.0(182.0~308.0)	215.4	—
36~40	1	341.0	92.3	—

Table 3. Histological findings of ganglionic emience by gestational period

Gestational period(weeks)	Number of cases	Ependymal zone		Subependymal zone	
		Cell layer	Mitoses (/10 hpf)	Thickness (μ)	No. of blood vessels (/10 hpf)
16~19	9	6~8	1.50±0.80	2366.7±567.6	5.28±1.37
20~23	21	5~6	1.06±0.31	2603.8±845.9	4.38±1.24
24~27	18	3~4	0.30±0.26	1990.7±587.6	2.39±0.79
28~31	11	2~3	0	1075.2±627.9	2.30±0.71
32~35	2	2	0	197.4	Sparse
36~40	1	1	0	83.3	Sparse

관찰결과

1) 형태학적 관찰

(1) 신경절 용기 및 미상핵의 계속: 태령에 따른 신경절 용기 및 미상핵 크기의 변화는 Table 2와 같다. 신경절 용기의 크기는 태령 제16주에서부터 급격히 증가하여 제20~24주에서 최대치에 달하여 측뇌실내로 돌출되어 있다가 제25주에서부터 서서히 감소되었으며 제31주에서부터는 급격히 소실되어 출생시에는 불규칙한 흔적만이 관찰되었다.

(2) 신경절 용기의 조직학적 검색: 신경절 용기는 뇌실 상의대(ependymal zone) 및 뇌실 상의하대(subependymal zone)로 구분하여 관찰하였다(Table 3).

가) 태령 제16~19주의 기간

뇌실 상의대를 구성하고 있는 뇌실 상의세포들은 6~8층으로 밀집되어 있었으며 그 크기는 8~10 μ 에 달하였다. 뇌실에 연한 세포층에서 1.5±0.8/10 h.p.f.의 유사분열을 관찰할 수 있었다. 뇌실 상의하대의 두께는 미상핵 직상부에서 측정하여 2366.7±56.7.6 μ 이었고 7~25 μ 크기의 모세혈관이 뇌실 상의하대 및 뇌실 상의대까지 분포되어 있어 그 수는 5.28±1.37/10 h.p.f.

Table 4. Fibrinolytic activity of homogenates of the ganglionic eminence(mm²/mg) compared with other regions of brain

Gestational period (Weeks)	Number of cases	Cerebral cortex	Periventricular white matter	Choroid plexus	Ganglionic eminence	Leptomeninges	Cerebellum	Spinal cord
16~19	2	0.3868 ±0.1112	0.3657 ±0.1934	—	0.4076 ±0.0480	0.9156 ±0.1271	0.5884 ±0.0672	0.7320 ±0.0651
20~23	11	0.5508 ±0.2420	0.5118 ±0.1155	1.2661 ±0.1427	0.5961 ±0.0965	1.0449 ±0.4347	0.6539 ±0.1414	0.5605 ±0.0780
24~27	8	0.5668 ±0.1724	0.4874 ±0.1413	1.2674 ±0.2482	0.4822 ±0.1816	1.2943 ±0.2958	0.6912 ±0.1978	0.5092 ±0.4856
28~31	10	0.5135 ±0.1276	0.5589 ±0.1412	0.9099 ±0.1958	0.3997 ±0.1488	1.0552 ±0.3567	0.5442 ±0.1874	0.5684 ±0.1471
32~35	4	0.3430 ±0.0159	0.3823 ±0.0715	1.1238 ±0.1213	0.5287 ±0.1316	1.170 ±0.0560	0.5024 ±0.1136	0.7058 ±0.2728
7 D~3 Y ₄	3	0.5456 ±0.1209	0.5464 ±0.0629	0.8597 ±0.2705	0.5810 ±0.1508	0.8209 ±0.0284	—	—
Total	38	0.4972 ±0.1636	0.4944 ±0.1318	1.0647 ±0.2527*	0.4911 ±0.1594	1.0964 ±0.3155*	0.5993 ±0.1717	0.6064 ±0.1654

* p<0.005

이었다. 뇌실 상의하대는 6~8 μ 크기의 단일성 세포들로 구성되어 있었는데 핵은 농염성이고 세포질은 거의 없었다. 핵소체는 관찰되지 않았으나 유사분열은 드물지 않게 볼 수 있었다.

나) 태령 제20~23주의 기간

뇌실 상의대는 5~6층의 뇌실 상의세포들로 구성되어 있으며 핵분열의 빈도는 1.06±0.31/h.p.f.로 태령 제 16~20주에 비하여 감소되었다. 뇌실 상의하대의 두께는 2603.8±845.9 μ 으로 최대치에 달하였으며 모세혈관의 분포는 4.38±1.24/10 h.p.f.로 약간 감소되는 경향을 보였으며 뇌실 상의대에서는 더 이상의 모세혈관 유입이 관찰되지 않았다. 뇌실쪽으로 돌출된 부분을 덮고있는 뇌실 상의세포들은 과밀도의 미성숙 신경아세포들로 인하여 감쇠되어 단일층처럼 보였다. 태령 제16~19주의 기간에 비하여 미상핵과 피각에서 세포충실도의 증가를 인지할 수 있었는데 미상핵이 피각보다 더 과밀성이었다.

다) 태령 제24~27주의 기간

뇌실 상의대를 구성하는 세포들은 3~4층으로 감소되었으며 세포충실도도 저하되어 정돈된 양상이었고 섬모의 발달도 보였으며 유사분열은 0.30±0.26/h.p.f.로 드물게 관찰되었다. 뇌실 상의하대의 두께는 1990.7±587.6 μ 으로 태령 제25주에서부터 서서히 감소되었으며 이를 구성하고 있는 신경아세포들은 6~8 μ 의 소형 및 8~10 μ 의 중등도크기의 세포들이 혼재하고 있었다. 뇌실 상의대 직하부에 저세포충실대가 존재하여 과

세포충실대와 대조되었다. 모세혈관 분포도 상당히 줄고 그 대신 중등도 크기의 정맥들이 미상핵과 신경절 용기사이에서 관찰되었다.

라) 태령 제28~31주의 기간

뇌실 상의대는 2~3층으로 구성되어있으며 유사분열은 더 이상 관찰되지 않았다. 뇌실 상의하대의 두께는 급격히 감소되어 1075.2±627.9 μ 이었으며 특히 태령 제 31주이후의 감소가 현저하였다. 또한 세포충실도의 감소로 중등도 크기의 정맥들이 두드러져 보였다. 미상핵내에 신경아세포 집단이 간혹 관찰되었다.

마) 태령 제32~35주의 기간

잘 발달된 섬모와 함께 2층으로 구성된 뇌실 상의대와 두께가 일정치 않은 뇌실 상의하대가 관찰되었다. 미상핵과 신경절 용기사이에서 소수의 성숙된 정맥들이 산재하고 있었다.

바) 태령 제36~40주의 기간

신경절 용기는 미상핵 상부에서 그 흔적만 관찰되었으며 잘 형성된 기저막위에 섬모를 가진 장형 원주상피가 확인되었다.

2) 섬유소 용해능 검사

태아 뇌조직내 섬유소 용해능검사는 섬유소 평판배지를 이용하여 plasminogen activator를 측정하는 방법과 포도상 구균 응집법을 이용한 섬유소 및 섬유소원 분해산물 측정법의 두가지 방법으로 시행하였다.

(1) plasminogen activator 측정법 : 신경절 용기들

비롯하여 대뇌피질, 뇌실주위 백질, 맥락막층, 연수막, 소뇌 및 척수의 조직추출액에서 측정된 섬유소용해능은 Table 4와 같다. 맥락막층 및 연수막 추출액에서의 섬유소 용해능은 타부위에 비하여 유의하게 증가되었으며($p < 0.005$) 태령 제20~35주까지는 비슷한 용해능을 보이다가 출생후의 측정치는 약간 감소되는 경향을 보였다. 신경절 용기의 섬유소 용해능은 대뇌피질, 뇌실주위 백질, 소뇌 및 척수에서의 용해능과 비슷하여 $0.4076 \sim 0.5691 \text{ mm}^2/\text{mg}$ 이었으며 태령에 따른 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

이들 섬유소 용해능은 고온처리후 사용한 섬유소 평판배지에서는 소실되었으며 Aprotinin 1,000 K.I.U.로 동량 희석후 시행한 뇌조직 추출액에서도 관찰되지 않았다. 대조군으로 사용한 2M potassium thiocyanate 및 saline 용액에서도 섬유소 용해능은 관찰할 수 없었다.

(2) 섬유소 및 섬유소원 분해산물 측정법: 신경절 용기를 비롯한 태아 뇌조직에서의 추출액에서 시행한 포도상구균 응집검사는 전에에서 음성반응을 보였다. 동시에 시행한 양성 대조시약에서는 강한 응집반응을 나타냈다.

고 안

신경절 용기는 태령 제 5주에 대뇌동(cerebral vesicle)저부의 비후로 형성되어 태령 제 8주에는 전방으로는 취각동(olfactory ventricle)에까지 이르게 되며 후방으로는 측뇌실의 하위각을 따라 비후되어 유편도 복합체(amygdaloid complex)의 발달을 이루게 된다^{1,4,5}.

신경절 용기의 종뇌 영역과 간뇌영역을 구분지어 주는 것은 분계구(sulcus terminalis)로서 태령 제 3개월 이후 배면 시상하부가 확대되어 측면으로 돌출되면서 깊은 중열을 형성하게 되어 맥락막층을 함유하게 되며 후에 이 부위에 분계정맥이 발달된다고 한다²³.

조직학적으로는 활발한 증식성 신경아세포들로 구성되어 있어 이들이 이동하므로써 뇌저 신경절중 특히 미상핵, 피각, 유편도 및 대상핵과 시상하부의 시상침 신경세포체들을 구성하게 되므로 태아 뇌발달에 있어서 필수적인 세포군으로 기술되어 있다^{24~27}.

본 검색대상으로는 주로 종뇌영역에 속하는 신경절 용기 특히 미상핵 상부 즉 측뇌실내로 돌출된 부분으로 국한하였다.

신경절 용기 및 미상핵 크기의 변화를 집안측미계로 측정할 때에 의하면 태령 제20주에서 최대치에 달하여

제24주까지는 비슷한 크기를 유지하다가 제25주이후에 서서히 감소되고 제31주부터는 급격히 소실되는 소견을 보여 최대치에 있어서는 1969년 Rakic²³, 1973년 Jammes²⁴의 기술과 일치된 소견을 보였으나 소실되는 소견은 약간 달라 Jammes 등은 태령 제27,28주에서 급격한 감소를 보이다가 제29~30주 태령에서는 완만한 소실을 보였다고 한다²⁴.

조직학적으로는 뇌실 상의대 및 뇌실 상의하대로 구분하여 관찰하였던 바 뇌실 상의대를 구성하는 상의세포들은 $8 \sim 10\mu$ 의 크기로 태령 제16~19주에는 6~8층을 이루어 왕성한 유사분열을 보이다가 태령이 증가함에 따라 세포충실도의 현저한 감소로 태령 제24~27주에는 3~4층으로 정돈되었으며 유사분열도 더 이상 관찰되지 않았다. 태령 제37주에는 잘 형성된 기저막위에 섬모를 가진 단층의 장형 원주상피층을 확인할 수 있어 태령증가에 따른 뇌실대의 변화를 짐작할 수 있게 하였다.

뇌실 상의하대는 두께 및 혈관변화를 중점적으로 관찰하였고 세포충실도의 변동을 미상핵과 연관지어 살펴보았다. 구성세포들은 $7 \sim 8\mu$ 크기의 신경아세포로서 농염된 핵과 극소량의 세포질을 가지고 있었으나 핵인은 관찰되지 않았다. 태령 제16~19주에는 $7 \sim 25\mu$ 크기의 모세혈관의 증식이 현저하여 뇌실 상의대까지 관통하고 있었으나 제20주 이후에는 관찰되지 않았다. 태령이 증가함에 따라 모세혈관의 수는 감소하면서 특히 태령 제24주 이후에는 중등도 크기의 성숙된 정맥들의 출현이 미상핵과 신경절 용기사이에서 관찰되어 1971년 Duckett, 1977년 Povlishock 등의 소견과 일치되었다^{28,29}.

신경절 용기의 세포충실도의 변화는 미상핵의 세포충실도와 밀접한 관계를 가지고 있어서 태령 제16~19주에는 과밀도의 소형 신경아세포들로서만 구성되어 있다가 태령 제24주이후에는 세포충실도가 감소되면서 소형 및 중등도 크기의 신경아세포들로서 혼합된 양상을 나타내었다. 반면 미상핵의 세포충실도는 신경절 용기와는 반대로 태령이 증가할수록 신경세포의 충실이 관찰되어 신경아세포의 이동을 시사해 주었다. 신경절 용기에서 미상핵 및 시상하부 시상침으로의 신경아세포 이동경로는 1969년 Rakic 등이 태아뇌의 연속수평단면 절단법 및 후부 시상에서 만든 Golgi법으로 증명하여 이를 corpus gangliothalamicum이라 명명한 바 있다.

신경절 용기는 대뇌의 발달에도 중요한 역할을 하지만 최근 조산아실의 기구강화로 신생아기에 호흡기 질

환으로 사망하는 조산아가 감소된 반면 뇌실내 출혈이 주요 직접사인으로 대두되고 있으며³⁰⁻³⁷⁾ 이들중 90%는 미상핵 상부 신경절 용기에서 시작되고 나머지 10%는 후두엽 측면에 존재하는 뇌실 상의하대 신경절상에서 시발하였다고 한다¹²⁾. 1976년 Pape 등¹⁷⁾은 체중 1,500 gm 미만의 미숙아 125예 부검예중 73%에서 신경절 용기 출혈을 관찰하였다고 보고하였다¹⁷⁾. 또한 신경절 용기를 포함한 뇌실질내 출혈부위 및 확대범위 결정과 뇌실내 출혈의 유무를 판정하는데 있어 최근 도입된 전산 단층촬영법의 우수성이 기술되고 있다^{6,38)}.

이와같이 태령 28주미만, 체중 1,500 gm 미만의 미숙아에서 신경절 용기 출혈의 빈도가 높은 병인으로서 미성숙 뇌의 뇌저신경절로 집중되는 혈관분포^{13,15,35,36)}, 저산소증^{9,11,31,32,37)}, 정맥정체^{7,39)}, 호흡기부전^{10,12,16,34)}, 응고장애^{20,40-43)} 또는 혈관본래의 위약성 및 지주조직의 결여^{18,29)}등으로 여러 학자들에 의해 주장되고 있으나 아직 그 정확한 원인은 밝혀지지 않았다.

신경절 용기의 출혈이 빈발하는 원인을 알기 위하여 1971년 Gilles 등²⁰⁾은 태령 제22~40주에 이르는 태아 뇌 10예를 대상으로 신경절 용기, 대뇌피질, 시상하부, 피각등의 조직추출액으로 섬유소 용해능을 측정하여 태령 제22~30주군에서 제31~40주군보다 유의하게 높은 용해능을 관찰하고 이로서 신경절 용기의 높은 출혈빈도를 설명하고자 하였다.

반면 이보다 앞서 1969년 Takashima 등⁴⁰⁾은 뇌내 병변이 없는 41예의 소아에서 성인에 이르는 사체에서 채취한 대뇌피질, 대뇌백질, 뇌저신경절, 시상하부, 맥락막층, 연수막등의 조직 추출액 및 뇌척수액등으로 Astrup의 섬유소 평판배지 및 Todd의 조직화학법으로 섬유소 용해능을 측정한 결과 맥락막층과 연수막 추출액에서 유의하게 높은 용해능이 측정되었고 이는 조직화학적으로 뇌 및 연수막에 분포된 소형 혈관주위에 국한되어 있던 점으로 미루어 혈관 내피세포와 관련이 있다고 보고하였다.

본 검색에서도 Gilles 등²⁰⁾이 섬유소 용해능을 측정했던 것과 동일한 Astrup 방법으로 섬유소 평판배지를 제작하여 신경절 용기를 비롯하여 대뇌피질, 뇌실주위 백질, 맥락막층, 연수막, 소뇌, 척수등에서 측정했던 바 Gilles 등²⁰⁾의 결과와는 달리 맥락막층 및 연수막 추출액에서만 증가된 섬유소 용해능이 측정되었고 신경절 용기 추출액에서는 용해능의 증가를 관찰할 수 없었다. 또한 태령 증가에 따른 유의한 증가나 감소도 관찰되지 않아 이로서 신경절 용기의 출혈소인 증가를

설명하기에는 부적당하다고 사료되었다. 또한 신경절 용기를 비롯한 뇌조직 추출액에서 측정된 섬유소 및 섬유소원 분해산물 측정은 전예에서 음성반응을 보여 생체내에서 이미 진행되었던 섬유소 용해과정의 가능성을 배제할 수 있었다.

반면 신경절 용기의 혈관분포를 보면 태령 제24주까지는 미성숙 모세혈관의 증식이 활발하여 제16~19주에는 뇌실 상의대까지 유입되었다가 제20주 이후 소실되었으며 태령 제25주 이후에야 비로서 중등도 크기의 성숙한 정맥이 미상핵과 신경절 용기사이에서 형성되는 점으로 미루어 뇌실상의대 및 상의하대에 분포되어 있던 혈관본래의 위약성 및 지주조직의 결여가 출혈의 유발인자로 작용했을 가능성을 높여주었다. Povlishock 등²⁹⁾은 1977년 태령 제10~22주에 이르는 태아의 신경절 용기의 혈관들을 전자현미경으로 관찰한 결과 태령 제10~12주에서는 혈관 내피세포의 기저막 및 신경교세포막이 불완전하였다가 제22주가 되어서야 완전하여 지면서 혈관주위 세포의 공간이 감소된다고 기술하여 신경절 용기 출혈의 병인을 미성숙 모세혈관의 위약성으로 설명하고자 하였다. 그러나 이에 관한 것은 앞으로 더 연구되어야 할 과제라고 생각되었다.

결 론

한국인 정상태아의 뇌 97예를 대상으로 하여 재태기간에 따른 신경절 용기의 발육과정을 형태학적으로 관찰하고 신경절용기를 비롯한 대뇌피질, 뇌실주위 백질, 맥락막층, 연수막, 소뇌 및 척수조직을 균일화하여 그 추출액으로 섬유소 용해능을 측정하므로써 다음과 같은 결론을 얻었다.

- 1) 신경절 용기는 태령 제16주의 것에서부터 잘 형성되어 분제정맥 측면, 미상핵 상부에 존재하면서 측뇌실내로 돌출되어 있었다.
- 2) 신경절 용기의 두께는 태령 제20주에서 최대치에 달하였으며 제25주에서부터 서서히 감소되어 오다가 태령 제31주이후에는 급격히 소실되어 제37주이후에는 그 흔적만이 관찰되었다.
- 3) 신경절 용기는 뇌실 상의대에 의해서 덮여 있었는데 태령 제16~19주에 6~8층으로 가장 비후되어 있었고 활발한 유사분열을 보이다가 제28~31주에서 2~3층으로 감소되면서 유사분열도 더 이상 관찰되지 않았다.
- 4) 신경절 용기의 혈관분포는 태령 제16~19주에서 가장 활발하여 7~25 μ 크기의 모세혈관이 뇌실 상의하

대 및 뇌실 상의대까지 분포되어 있다. 태령 제20주 이후에는 뇌실 상의대 혈관유입이 없어지고 그 수도 서서히 감소되다가 제25주 이후에는 중등도크기의 정맥분포를 관찰할 수 있었다.

5) 신경절 용기를 비롯한 태아내의 기타 부분의 추출액으로 측정된 섬유소 용해능은 맥락막층 및 연수막 추출액의 것에서가 다른 부위의 것에서 보다 높은 용해능이 측정되었으나 태령에 따른 변화는 없었으며 출생 후 약간 감소되는 경향을 보였다.

6) 신경절 용기의 섬유소 용해능은 대뇌피질, 뇌실 주위 백질, 소뇌 및 척수 추출액의 것과 비슷한 소견을 보였으며 태령에 따른 변화는 없었다.

REFERENCES

- 1) Haymaker W and Adams RD: *Histology and Histopathology of the Nervous System*. Thomas 1982, pp3-145
- 2) Rakic P and Sidman RL: *Telencephalic origin of pulvinar neurons in the fetal human brain*. *Z Anat Entwicklungsgesch* 129:53-82, 1969
- 3) Jammes JL, Yakovlev PI and Gilles FH: *Measures of development of matrix and of isocortex and allocortex in the human fetus*. *Neurology(Minneap)* 23:401-402, 1973
- 4) Globus JH and Kuhlenbeck H: *The Subependymal plate(matrix) and its relationship to brain tumors of the ependymal type*. *J Neuro-path Exp Neurol* 3:1-35, 1944
- 5) Globus JH and Kuhlenbeck H: *Tumors of the striothalamic and related regions. Their probable source of origin and more common forms*. *Arch Pathol(Chicago)* 34:674-734, 1942
- 6) Burstein J, Papile L and Burstein R: *Subependymal germinal matrix and intraventricular hemorrhage in premature infants.: Diagnosis by CT*. *Am J Roentgen* 128:971-976, 1977
- 7) Cole VA, Durbin GM, Olafsson A, Reynolds EOR, Rivers RPA and Smith JF: *Pathogenesis of intraventricular hemorrhage in newborn infants*. *Arch Dis Child* 49:722-728, 1974
- 8) Deonna T, Payot M, Probst A and Prod'hom LS: *Neonatal intracranial hemorrhage in premature infants*. *Pediatrics* 56:1056-1064, 1975
- 9) Emerson P, Fujimura M, Howat D, Keeling J, Robinson RO, Salisbury D and Tizard JPM: *Timing of intraventricular hemorrhage*. *Arch Dis Child* 52:183-187, 1977
- 10) Harcke HT, Naeye RL and Blanc WA: *Perinatal cerebral intraventricular hemorrhage*. *J Pediat* 80:37-42, 1972
- 11) Machin GA: *A perinatal mortality survey in south-east London, 1970-73: The pathological findings in 726 Necropsies*. *J Clin Pathol* 28:428-434, 1975
- 12) Leech RW and Kohlen P: *Subependymal and intraventricular hemorrhages in the newborn*. *Am J Pathol* 77:465-474, 1974
- 13) Hambleton G and Wigglesworth JS: *Origin of intraventricular hemorrhage in the preterm infant*. *Arch Dis Child* 51:651-659, 1976
- 14) Reynolds EOR and Taghizadeh A: *Improved prognosis of infants mechanically ventilated for hyaline membrane disease*. *Arch Dis Child* 49:505-515, 1974
- 15) Wigglesworth JS, Davis PA, Keith IH and Slade SA: *Intraventricular hemorrhage in the preterm infant without hyaline membrane disease*. *Arch Dis Child* 52:447-451, 1977
- 16) Wigglesworth JS, Keith IH, Girling DJ and Slade SA: *Hyaline membrane disease, alkali, and intraventricular hemorrhage*. *Arch Dis Child* 51:755-762, 1976
- 17) Pape KE, Armstrong DL, Fitzhardinge PM: *Central nervous system pathology associated with mask ventilation in the very low birthweight infant.: A New etiology for intracerebellar hemorrhages*. *Pediatrics* 58:473-483, 1976
- 18) Ross JJ and Dimmette RM: *Subependymal cerebral hemorrhage in infancy*. *Am J Dis Child* 110:531-542, 1965
- 19) Pape KE and Wigglesworth JS: *Haemorrhage, ischemia and the perinatal brain*. *Lavenham* 1979, pp1-165
- 20) Gilles FH, Price RA, Kevy SV and Berenberg W: *Fibrinolytic activity in the ganglionic*

- eminence of the premature human brain. Biol Neonate* 18:426-432, 1971
- 21) Astrup T and Müllertz S: *The fibrin plate method for estimating fibrinolytic activity. Arch Biochem* 40:346-531, 1952
- 22) 이명복 : 한국인 태아발육에 관한 연구. *대한배부학회지* 8:73-109, 1975
- 23) Johnston JB: *Further contributions to the study of the evaluation of the forebrain. J Comp Neurol* 35:337-481, 1923
- 24) Hewitt W: *The development of the human caudate and amygdaloid nuclei. J Anat* 92:377-382, 1958
- 25) Hewitt W: *The mammalian caudate nucleus. J Anat* 95:169-176, 1959
- 26) Hewitt W: *The development of the human internal capsule and lentiform nucleus. J Anat* 95:191-199, 1961
- 27) Humphrey T: *The development of the human amygdala during early embryonic life. J Comp Neurol* 132:135-166, 1968
- 28) Duckett S: *The establishment of internal vascularization in the human telencephalon. Acta Anat* 80:108-133, 1971
- 29) Povlishock JT, Martinez AJ and Moossy J: *The fine structure of blood vessels of the telencephalic germinal matrix in the human fetus. Am J Anat* 149:439-452, 1977
- 30) Ahevenainen EK: *Intracranial hemorrhage and associated diseases in premature infants. Ann Pediat Fenn* 8:73-109, 1975
- 31) Towbin A: *Cerebral intraventricular hemorrhage and subependymal matrix infarction in the fetus and premature newborn. Am J Path* 52:121-139, 1968
- 32) Towbin A: *Central nervous system damage in the human fetus and newborn infant. Am J Dis Child* 119:529-542, 1970
- 33) Towbin A: *Spinal cord and brain stem injury at birth. Arch Path* 77:620-632, 1964
- 34) Tsiantos A, Victrin L, Relier JP, Dyer N, Sundell H, Brill AB and Stahlman M: *Intracranial hemorrhage in the prematurely born infant. J Pediat* 85:854-859, 1974
- 35) Volpe JJ: *Neonatal periventricular hemorrhage: Past, present and future. J Pediat* 92:693-696, 1978
- 36) Volpe JJ: *Intracranial hemorrhage in the newborn: Current understanding and dilemmas. Neurology* 29:632-635, 1979
- 37) Gilles FH, Leviton A and Dooling EC: *Intracranial hemorrhage in infants. New Engl J Med* 291:1088, 1974
- 38) Papile LA, Burstein J, Burstein R and Koffler H: *Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: A Study of infants with birth weights less than 1,500 gm. J Pediat* 92:529-534, 1978
- 39) Gruenwald P: *Subependymal cerebral hemorrhage in premature infants and its relation to various injurious influences in birth. Am J Obstet Gynecol* 61:1285-1292, 1951
- 40) Takashima S, Koga M and Tanaka K: *Fibrinolytic activity of human brain and cerebrospinal fluid. Br J Exp Pathol* 50:533-539, 1969
- 41) Hathaway WE, Mull MM and Pechet GS: *Disseminated intravascular coagulation in the newborn. Pediatrics* 43:233-240, 1969
- 42) Plow EF and Edington TS: *An alternative pathway for fibrinolysis. I. The cleavage of fibrinogen by leukocyte proteases at physiologic pH. J Clin Invest* 56:30-38, 1975
- 43) Chakrabarti R, Fearnley GR and Hocking ED: *Effect of corticosteroid therapy on fibrinolysis in patients with inflammatory and non-inflammatory conditions. Br Med J* 1:534-537, 1964
- 44) Jensen AH, Josso F, Zamet P, Monchet-Couchard M and Minkowski A: *Evolution of blood clotting factors-Levels in premature infants during the first ten days of life: A study of 96 cases with comparison between clinical status and blood clotting factor levels. Pediat Res* 7:638-644, 1973
- 45) Gray OP, Ackerman A and Fraser AJ: *Intracranial hemorrhage and clotting defects in low birthweight infants. Lancet* 1:545-548, 1968

=Abstract=

Studies on Morphology and Fibrinolytic Activity of Ganglionic Eminence in Developing Fetal Brain of Man

Hyun Sook Chi, M.D.* and Je Geun Chi M.D.**

Department of Clinical Pathology, School of Medicine, Kyung Hee University, Department of Pathology, School of Medicine, Seoul National University***

Ganglionic eminence initially appears as a slight swelling in the floor of the cerebral vesicle during the 5th fetal week and attains maximum prominence late in the 4th fetal month; it then declines in relative size, and nearly disappears after birth. The ganglionic eminence constitutes a collection of the proliferating cells throughout most of span of gestation and supply neuroblasts and spongioblasts to basal ganglia and pulvinar region of thalamus and cerebral cortex.

Nowadays, intraventricular hemorrhage predominantly occurs in preterm infants of less than 32 weeks gestational age, and the intraventricular hemorrhage arises most frequently from rupture of a ganglionic eminence over the lower part of the head of the caudate nucleus. It is also known that the ganglionic eminence hemorrhage is equally frequent in both hemispheres and is associated with an extensive destruction of the capillary bed without arterial or venous rupture. Although fibrin thrombi are seen within veins in relation to ruptures at the capillary vein junction, the other study reveals little or no fibrin is to be seen within the ganglionic eminence hemorrhage presumably due to the high fibrinolytic activity within this region of the immature brain.

Accordingly this study was planned to evaluate the ganglionic eminence of fetal brain in two aspects, i.e., morphological development of ganglionic eminence during gestation and functional maturation by measuring fibrinolytic activity of various portions of developing brains.

To evaluate the development of ganglionic eminence a total of 97 brains of Korean fetuses of gestational ages ranging from 16 to 37 weeks, was studied; 62 for morphological study and 35 for functional study.

The fetuses were products of therapeutic abortions, and were proved to be normal after complete examination of fetuses and placentas. The brains were removed as soon as possible after delivery, and were fixed in 10% formalin for 1 to 2 weeks before being examined. Representative blocks containing white matter around lateral ventricle, ganglionic eminence, caudate nucleus and thalamus on the serial coronal sections. Through routine histological procedure, slides were made and stained with hematoxylin and eosin for microscopical examination of the ganglionic eminence and striatum.

The fibrinolytic activity of the tissue was measured by fibrin plate method of Astrup and Albrechtsen and the amount of lysis expressed as area/mg of wet tissue. As controls comparable aliquots of 2 M potassium thiocyanate or saline alone had no fibrinolytic activity. To detect the in vivo fibrinolysis, fibrin and/or fibrinogen degradation product, staphylococcal clumping tests for the tissue extracts were performed.

Following results were obtained.

1) The ganglionic eminence was well formed and located at the lateral side of terminal vein and over the caudate nucleus and protruded into the lateral ventricle.

2) The thickness of the ganglionic eminence is reached to maximum width by 20th week of gestation and is shown a progressive reduction till 30th week, and revealed sharp reduction after 31th week of gestation and became no longer recognizable after 37th week of gestation.

3) The ependymal layer was most thickened at 16~19th week of gestation, showing 6~8 layers with numerous mitoses and declined to 2~3 layers at 28~31th week of gestation and no more mitosis was found.

4) The distribution of capillary beds were most