

정상 닭배자 (배양14-20일)의 후두와 발생과정에 대한 연구 : 자기공명영상 및 해부병리학적 소견

심기범* · 이창섭 · 신태균¹

제주대학교 의과대학 신경외과학교실

¹제주대학교 농업생명과학대학 수의학과

A Study for Normal Development of the Posterior Cranial Fossa in the Chick Embryos (gestation 14-20 days) with MR Images and Histopathology

Ki-Bum Sim*, Chang Sub Lee, and Taekyun Shin¹

Department of Neurosurgery, College of Medicine, Cheju National University #154
Samdo 2 dong, Jeju si, Jeju 690-716, Korea

¹Department of Veterinary Medicine, College of Agriculture & Life Science Cheju National University, Jeju 690-756

(Received February 15, 2005 / Accepted March 21, 2005)

ABSTRACT: The objective was to use MR imaging to provide a template of posterior fossa development during the late stages in the chick embryos. The MR findings were then correlated with histological data. Fourteen normal formalin-fixed embryonic specimens with a gestational age of 14 to 20 days were examined with 1.5 Tesla unit MRI using a conventional clinical magnet and pulse sequences. The MR findings were correlated with the whole-mount histological specimens. Resolution of the morphological features of posterior fossa development in embryos greater than 14 days gestational age was possible. Development of cerebellum, brain stem, 4th ventricle and bony posterior fossa was documented. In the 14-day-old embryos, a premordial cerebellum was visualized in the enlarged bony posterior fossa, and it covered the the roof of the primitive fourth ventricle. The bony posterior fossa grows at the same rate along the supratentorial skull. The supratentorial skull and the rostral part of the brain grows at the same rate. The cerebellum begins to grow later than the rostral part of the brain. In the 19- to 20-day-old embryos, MRI revealed the rapid development of the cerebellar hemispheres, along with an increase in volume manifested by the more typical mushroom-shaped configuration observed in the newly hatched. At this stage, the cerebellum almost completely filled the posterior fossa and covered the entire fourth ventricle. The brain stem grew steadily, but the volume change was too subtle to evaluate. Features of cerebellar histogenesis were beyond the resolution of MRI. However, there were lots of artifacts in the features of the bony posterior fossa. An MR template of normal posterior fossa development would be useful to avoid confusion of normal development with abnormal development and to identify the expected developmental features when provided the estimated gestational age of a embryo.

Key words : posterior fossa, development, growth, magnetic resonance imaging, chick embryos

서 론

발생학과 기형학은 모두 생물학 및 의학에서 대단히 중요한 역할을 차지하고 있으며 이 분야의 학문발전은 자연과학의 발전 자체와도 밀접한 관계가 있다. 궁극적으로 기형을 연구하기 위해서는 정상 발생 과정을 알아야 하기 때문에

정상 발생학은 기형과 밀접한 관계를 가지게 되며 기형학은 일종의 응용발생학이라고 할 수 있다. 선천적 형태학적 이상을 기형이라고 정의할 때 우리나라 신생아의 기형 발생빈도는 3-5%이다. 이러한 인체의 기형은 여러 가지의 기능적 장애를 동반하게 되며 이것은 어떤 점으로 악성종양 이상으로 중요하고도 흔한 것이다. 우리나라에서 선천성 신경계질환을 앓고 있는 환자도 많이 발생하고 있는데 이들은 대개 출생 후 기능의 호전을 기대하기 어렵고 출생 후 치료의 밖

*To whom correspondence should be addressed

위는 이차적 손상을 최소화하는 데에 그치고 있는 것이 현재의 의학적 수준이다. 따라서 이들의 발생기 병태생리를 이해하고 이 시점에서 장애를 예방하거나 최소화하는 전략을 개발할 수 있다면 이러한 질환의 관리를 한 단계 진보시킬 수 있겠다.

중추신경계의 발달에 관한 연구는 주로 해부병리학적 방법으로 이루어져 왔다. 최근 자기공명영상 기술의 발달은 중추신경계의 해부학적 그리고 생리학적 이해를 돕는데 크게 공헌하고 있다. 태아를 대상으로 자기공명영상의 촬영이 시도되고 있으나 선천성 신경계질환의 자기공명영상에 대한 경험이 부족하고 정상 태아의 발달시기에 따른 정상 소견을 확보하려는 수준에 머물러 있다. (Chong *et al.*, 1987; Hansen *et al.*, 1993). 최근 자기공명영상은 해상도가 개선되면서 아직은 조직학적 소견보다 자세한 해부학적 구조를 보기는 어렵지만 조직학적 처리과정에서 발생하는 artifact를 극복할 수 있고, 단시간 내에 관찰이 가능하고, 표본을 잘 보존한다면 언제든지 원하는 방향으로 영상을 취할 수 있으며 더 나아가서는 한 개체를 대상으로 비침습적인 방법으로 추적 검사할 수 있는 장점으로 활용할 수 있을 것이다.

중추 신경계의 발달에 관한 연구에서 대뇌와 소뇌의 성장을 분리하여 조사한 보고는 드물다(Nakayam and Yamada, 1999). 후두와의 구조물 중 특히 소뇌와 후두골은 특징적인 발달 과정을 보인다. 포유류의 종류에 따라 다소 차이는 있지만 소뇌는 발생초기에는 대뇌에 비하여 뒤늦게 부피 성장을 하고 특히 태생기 무렵에 부피 성장이 활발하다(Desmond and O'Rahilly, 1981; Dobbing and Sands, 1973; Desmond and Jacobson, 1977). 후두골의 경우는 두개를 이루는 뼈 중에서 가장 먼저 형성되면서 성장하게 된다. 대뇌는 두개골과 밀착하여 성장하는데 반하여 소뇌는 성장이 늦게 이루어져 후두골과 소뇌가 다른 속도로 성장하게 되는데 현재까지 후두골과 소뇌의 성장과정을 서로 연관하여 언급한 보고는 없었다 (Chong *et al.*, 1997).

본 연구에서는 발생 14일부터 발생 20일까지의 정상 닭배자를 대상으로 두부의 중앙 시상면에 관한 자기공명영상 및 해부병리학적 자료를 구하여 발생시기별에 따른 후두와 구조물에 관한 해부학적 정상지표를 마련하고자 하였다.

연구재료 및 방법

유정란을 구입하여 온도 섭씨 38-39도, 습도 60-70%의 부화기에 배양한다. 배양날짜 14일부터 20일의 닭배자를 매일 얻어서 Hamburger and Hamilton (1951) 닭배자 발생 등급을 정한 후 배양 날짜별로 실험군을 분류하여 각군당 2마리씩 배정하였다. 계란 안에서의 닭배자는 자기공명촬영이

불가능하여 모든 닭배자를 계란에서 꺼내어 실험을 진행하였다. 실험 닭배자를 정맥내 포르말린 주입후 경추부위를 절단하여 두부만을 분리시킨 후 자기공명영상을 얻었다. 자기공명기기는 1.5 Tesla (Philips Medical Power track 6,000 Compact Plus ACS-NT)를 사용하였다. 자기공명영상은 T1 강조영상 (repetition times (TR)/repetition echo times (TE), 438/18)과 T2강조영상 (TR/TE, 2,718/100)으로 닭배자 두부의 중앙 시상면을 중심으로 178×256 matrix 크기의 영상 8개씩을 촬영하였다. 해상도를 증가시키기 위해 C4 circular surface coil (직경 80 mm)을 사용하였고 또 정중앙 시상면의 영상을 채택하여 이를 PACS(picture archiving and Communication System)에서 크기(1-1.5배) 및 대비를 조절하였다(Fig. 1 and 2). 해부병리학적 관찰을 위해 자기공명영상을 시행한 군과 동일한 조건으로 하여 닭배자의 두부를 상온에서 10% 포르말린에 고정하고 20% sodium citrate와 50% 포르믹산에 48시간 decalcification을 시행한 후 파라핀에 포매하였다. 두부의 시상면을 따라 4µm 두께로 조직절편을 만들고 hematoxylin과 eosin 염색을 시행하였다(Fig. 3). 후두와 소견은 정중앙 시상절단면에서 관찰하였으며 후두골과 후두와의 소뇌, 제 4 뇌실, 지주막하강(subarachnoid space), 뇌간 등을 관찰하여 자기공명영상과 해부병리학적 소견을 비교관찰하였다.

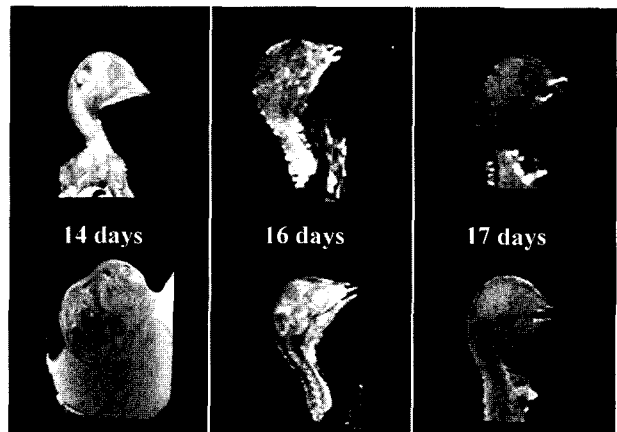


Fig. 1. T1- (upper) and T2-weighted (lower) mid-sagittal images were obtained in the chick embryos at gestational 14, 16 and 17 days. At 14 days a tiny developing cerebellum covers the 4th ventricle in the enlarged bony posterior fossa. The brain stem also seen at anteroinferior portion of the posterior fossa. The subarachnoid space between the cerebellar cortex and the inner surface of the skull was wide. At 16 days the cerebellum enlarged to occupy over 50% of the subarachnoid space in the posterior fossa. Folia pattern appeared at the surface of the cerebellar cortex, which contact with the inner surface of the skull. At 17 days the cerebellum enlarged progressively.

연구 결과

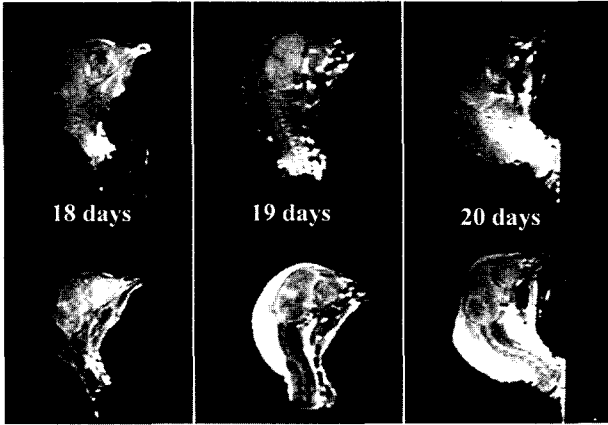


Fig. 2. T1- (upper) and T2- (lower) weighted mid-sagittal images were obtained in the chick embryos from gestational 18 to 21 days. At 18 and 19 days a cerebellum contained to increase in size and occupy most 80% of the subarachnoid space. At 20 days, there were the rapid development of the cerebellar hemispheres, along with an increase in volume manifested by the more typical mushroom-shaped configuration. The cerebellum occupied almost all of the subarachnoid space.

1) 자기공명촬영에 의한 영상은 발생 14일 이후부터 후두와 내 구조물들의 형태학적인 구분이 가능하였다(Fig. 1).

2) 전체적으로 T2 강조영상이 T1 강조영상보다 해상력이 우수하였다(Fig. 1 and 2).

3) 해부병리학적 소견은 소뇌와 뇌간의 형태를 구분하는데 해상력이 우수하였으나 후두골의 변형이 심하여 후두와와 소뇌의 성장 관계를 구분하는데 자기공명영상보다 부적합하였다(Fig. 3).

4) 배양 14일에서 후두골은 천막상부의 두개골과 원만한 연결을 이루어 원형의 상태로 성장하였다. 후두와 기저부에 위치한 뇌간의 등쪽에서 발생하는 작은 원시의 소뇌가 관찰되었고 소뇌의 표면과 후두골 사이에는 액체로 채워진 넓은 지주막하공간이 위치하였다. 소뇌 중심부에는 원시의 제4 뇌실이 형성되어 있었다(Fig. 1 and 3).

5) 발생 16-17일에는 소뇌 피질의 표면이 엽상 형태를 보였으며 일부는 두개골의 내측면에 접촉될 정도로 성장하여

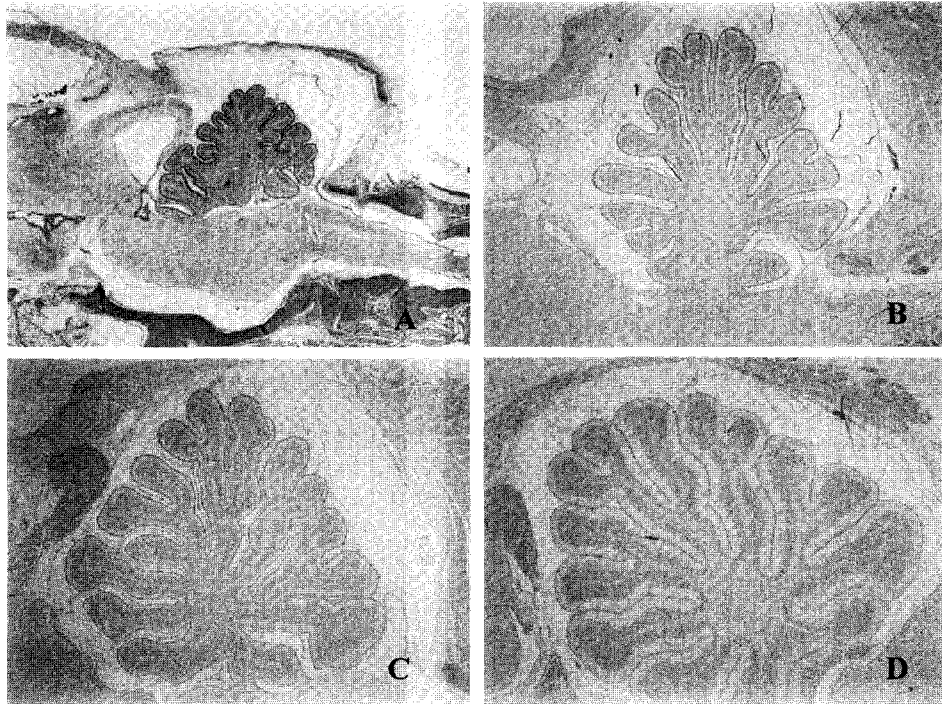


Fig. 3. Light microscopic findings of mid-sagittal sections of the posterior cranial fossa in chick embryos (hematoxylin and eosin stain, x 12.5). A; Gestation 14 days. A tiny developing cerebellum covers the 4th ventricle in the enlarged bony posterior fossa. The brain stem also seen at anteroinferior portion of the posterior fossa. The subarachnoid space between the cerebellar cortex and the inner surface of the skull was wide. Primitive folia pattern appeared at the surface of the cerebellar cortex. B and C; Gestation 17 and 18 days. Cerebellum increases in size and folia pattern appeared at the surface of the cerebellar cortex. The configuration of bony posterior cranial fossa is a little distorted. D; Gestation 20 days. there is the rapid development of the cerebellar hemispheres, along with an increase in volume manifested by the more typical mushroom-shaped configuration. The cerebellum occupied almost all of the subarachnoid space.

후두와의 지주막하 공간의 50% 이상을 차지하였다(Fig. 1 and 3).

6) 발생 18-19일에 소뇌의 크기가 계속 커져서 지주막하 공간의 거의 대부분을 차지하였지만 소뇌 표면과 후두골 사이에는 간격이 유지되었다. 전체적인 두개골의 크기와 후두와의 용적이 역시 점차적으로 커졌지만 후두와의 용적증대비율 보다 소뇌의 용적증대비율이 빠른 것으로 관찰되었다. 소뇌는 대뇌에 비해 성장이 뒤늦게 진행되면서 주로 발생 후기에 급성장을 하였다. 발생이 진행됨에 따라 소뇌의 용적증가율이 후두와의 용적 증가율보다 빨라서 후두와는 처음에는 지주막하공간으로 채워졌다가 점차적으로 소뇌와 뇌간이 후두와 전체를 차지하게 되었다(Fig. 2 and 3).

7) 발생 20일에는 자기공명영상에서 소뇌가 전형적인 버섯 모양의 형태를 보이면서 빠른 성장을 하여 성체와 같은 형태를 이루었다. 이시기에 소뇌는 후두와를 완전히 채워 후두골 내측면과 소뇌사이의 지주막하공간을 관찰하기 어려웠다. 소뇌의 중심부에는 성인 형태의 제4 뇌실이 위치하였다(Fig. 2 and 3).

8) 뇌간은 지속적으로 성장한 것 같으나 크기의 변화가 너무 미세하고 자기공명영상과 해부병리학적 소견에서 해상력이 좋지 못해서 상세한 해부학적 구분이 어려웠다.

9) 자기공명영상으로 뇌의 백질과 회백질을 구분하기 어려워 수초화 현상을 평가하지 못하였다.

고 찰

중추신경계에 대한 연구는 그 관련학문의 발전 그리고 질병 발생양상의 변화에 따라 국내외적으로 적극적으로 진행되고 있다. 그러나 실험 동물을 대상으로 하고 특히 자기공명영상을 이용한 선천성 중추신경계 질환에 대한 연구는 극히 일부 연구팀에서만 진행되고 있는 실정이다.

최근 살아 있는 사람이나 포유동물을 실험대상으로 이용하는데 윤리적인 문제와 장기간의 발생기간 등으로 인하여 여러 가지 장애가 점점 증가하고 있다. 따라서 이를 보완하고 대체할 수 있는 실험재료의 필요성이 증가하고 있는데, 닭배자는 발생학의 연구에 있어서 좋은 실험재료로 인정되어 있으며 그 장점으로서 닭배자는 (1) 수정란을 손쉽게 저렴한 가격에 많은 수량을 확보할 수 있으며 (2) 관찰하고자 하는 시기대로 실험 닭배자를 얻을 수 있고 (3) 배아의 발생 과정이 잘 알려져 있고 (4) 신경관 형성 과정이 사람과 비슷하며 (5) 발생기간이 짧고 (6) 자연적으로 신경관 결손이나 이상이 발생하는 확률이 매우 낮으며 (7) 태생기의 전 기간 중 배아의 관찰이 용이하고 (7) 연구 과정에서 모체의 희생이 동반되지 않아 신경관의 발생 연구에 많이 이용되고 있

다 (Fineman *et al.*, 1986; McLone *et al.*, 1983). 현재까지 후두와 구조물의 형성과 성장의 시기에 따른 변화는 해부병리학적 연구에 의한 기술이었고 특히 발생초기의 변화에는 많은 기술이 되어있으나 발생 후기 또는 출생 전의 변화에는 상세한 보고가 드물다. 발생학의 연구에서 자기공명영상과 조직학적 소견을 비교검토하는 방법은 서로의 단점을 보강하여 주는 장점이 있다고 본다. 본 연구에서 사용한 자기공명영상촬영에서는 발생 14일의 닭배자부터 영상을 얻을 수 있었다. 그 이전의 닭배자는 크기가 너무 작아서 촬영이 불가능하다고 판단되었다. 닭배자를 촬영하는데는 계란의 껍질과 노른자위를 제거하여야 영상을 얻을 수 있었는데 이는 칼슘 성분과 철분 성분이 자기공명영상촬영에 artifact를 초래하였기 때문이라고 보았다. 이러한 문제와 더불어 계란 안에서 움직이는 닭배자를 촬영하기 위해서는 자기공명영상 기기의 개선이 필요하겠다 (Levine, 2002). 해부병리학적 관찰을 위한 조직절편을 만드는 과정에서 두부와 뇌조직간의 간격을 그대로 유지하기가 어렵고 두개골 기저부에는 골조직이 많고 그사이에 뇌간이 위치하여 많은 artifact가 발생하게 되는데 이를 극복할 수 있는 방법의 개선이 필요한 실정이다. 본연구 결과는 자기공명영상과 해부병리학적 소견을 상호 보완하여 후두와 구조물의 정상 발달 과정에 관한 자료를 수집하고자 하였다.

인간의 뇌는 태아기초에 성장이 빠르며, 발생중기에는 점차적으로 성장을 하다 태생무렵에 급성장을 하여 태생시 뇌무게는 성인의 90%에 달하고 출생 후 첫 9개월동안 무게가 2배로 된다. 즉 뇌 성장은 발생초기와 후기의 급성장시기(cerebral growth spurt)를 특징으로 한다고 할 수 있다 (McLone and Knepper 1989). 발생 초기의 급성장시기는 조직학적 소견으로 설명이 되었지만, 발생후기에서는 부피성장, 조직학적 소견, 방사선학적 소견 등으로 설명하고 있다. 대뇌와 소뇌의 부피 성장에 대한 연구는 주로 뇌의 무게를 측정하여 성장 속도를 구하였는데, 소뇌와 뇌간을 구분하여 무게를 측정할 보고는 드물었다. 동물의 종에 따라 발생후기의 급성장시기는 차이가 있다. 일반적으로 사람과 돼지에서 발생후기의 급성장 시기는 출생 직전에서 출생 직후인데 반해서 쥐에서는 출생 후이고, 기니아피에서는 출생 전이다 (Dobbing 1974; Pong *et al.*, 2000). Guihard-Costa와 Larroche(1990)는 임신 10주에서 41주사이의 298명의 정상 태아를 대상으로 천막상부와 천막하부의 뇌의 무게를 각각 측정하고 또 천막하부의 소뇌와 뇌간을 각각 측정하여 임신이 진행됨에 따른 전체 뇌, 소뇌, 그리고 뇌간의 성장곡선을 작성하고 이들의 상대적인 성장속도를 비교하였다. 그 결과 총 뇌의 무게에 대한 소뇌와 뇌간 무게 비율은 임신 22-23주까지는 감소되는 추세를 보이다 임신 28-29주부터 증가되

기 시작하였다. 이는 임신초기에는 전체 뇌에서 대뇌가 소뇌와 뇌간에 비해 상대적으로 큰 용적증가 비율이 크게 일어나다가 임신후반기에는 소뇌와 뇌간의 용적 증가비율이 커진다는 것을 의미하겠다. 또 임신 20주 후에 소뇌의 성장속도가 뇌간의 성장 속도보다 빠르다는 결과를 보고하였는데 이는 임신 초기에는 뇌간이 소뇌에 비해 빠른 성장을 하여 상대적으로 큰 용적을 차지하나 임신 20주부터는 소뇌가 성장을 하기 시작하고 임신 28주부터는 급성장을 하게 되어 점차적으로 소뇌가 뇌간에 비해 천막하부위에서 상대적으로 큰 용적을 차지하게 된다고 해석할 수 있겠다. Pond *et al.* (1990)은 돼지에서 소뇌의 무게는 대뇌와 같이 70일에서 140일 사이에 꾸준히 증가하지만 성장의 양상은 소뇌와 대뇌가 다르다고 주장했다. 소뇌의 성장 속도는 80일에서 110일 사이에 크게 증가하고 120일에서 130일 사이에 감소하였다가 140일에 최고로 증가하고 그때의 소뇌의 무게는 성체 뇌 무게의 40%에 달한다고 보고하였다.

인체 중추신경계의 발생은 발생 5주 초에 중뇌에서 좌우 양쪽이 팽대되면서 대뇌반구가 생겨서 빠른 속도로 성장해 간뇌를 덮으며, 후뇌는 교뇌(pons)와 소뇌(cerebellum)이 되고 수뇌는 연수(medulla oblongata)로 분화된다. 뇌포의 관강은 뇌실계통으로 발생하며 맥락층이 분화되어 뇌척수액 분비가 시작된다(Baily, 1916). 대뇌반구는 2개월의 중반에는 반구의 바닥 부분이 커지기 시작하며 그후 더욱 팽대되고 계속 자란다. 태생 중반기에 대뇌반구의 표면이 매우 빨리 자라서 많은 이랑(gyri), 고랑(sulcus), 틈새(fissure)를 형성하면서 부피가 성장하게 된다. 닭배자의 경우 초기 발달시기에서 뇌가 약 30배로 증대되는데, 이러한 증대의 70%는 체강(cavity) 부피의 변화에 의한 것이고, 30%는 조직의 변화에 의한 것이다 (Desmond and Jacobson, 1977). 이 시기의 신경관내 중심관의 압력은 2.5-3.0 mmH₂O의 양압을 띄고 있다(Jelinek and Pexeder, 1968 and 1970; Jordann, 1979). 신경원의 이주 등 뇌실질의 발달을 위하여는 어느 정도 이상의 뇌실압을 필요로 하는데 뇌실내액의 누출이 있는 경우는 뇌실압이 떨어져 뇌실질 형성에 직접적으로 악영향을 미치며 뇌실질 형성에 의하여 좌우되는 두개골 형성도 늦어지거나 작아지게 된다(Dobbing, 1974). Desmond and Jacobson (1977)는 가는 유리관을 닭배자의 뇌에 삽입하여 압력을 저하시킬 경우 뇌성장이 확실히 저하되는 현상을 관찰하고 뇌성장에 있어 신경관내 액체의 압력이 주요한 역할을 한다는 것을 강조하였다. 이러한 닭배자의 뇌급성장시기는 인간의 경우와 유사한 시기에 진행된다. 게다가 척수신경관의 폐쇄와 양압체계(Positive Pressure System)가 생기는 것이 닭과 사람이 비슷한 시기에 발생한다(Desmond, 1982; Desmond and Schoenwolf, 1985). 이러한 사실들은 인간의

뇌 성장에 관한 연구에 닭배자가 적합한 실험모델이 된다는 것이다.

뇌 세포 증식은 태아 뇌실계 주변을 따라서 원시상의 세포대의 미분화세포가 증식하여 신경아세포(neuroblast)가 되면서 진행된다. 발생 2-5개월에 신경아세포는 뇌실주위의 배기질(geminal matrix)에서 증식하여, 이세포가 피질 쪽으로 이동하여 기저핵의 외투대(mantle zone)를 형성하게 되며 신경세포의 돌기가 나오게 되어 백질을 형성하여 변연대(marginal zone)을 형성한다. 발생후기에 뇌의 급성장에 있어 가장 큰 역할을 하는 것은 뇌의 수초화다. 뇌의 수초화는 발생 6개월에 기저핵(basal nuclei)에 국한되어 시작된다. 그후 척수에서 상행하는 신경섬유들이 수초화되지만 너무 느려서 태어날 때도 뇌의 대부분은 수초화되지 않는다. 이는 수초화가 뇌의 성장에 크게 기여는 하지만 태생 전에 모두 이루어지는 것이 아니고 태생 후에도 진행된다는 것을 의미한다. 일단 발생후기의 뇌성장은 뇌실질의 수초화현상에 의한 것이라 할 수 있다. 그 외에도 뇌성장에 기여하는 요소로 신경세포의 수적증가, 신경세포 크기증가, 신경세포의 가지돌기, 축삭 그리고 결가지의 증가, 그리고 신경아교(neuroglia)와 대뇌혈관의 성장 등을 꼽을 수 있으나 기여도가 낮다. 본 연구에서 사용한 자기공명촬영기기로는 해상력이 떨어져 수초화를 구분할 수 없었다.

소뇌는 발생초기에는 대뇌에 비하여 뒤늦게 부피 성장을 하고 특히 태생기 무렵에 부피 성장이 활발하게 진행되는 것이 특징적이다(Desmond and O'Rahilly, 1981; Desmond and Schoenwolf, 1985). 소뇌는 발생 5주 초(발생 14기) 후뇌 배외측판의 배외측부가 후내측 방향의 제 4뇌실로 돌출된 능형뇌순(rhombic lip)으로부터 발달하며 양쪽의 능형뇌순은 중부에서 합쳐져 소뇌판(cerebellar plate)을 형성한다. 소뇌반구는 빠르게 팽창하면서 발생 4개월 말부터 성인 소뇌의 특징적인 소뇌엽(folia)이 발달하게 된다. 발생 7개월이 되면 소뇌는 최종적인 모양을 갖는다. 퍼킨지세포, 큰 별세포와 외과립층에서 생산된 신경세포로 구성되는 소뇌의 겉질은 출생 후에야 그 최종적인 크기에 도달한다. 소뇌, 특히 신소뇌는 포유류중에서도 인간에 잘 발달되어 있다. 신소뇌는 출생후 느리게 성숙하지만, 나머지 부분은 출생전 이미 완성되어 있다. 출생시 인간의 소뇌는 크기를 제외하고는 형태적으로 성인과 똑같다(Barkovich *et al.*, 1988; Kollias *et al.*, 1993). 본 연구에서 닭배자 발생 14-15일에 뇌천막상부의 대뇌와 두개골이 성장되어 있는 정도에 비해 소뇌는 후두와의 일부만을 차지할 정도의 크기로 성장되어 있어 소뇌가 대뇌보다 성장이 늦게 시작하고 부피성장이 늦다고 판단되었다(Fig. 1). 소뇌는 그후 점차적으로 성장을 하다가 발생 19-20일에 전형적인 버섯모양의 형태를 보이면서 후두와

전체를 차지하게 되어 이때 급성장이 일어난다고 생각되었다 (Fig. 2).

소뇌와 후두골의 성장관계를 이해하기 위해서는 후두골의 발달과정을 이해하여야 하겠다. 후두골바닥부분(basi-occiput)은 발생 6주경에 후두골판(occipital plate)을 형성하여 뼈발생중심으로부터 골화되면서 발생하게 된다. 양측의 occipital plate는 발생 7주말에 척삭을 중심으로 서로 융합하게 된다. 후두골 중 후두와를 구성하는 부위의 후두와비늘(occipital squama)는 전두골, 두정골, 측두골의 비늘부분 등과 같이 뇌의 측부 및 상부의 중간엽조직이 직접 뼈로 분화하는 막성골발생이 일어나 형성된다. 특히 후두골의 비늘은 다른 두개골보다 이르게 즉 발생 7주경에 막성 뇌두개골은 태생기 동안 그리고 출생후에 성장이 계속됨에 따라 바깥 표면에 있는 새로운 층이 더해지고(apposition) 동시에 안쪽으로부터는 파골세포(osteoclast)에 의한 뼈흡수가 일어나면서 전체적으로 커진다.

현재까지 후두골과 소뇌의 성장과정을 서로 연관하여 언급한 보고는 없었다. 문헌에 의하면 정상인에서 두개골은 내부의 뇌가 성장함에 따라 수동적으로 커지게 되는데 뇌의 발육과 이에 따른 두개골의 성장은 생후 1년 동안에 급격히 이루어지고 10-12세에 성장을 멈추게 된다(McLone and Knepper, 1989; Miller *et al.*, 1980). 본 연구에서 중점적으로 관찰한 것은 두개를 이루는 뼈 중에서 후두골이 가장 먼저 형성되어 다른 두개골과 함께 성장하는데 반하여 뇌조직은 소뇌가 가장 늦게 부피 성장을 이룬다는 것을 자기공명단층촬영 및 해부병리학적 방법을 이용하여 가시적으로 확인하는 것이었다. 그결과 발생 14일에 조그만 원시의 소뇌가 후두골 안에서 관찰되었고, 소뇌와 후두골 사이에는 넓은 지주막하공간이 위치하고 여기에는 액체로 채워져 있었다 (Fig. 1 and 3). 발생 16일에는 소뇌는 후두와의 지주막하공간의 50% 이상을 차지하게 되고 소뇌 피질표면이 엽상 형태를 보이며 일부분은 두개골의 내측면에 접촉될 정도로 성장을 하였다. 발생 18일에 소뇌는 크기가 계속 커져서 지주막하공간의 거의 80%를 차지하게 되었다. 발생 19일에서 20일 사이에는 소뇌가 전형적인 버섯모양의 형태를 보이면서 빠른 성장을 하여 성체와 같은 형태를 갖추면서 소뇌는 후두와를 거의 완전히 채웠다(Fig. 2 and 3). 발생이 진행되면서 천막 상부에 있는 뇌와 두개골은 서로 밀착되어 있으면서 같은 비율로 커지고, 후두골도 이들과 함께 성장을 하여 후두와의 용적이 점진적으로 증가되었다. 그러나 소뇌의 성장은 대뇌와 달리 시기적으로 늦게 시작되어 소뇌의 부피가 늘어나기 전까지는 후두와 공간은 뇌척수액으로 채워져 있었다. 발생이 진행됨에 따라 소뇌의 용적증가율이 후두와의 용적 증가율보다 빨라서 후두와는 처음에는 지주막하공

간으로 채워졌다가 점차적으로 소뇌와 뇌간이 후두와 전체를 차지하게 되었다(Fig. 1-3). 천막상부의 뇌와 두개골은 뇌의 성장에 따라 두개골이 수동적으로 성장을 한다는 설을 뒷받침하여 주는 현상이지만, 후두와 부위에서는 소뇌와 후두부가 서로 연관없이 성장이 이루어진다는 것은 예외적인 현상이라 생각된다.

현재까지 보고된 후두와 기형에 대한 실험연구는 발생초기나 중기의 관찰 결과에 의거하여 이루어져 있는데 실제 키아리 기형은 소뇌와 후두와의 발생시기에 따라 태생전후에 발생되며 아직까지 이러한 현상을 실험적으로 완벽하게 재현시킨 연구는 없었다(Gilbert *et al.*, 1986; Sim *et al.*, 1996). 특히 이러한 연구를 위해서는 먼저 실험동물을 대상으로 후두와 구조물의 정상 발달 단계에 대한 정상지표를 마련하는 것이 선행되어야 하겠다. 본 연구는 후두와 구조물들의 정상 발달과정을 연대별로 자기공명영상촬영과 해부병리학적 소견을 관찰한 것으로 후두와 구조물의 발생에 관한 연구의 정상지표로 이용될 것이며, 더 나아가서 선천성 후두와 기형의 발생학적 병태생리를 규명하고 또 개방성 신경관 기형에 동반되는 후두와 기형들의 예방 및 치료 기술 개발에 요구되는 기초 자료로서 사용될 것을 기대한다.

결론

후두와의 구조물 중 특히 소뇌와 후두골은 특징적인 발달과정을 보인다. 소뇌는 발생초기에는 대뇌에 비하여 뒤늦게 부피 성장을 하는데 특히 태생기 무렵에 부피 성장을 하고, 후두골은 두개를 이루는 뼈 중에서 가장 먼저 형성되면서 성장하게 된다고 보고되어 있다. 본 연구에서는 발생 14일부터 20일까지의 정상 닭배자의 후두와의 발생과정을 자기공명촬영에 의한 정중앙 시상면 영상을 구하여 해부병리학적 소견과 비교하면서 후두와 구조물의 발달에 관한 정상지표를 마련하고자 하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

- 1) 후두와의 구조물중 후두골은 천막상부의 두개골의 성장에 따라 함께 성장하였다.
- 2) 천막 상부의 두개골과 뇌는 서로 밀착된 가운데 같은 비율로 성장하는데 비하여 후두골과 소뇌는 서로 연관없이 각각 성장하였다.
- 3) 소뇌는 대뇌에 비해 성장이 뒤늦게 진행되면서 주로 발생 후기에 이루어졌다. 발생이 진행됨에 따라 소뇌의 용적 증가율이 후두와의 용적 증가율보다 빨라서 후두와는 처음에는 지주막하공간으로 채워졌다가 점차적으로 소뇌와 뇌간이 후두와 전체를 차지하게 되었다.
- 4) 발생후기에는 소뇌가 전형적인 해부학적 형태를 보이면서 빠른 성장을 하여 후두와를 완전히 채우게 되어 성인과

같은 형태를 이루었다.

5) 뇌간은 지속적으로 성장한 것 같으나 크기의 변화가 너무 미세하고 해상력이 좋지 못해서 상세한 해부학적 구분이 어려웠다. 다만 교만곡(pontine flexure)의 발생이 진행됨에 따라 점차적으로 넓어져 발생 20일 무렵부터 성인의 형태를 갖춘 것으로 관찰되었다.

정상 후두와 구조물들의 성장에 대한 자기공명영상 및 해부병리학적 소견은 후두외에 발생하는 선천성 신경계질환의 발생기 병태생리에 관한 연구의 정상지표로서 이용될 것으로 기대한다.

감사의 글

이 연구는 2001년 제주대학교발전기금 효천학술연구기금의 지원에 의해서 이루어졌음.

참고문헌

Barkovich, A.J., Kjos, B.O., Jackson, D.E. and Norman, D. (1988): Normal maturation of the neonatal and infant brain: MR imaging at 1.5T *Radiology* **166**, 173- 180.

Chong, B.W., Babcook, C.J., Pang, D. and Ellis, W.G. (1997): A magnetic resonance template for normal cerebellar development in the human fetus. *Neurosurgery*, **41**, 924-929.

Desmond, M.E. and Jacobson, A.G. (1977): Embryonic brain enlargement requires cerebrospinal fluid pressure. *Dev. Bio.*, **57**, 188-198.

Desmond, M.E. and O'Rahilly, R. (1981): The growth of the human brain during the embryonic period proper. Linear axes. *Anat. Embryo.*, **162**, 137-151.

Desmond, M.E. (1982): A description of the occlusion of the lumen of the spinal cord in early human embryos. *Anat. Rec.*, **204**, 89-93.

Desmond, M.E. and Schoenwolf, G.C. (1985): Timing and positioning of occlusion of the spinal neurocele in the chick embryo. *J. Comp. Neurol.*, **235**, 479-487.

Dobbing, J. and Sands, J. (1973): Quantitative growth and development of human brain. *Arch. Dis. Child.*, **48**, 757-767.

Dobbing, J. (1974): The later development of brain and its vulnerability. In Davis, J.A., Dobbing, J., eds.: Scientific foundations of paediatrics. London, William Heinemann Medical Books Ltd. 565-577.

Fineman, R.T., Schoenwolf, G.C., Huff, M. and Davis, P.L. (1986): Animal model: Cause of windowing-induced dysmorphogenesis (neural tube defects and amnion deficit spectrum) in chicken embryos. *Am. J. Med. Genet.*, **25**, 489-505.

Gilbert, J.N., Jones, K.L., Rorke, L.B., Chernoff, G.F. and James,

H.E. (1986): Central nervous system anomalies associated with meningocele, hydrocephalus, and the Arnold-Chiari malformation: Reappraisal of theories regarding the pathogenesis of posterior neural tube closure defects. *Neurosurgery*, **18**, 559-564.

Guihard-Costa, A.M. and Larroche, J.C. (1990): Differential growth between the fetal brain and its infratentorial part. *Early Hum. Dev.*, **23**, 27-40.

Hamberger, V. and Hamilton, H.L. (1951): A series of normal stages in the development of the chick embryo. *J. Morphol.*, **88**, 49-92.

Hansen, P.E., Ballesteros, M.C., Garcia, L. and Howard, J.M. (1993): MR imaging of the developing human brain. Part 1. Prenatal development. *Radiographics Jan.*, **13**, 21-36.

Jelinek, R. and Pexeder, T. (1968): The pressure of encephalic fluid in chick embryos between the 2nd and 6th day of incubation. *Physio. Bohemslav.*, **17**, 297-305.

Jelinek, R. and Pexieder, T. (1970): Pressure of the CSF and the morphogenesis of the CSF. *Folia. Morphol.*, **18**, 102-110.

Jordann, H.V.F. (1979): Development of the cranial nervous system in prenatal life. *Obstet. Gynec.*, **53**, 146-150.

Kollias, S.S., Ball, W.S. and Prenget, E.C. (1993): Cystic malformations of the posterior fossa: Differential diagnosis clarified through embryologic analysis. *Radiographics*, **13**, 1211-1231.

Levine, D. (2002): MR imaging of fetal central nervous abnormalities. *Brain Cogn.*, **50**(3), 432-448.

McLone, D.G., Suwa, J., Collins, J.A., Poznanski, S. and Knepper, P.A. (1983): Neurulation: Biochemical and morphological studies on primary and secondary neural tube defects. *Concepts. Pediat. Neurosurg.*, **4**, 15-29.

McLone, D.G. and Knepper, P.A. (1989): The cause of Chiari II malformation: A unified theory. *Ped. Neurosci.*, **15**, 1-12.

Miller, A.K.H., Alston, R.L. and Corsellis, J.A.N. (1980): Variation with age in the volumes of grey and white matter in the cerebral hemispheres of man: measurements with an image analyser. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, **6**, 119-132.

Nakayama, T. and Yamada, R. (1999): MR imaging of the posterior fossa structures of human embryos and fetuses. *Radiat. Med.*, **17**, 105-114.

Pond, W.G., Yen, J.T., Mersmann, H.J. and Mauer, R.R. (1990): Reduced mature size in progeny of swine severely restricted in protein intake during pregnancy. *Growth Dev. Aging.*, **54**, 77-84.

Pong, W.G., Boleman, S.L., Fiorotto, M.L., Ho, H., Knabe, D.A., Mersmann, H.J., Savell, J.W. and Su, D.R. (2000): Perinatal ontogeny of brain growth in the domestic pig. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **223**, 102-108.

Sim, K.B., Hong, S.K., Cho, B.K., Choi, D.Y. and Wang K.C. (1996): Experimentally induced Chiari-like malformation with myeloschisis in chick embryos. *J. Kor. Med. Sci.*, **11**, 509-516.