한국전자현미경학회지 제 35권 제 3호 2005
Korean J. Electron Microscopy 35(3), 135~152(2005)

이마앞겉질을 제거시킨 흰쥐 앞뇌의 바닥핵무리에서 변성축삭종말의 미세구조연구

안 병 준, 고 정 식, 안 의 태*
순천향대학교 의과대학 해부학교실

Ultrastructure of Degenerating Axon Terminals in the Basal Forebrain Nuclei of the Rat following Prefrontal Decortication

Byung-June Ahn, Jeong-Sik Ko and E-Tay Ahn*
Department of Anatomy, College of Medicine, Soonchunhyang University, Cheonan, 330-090 Korea
(Received August 29, 2005; Accepted September 20, 2005)

ABSTRACT

Prefrontal cortex is a psychological and metaphysical cortex, which deals with feeling, memory, planning, attention, personality, etc. And it also integrates above mentioned events with motor control and locomotor activities. Prefrontal cortex works as a highest CNS center, since the above mentioned functions are very important for one's successful life, and further more they are upgraded every moments through memory and learning. Many of these highest functions are supposed to be generated via forebrain basal nuclei (caudate nucleus, fundus striati nucleus, accumbens septi nucleus, septal nucleus, etc.).

In this experiment, prefrontal efferent terminals within basal forebrain nuclei were ultrastructurally studied. Spraque Dawley rats, weighing 250~300 g each, were anesthetized and their heads were fixed on the stereotaxic apparatus (experimental model, David Kopf Co.).

Rats were incised their scalp, perforated a 3mm wide hole on the right side of skull at the 11mm anterior point from the frontal O point (Ref. 13, Fig. 1), suctioned out the prefrontal cortex including cortex of the frontal pole, with suction instrument.

Two days following the operations, small tissue blocks of basal forebrain nuclei were punched out, fixed in 1% glutaraldehyde 1% paraformaldehyde solution followed by 2% osmium tetroxide solutions. Ultrathin sections were stained with 1% borax toluidin blue solution, and the stained sections were obserbed with an electron microscope.

Degenerating axon terminals were found within all the basal forbrain nuclei. Numbers of degenerated terminals were largest in the caudate nucleus, next in order, in the fundus striati nucleus, in the accumbens septi nucleus, and the least in the septal nucleus.

Only axospinous terminals were degenerated within the caudate nucleus and the fundus striati nucleus, and they showed the characters of striatal motor control system. Axodendritic and axospinous terminals were

*Correspondence should be addressed to Dr. E-Tay Ahn, Department of Anatomy, College of Medicine, Soonchunhyang University, Cheonan, 330-090 Korea. Ph.: (041) 570-2471, Fax: (041) 574-1770, E-mail: ahnetay@sch.ac.kr

degenerated within the accumbens septi nucleus and the lateral septal nucleus, and they showed the characters of visceral limbic system.

Prefrontal role in integrating the limbic system with the striatal system, en route basal forebrain nuclei, was discussed.

Key words : Basal forebrain, Degenerating axon terminal, Nuclei, Prefrontal decortication, Rat, Ultrastructure

서 론

대뇌겉질은 중추신경계통에서도 최고 중추기관으로서 모든 감각, 운동, 기억, 문화, 철학 등 형이하학적 생리현상으로부터 형이상학적 정신현상에 이르기까지 모두 포함하고 운영한다. 오늘 날 뇌에 대한 연구는 컴퓨터나 인공지능장비들의 도움으로 오랜 의문들이 빠른 속도로 풀려지고 있다.

특히 가장 관심을 끄는 연구 분야에는 학습과 기억, 정서와 행동, 보상과 약물중독, 정신질환들에 대한 구체적 신경회로를 확인하는 과정들이 포함된다. 이 과정에서는 뇌의 모든 정보를 공유하는 부분이 중요한데, 이마앞겉질 (prefrontal cortex)이 대뇌겉질의 거의 모든 영역과 연결되는 것으로 인정되고 있다.

Pouzzner (2001)는 이마앞겉질은 대뇌겉질의 모든 감각영역과 운동영역에서 투사해온 정보들을 수집하여 중간뇌의 배쪽덮개구역 (ventral tegmental area, VTA)으로 보내는 것을 밝혔는데, 대뇌 새겉질 (neocortex) 가운데에서는 중간뇌 (midbrain)로 정보를 보내는 부분은 이마앞겉질이 유일하다. 편도핵 (amygdala)과 시상하부 (hypothalamus)에서 VTA로 들어오는 계통발생학적 목표(본능추구)와, 이마앞겉질에서 형성되어 VTA로 들어오는 현실적, 형이상학적 목표(생활과 경험에서 생긴 목표)의 정보들이 만나며, VTA에서 조절된 정보들이 다시 이마앞겉질에 돌아가서 새로운 목표를 강화시킨다. 이 경로에는 줄무늬체 (striatum), 시상밑부 (subthalamus), 대뇌겉질 거의 모든 영역들이 참여한다고 지적했다 (Pouzzner, 2001). 따라서 이마앞겉질은 타고난 목적의식에다가 교육, 생활, 경험에 따라 형성된 의식을 더하여 한 개체의 모든 정보들이 통합되는 곳이라 할 수 있으며, 동물의 종류 뿐 아니라 사람의 대뇌에서도 시대, 환경, 경험 등에 따라 개체차이가 가장 큰 고급 겉질영역이라 할 수 있다.

이와 같은 기능은 같은 사람에서도 왼쪽과 오른쪽 이마앞겉질이 다르게 활동하는 특징이 있다. 왼쪽 이마앞겉질은 스트레스 호르몬인 코티솔의 혈중농도를 낮추고, 부신겉질호르몬의 분비 자극을 줄이며, 자연살해세포 (natural killer cell)의 기능을 높이고, 인플루엔자 백신에 반응하여 항체생성을 향상시키는 긍정적 기능을 보이는 반면, 오른쪽 이마앞겉질은 회피관련 정서, 위협관련 불안, 두려움 (freezing behavior) 등의 기능을 나타낸다 (Davidson, 2004).

이마앞겉질에서도 특히 아래안쪽부분은 사회생활 지침 (social conduct), 결심 (decision making), 정서표현 (emotional processing)에 관여하는데, 오른쪽 이마앞겉질을 손상시키면 이들 기능에서는 현저한 기능변화가 일어나지만 왼쪽 이마앞엽겉질의 손상에서는 위와 같은 기능에 별다른 변화를 보이지 않았다 (Tranel et al., 2002). 즉 오른쪽 이마앞겉질이 감정, 정서, 신념 부분에 더 깊이 관여하는 것이다. Breier et al. (1999)은 정신분열증환자들의 뇌영상사진을 분석한 결과 양쪽 뇌 모두에서 이마앞엽겉질의 크기 감소, 이마앞엽겉질의 백색질 감소, 편도핵과 해마의 크기 감소 등을 확인했는데, 이는 이마앞엽의 주요연결 (해마와의 연결, 대뇌겉질 모든 영역과의 연결) 뿐 아니라 변연계통의 주요부분이 손상된 것을 뜻한다.

이와 같은 이마앞엽겉질의 기능 발현을 위해서는 감정, 정서, 기억 및 운동조절에 관여하는 겉질밑핵 (subcortical nuclei)의 중계와 되먹임이 필수적이라고 생각되며, 형태학적으로 볼 때, 줄무늬체계통회로와 변연계통회로가 근접해 있거나 서로 만나는 앞쪽의 바닥핵들 (forebrain basal nuclei)이 중계와 되먹임에 관여하는 신경핵들로 추측된다. 이 부분의 신경핵들은 안쪽의 중격핵 (septal nucleus)과 중격옆핵 (nucleus accumbens septi), 바깥쪽의 줄무늬체바닥핵 (nucleus

fundus striati)과 꼬리핵(caudate nucleus)으로서 거의 나란히 배열되어있다.

앞뇌의 결질밑신경핵들 가운데 중격옆핵, 줄무늬체 바닥핵 및 줄무늬체핵들은 줄무늬체 연구자들에 의해 널리 연구되어왔다. Gurdjian(1928)은 이미 흰쥐의 연구에서 몸운동에 관여하는 꼬리핵이 내장관련핵인 중격옆핵으로 이행된다고 발표했으며, 사람의 바닥핵 연구에 몰두했던 Brockhaus(1942)는 줄무늬체바닥핵을 안쪽뇌실밑바닥핵(nucleus fundus subventricularis medialis), 가쪽뇌실밑바닥핵(nucleus fundus subventricularis lateralis), 꼬리핵바닥핵(nucleus fundus caudati), 조가비핵바닥핵(nucleus fundus putaminis) 등 네 부분으로 세분하였다.

사람의 뇌보다 작은 다른 동물의 뇌에서는 이 같은 구분이 쉽지 않았으나, Miodonsky(1962)는 개의 뇌에서 가쪽뇌실 안쪽부분은 중격옆핵(nucleus accumbens septi), 가쪽은 꼬리핵옆핵(nucleus accumbens caudati)으로 구분했다(이들은 각각 Brockhaus의 안쪽 및 가쪽뇌실밑바닥핵에 해당한다). 이어서 Koikegami et al.(1967)은 고양이와 흰쥐의 연구에서도 이들 구조를 확인하고, 이들 구조의 경계가 명확하여서 중격핵과 중격옆핵, 꼬리핵옆핵과 꼬리핵이 확실하게 구분된다고 하였다. 최근에 이르러 중격옆핵이 항우울작용에 관여하며(Willner, 1997), 알콜, 코카인, 암페타민 등을 투여하면 중격옆핵에서 세포밖 엔돌핀의 증가가 뚜렷하며, 각종 약물 남용과 중독, 호기심, 보상, 심취 등과 관련성이 깊다는 연구결과들이 발표되면서(Olive et al., 2001) 중격옆핵의 경계와 구분에도 관심이 높아지고 있다.

이미 Ahn et al.(1988)은 흰쥐, 토끼, 고양이들에서 도은법(Golgi법과, Cajal법), cresyl violet 염색, H-E 염색 표본 관찰과 대뇌겉질(cerebral cortex), 시상(centermedian-parafascicular nuclei), 흑색질(substantia nigra)을 파괴한 실험들을 비교 관찰한 결과에서 줄무늬체바닥핵과 중격옆핵이 형태학적으로나 기능적 연결로나 서로 다른 신경핵임을 밝혔다.

한편 중격핵(nucleus septalis)은 오래전부터 해마-중격핵-유두체-시상-띠이랑(cingulate gyrus)-해마로 이어지는 변연계통의 중심회로(Papez회로)에서, 해마와 상호연결하고 있는 중요한 구조로서 기억, 학습, 본능 등에 관여할 뿐 아니라, 최근에는 중격-해마계통이 마취 중에도 각성과 운동을 유지시키기 때문에 이 계통을 억제시키면 마취기능을 극대화시킬 수 있다는 의견도 있다(Ma et al., 2002).

이번 실험에서는 중추신경계통의 최고중추인 이마앞겉질이 본능, 감정, 기억, 생존의 회로인 변연계통의 중격핵, 변연계통에 속하면서 줄무늬체계통과도 연결되는 중격옆핵, 줄무늬체계통에 속하면서 변연계통과도 연결이 있는 줄무늬체바닥핵과 줄무늬체핵의 앞부분에 각각 신경종말을 보내는지 확인하기 위해서, 이마엽의 앞부분 겉질을 제거하고 이들 신경핵에서 변성종말의 미세구조를 관찰하였다.

재료 및 방법

실험동물로는 흰쥐(Sprague Dawley strain, 250~300 g)를 사용하였으며, 정상군, 대조군, 실험군으로 구분하여 실험하였다. 실험군 흰쥐는 sodium pentobarbital(4 mg/100 g B.W.)을 배안에 주사하여 마취시킨 후, 동물실험용 뇌수술장치(research model stereotaxic apparatus, David Kopf Instrument Inc.)에 머리를 고정시키고 수술하였다. 흰쥐의 머리에서 지리구축학적 위치는 Koenig와 Klippel의 도보(stereotaxic atlas)를 기준으로 하였다. 머리피부를 소독하고 피부를 절개하여 오른쪽 이마뼈를 노출시킨 후, 뇌수술대의 가늠자로 이마절단면 기준점(frontal O point)에서 앞으로 11 mm 지점을 중심점으로 치과용 drill을 사용하여 직경 3 mm의 구멍을 만들었다. 흡인장치(suction needle)로 대뇌겉질의 이마극(frontal pole)을 포함하여 앞쪽 이마엽겉질을 흡인 제거하였다. 출혈부분은 전기응고기로 지혈시키고 불순물을 최대한 제거한 다음 피부를 봉합하였으며 감염을 방지하기 위해 항생제(penicillin G, 30,000 μ/100 g B.W.)를 주사하였다.

대조군 흰쥐는 피부절개와 이마뼈에 구멍뚫기만 시행하고 피부를 봉합한 후 소독했으며, 정상군 흰쥐는 아무런 수술조치를 취하지 않았다.

수술하고 2일이 지난 후에 각 군 흰쥐를 ether로 마취시키고 가슴을 열어서 심장을 노출시킨 다음 왼심실을 통해서 대동맥 첫 부분까지 관류고정용 바늘을

삽입시킨 후, peristaltic pump를 이용하여 일차고정액(1% glutaraldehyde-1% parafomaldehyde 혼합액, pH 7.4)으로 관류를 시작했다. 관류 시작과 동시에 오른심방은 열고 내림대동맥은 압박하여 차단함으로서, 고정액이 뇌쪽으로 주로 흐르면서도 과다한 압력 때문에 뇌 조직에 손상이 가지 않도록 주의하였다.

5분 동안 500 mL의 고정액이 흐르도록 일정한 속도로 관류량을 유지하였으며, 관류고정 후 2시간 동안 그대로 두어서 초기 고정시기에 조직에 물리적 압력이 미치지 않도록 하였다. 2시간 후 뇌를 적출하여 새로운 일차고정액에서 24시간 동안 냉장 고정(4°C)하였다. 고정된 뇌를 이마절단을 시행하되 꼬리핵, 줄무늬체바닥핵, 중격핵, 중격옆핵들을 한 단면에서 얻을 수 있도록 이마절단 기준점(F0)에서 앞쪽 8.6 mm 부근에서 이마엽절단을 시행하여, 앞맞교차 절단부에서 직경 0.5 mm punching needle로 이들 신경핵을 뽑아내었다.

뽑아낸 조직들은 수세액(0.4 M phosphate buffer)으로 두 차례 씻어 낸 후 이차고정액(2% osmium tetroxide)에서 2시간 동안 고정하였다. 다시 수세액으로 씻은 다음 alcohol과 acetone을 차례로 걸쳐 탈수 시켰으며, araldite 혼합액(araldite 212 100 mL, HY964B 100 mL, dibutyl phthalate 10 mL, DY 964C 4 mL)에 포매시켰다. 포매된 조직이 굳은 다음 ultratome으로 각 조직을 1 μm 두께의 절편으로 잘라서 1% borax-toluidine blue로 염색하였고, 광학현미경으로 조직상을 관찰하여 적절한 부분을 택해서 미세절편을 만들었다. 미세절편들은 4% uranyl acetate와 2.7% lead citrate로 이중염색하여, JEOL 100 CX-II 전자현미경으로 관찰하였다.

결 과

1. 정상군과 대조군

정상군과 대조군은 미세구조상 별다른 차이를 보이지 않았다. 꼬리핵, 줄무니체바닥핵, 중격옆핵의 미세구조는 서로 비슷하였다. 신경그물(neuropil)은 빽빽하며 말이집축삭(myelinated axon)이 많은 백색질 부분과 말이집이 적은 회색질 부분이 잘 구분되었다. 회색질 부분에서는 세포체, 아교세포, 가지돌기, 가지돌기가시(dendritic spine)들이 잘 구분되었고 사이사이에 작은 민말이집축삭(non-myelinated axon)들이 고르게 또는 집단으로 분포되었다. 특히 가지돌기가시들은 세포질 속에 특징적인 가시돌기기구(spine apparatus)가 들어 있으며, 가시돌기기구가 단면에 걸리지 않은 경우에는 세포소기관(organelle)이 없고 투명해서 쉽게 구분되었다. 모세혈관 주위나 각 구조물 사이를 채우는 아교세포 세포질은 매우 좁아서 거의 따로 구분하기 힘들 정도였다. 연접형은 축삭세포체연접(axosomatic synapse), 축삭가지돌기연접(axodendritic synapse), 축삭가시연접(axospinous synapse)들이 있으며, 이 가운데 축삭가시연접이 대부분으로서 비대칭형(asymmetric type)을 이루었고 상당수는 통과연접(en passent synapse)형태를 보였다.

중격핵은 주로 가쪽중격핵(latral septal nucleus)을 관찰했는데(중격옆핵과 이행되는 부분), 앞의 세 신경핵과 비슷하지만 일반적으로 가지돌기가 굵었고 연접형에서는 축삭가지돌기연접과 축삭세포체연접이 비교적 많아서 축삭가시연접의 수와 비슷하였다. 아교세포의 세포질 영역은 역시 매우 적었다.

2. 실험군

각 신경핵에서 일어난 일반적 현상으로는 조직의 여러 부위에서 아교세포의 세포질이 매우 확장되었는데, 특히 신경종말의 연접소포(synaptic vesicle)들이 비정상적으로 조밀하게 뭉치거나 산만하게 흐트러진 경우에는 별아교세포의 세포질이 신경종말과 연접후구조(postosynaptic structure, 가시돌기 또는 가지돌기) 사이의 연접틈새(synaptic cleft)까지 밀려들어가면서 분리시키려는 경향을 보이거나(Fig. 1a), 치밀변성으로 완전히 퇴행된 신경종말을 별아교세포의 세포질 안으로 완전히 포획하여 용해시키는 모습을 보였다(Fig. 1b).

특히 모세혈관 주위의 아교세포는 영역이 크게 확장될 뿐 아니라 사립체, 세포질내세망, 글리코겐들을 많이 포함하고 있어서 그 활성이 크게 높아진 것을 관찰할 수 있었다(Fig. 1b). 변성된 신경종말과 연접한 가지돌기나 가지돌기가시들은 상대측이 괴사했는데도

비교적 안정된 형태를 유지하는 것이 특이하였다. 다만 가지돌기가시가 잘 잘린 단면에서는 연결된 가지돌기로 가지돌기가시가 밀려드는 경향을 보이기도 하였다(Figs. 2, 3). 변성 신경종말의 연접형태로 볼 때, 꼬리핵과 줄무늬체바닥핵에서 비슷한 경향을 보였고, 중격핵은 중격옆핵에서와 같은 경향을 나타내었다.

꼬리핵(Fig. 1b)과 줄무늬체바닥핵(Fig. 3)에서는 비대칭형 축삭가시연접(axospinous synapse)을 이룬 신경종말들만 퇴행하였는데, 변성종말은 조직 속에서 부분적으로 무리지어 나타나는 경향을 보였고 그 부분에서는 전체 축삭가시연접의 절반에 가까운 종말들이 퇴행하였다. 대체로 꼬리핵 앞부분에서 종말의 퇴행이 더 많이 일어났다. 단면상에서 가시돌기를 둘러싼 변성 종말이 흔하게 관찰되었는데(Fig. 2와 3에서 화살머리로 싸인 부분), 이는 신경종말들이 가시돌기를 모자 씌우듯이 완전히 덮는 큰 신경종말들임을 나타낸다.

다른 특징으로는 변성종말과 연접한 가지돌기에 동시에 연접하고 있는 이웃 신경종말은 변성을 보이지 않았는데(Fig. 3, 굵은 화살표), 이들 종말들은 이마엽겉질이 아닌 다른 곳에서 들어온 것들이며 이와 같이 변성되지 않는 신경종말들과 연접하고 있기 때문에 일부 연접이 퇴행해도 연접후구조가 크게 변형되지 않았다. 그 외에 이들 조직에서 일반적으로 보인 현상은 가시기구들이 변형되면서 가지돌기로 밀려드는 일이 잦았고, 상당수 가지돌기와 가지돌기가시들이 팽대하였으며, 뭇소포체(multivesicular body)가 출현하였고, 말이집축삭이 변형 또는 변성된 경우가 많았다.

중격옆핵과 가쪽중격핵에서는 변성종말의 수는 적었지만 축삭가지돌기연접(Fig. 1a)과 축삭가시연접(Fig. 5)에서 변성을 보인 것과는 달리, 꼬리핵과 줄무늬바닥핵에서는 축삭가시연접종말만 퇴행되었다. 그러나 변성 종말의 수는 중격옆핵에서는 적었고, 가쪽중격핵에서는 현저히 적어서 매우 드물게 관찰되었다. 상대적으로 가지돌기들은 더 굵었고, 각 구조사이로 밀려드는 별아교세포의 영역은 비교적 좁은 편이었다.

변성된 신경종말의 수는 꼬리핵, 줄무늬체바닥핵, 중격옆핵, 중격핵의 순서로 적었으며, 이와 비례하여 변성성분을 처리하는 별아교세포의 세포질영역의 넓이도 같은 경향을 보여, 아교질 영역은 꼬리핵에서 가장 넓었고 중격핵에서 가장 좁았다.

고 찰

뇌손상에 따른 표적 신경핵의 변화를 분석할 때는 여러 가지 판독기준을 활용한다. Hassler et al. (1978)은 전자현미경사진에서 구조물이 완전히 짙은 흑색으로 변하면 불가역적 변성이며, 짙은 흑색이 아니라도 전자밀도가 중등도로 높아지면서 세포질 소기관이 심한 변성을 보이거나, 지나치게 밀집하면 가역성변성으로 판단했고, 축삭종말의 지나친 팽대와 연접소포의 과도한 밀집이나 지나친 소실, 주변 아교세포의 세포질 영역 확장, 미세아교세포의 증가 등을 변성의 징조로 보았다. 특히 신경연접은 부분손상에 예민해서 연접전축삭종말(presynaptic axon terminal)의 연접소포가 부푸는 용해현상을 보이고 연접후 부분에서 티끌같은 물질이 뚜렷하게 흩어지거나, 연접틈새의 함입부분이나 축삭종말 안으로 피복소포(coated vesicle)들이 과도하게 증가할 때, 연접전구조가 연접후구조로 과도하게 함몰되어 들어갈 때, 또는 연접물질이 연접후구조로 과도하게 확산되어 나갈 때는 신경연접은 변성에 들어가기 쉬우며 이 같은 변화의 정도가 약하면 원상으로 회복되는 가변성이 있다(Ahn et al., 1988). 특히 자극을 심하게 받거나 퇴행된 신경종말과 연접하는 가지돌기가시는 가시기구와 함께 가지돌기 속으로 함몰되어 들어가기도 하며, 그 결과 가시돌기들이 과다하게 함입되어 들어온 가지돌기는 팽대된다. 즉 가지돌기가시는 가지돌기의 표면적을 넓혀서 충분한 신경정보를 받기위해서 가지돌기가 돌출한 부분으로서 들어오는 정보의 양에 따라 기능적으로 가변성을 보이는 구조라는 것이다(Ahn & Nitsch, 1978). 특히 아교세포들은 뇌조직의 손상구조 처리에 적극적으로 참여하며, 먼저 아교세포질의 양이 빠르게 늘어나서 손상구조를 둘러싸고 정상구조에서 분리시킨 다음, 변성 성분을 용해하여 흡수하고, 희소돌기 아교세포는 손상된 축삭을 둘러싼 말이집의 세포질을 말이집형성 이전의 원상으로 확장하여 변성 축삭을 제거하고, 미세아교세포는 큰포식세포의 기능을 발휘하여 변성구조를 함입하여 용해시킨다(Yang et al., 1984).

이 실험에서도 위와 같은 현상을 보였는데, 변성 종말의 출현 수에 비례하여 꼬리핵, 줄무늬체바닥핵, 중

격엽핵, 중격핵의 순서로 신경세포의 가지돌기, 가지돌기가시, 아교세포 등에서 형태적 변화를 보였다. 꼬리핵은 겉질-바닥핵(꼬리핵과 조가비핵)-시상-겉질을 연결하는 줄무늬체 신경고리에서 바닥핵 성분이며, 이 신경고리는 운동진행을 정밀하게 조절할 뿐 아니라 모든 겉질영역에서 진행되는 복잡하고 정교한 신경세포의 활동정도를 조정(neural computation)하여 기억과 학습에도 관여하는 중요한 신경회로이다(Parent & Hazrari, 1995). 따라서 꼬리핵의 신경연접형을 구분하는 연구가 활발하였으며(Chung, 1979) 외부에서 꼬리핵으로 들어오는 신경종말들은 모두 비대칭형 축삭가시연접을 이루는 것으로 밝혀졌다(Kemp & Powell, 1971; Hassler et al., 1978). 특이한 현상으로는 외부에서 들어온 신경종말이 균일하게 분포하지 않고 군데군데 줄무늬처럼 모여 있거나(Gerfen, 1984),, 모자이크식으로 모여있는 것도 밝혀졌다(Loopuijt et al., 1987). 이번 실험에서도 변성종말이 군데군데 집단을 이루었고, 모두 비대칭 축삭가시연접을 이루어 위의 보고들과 일치하였다.

줄무늬체바닥핵(fundus striati nucleus)은 과거에 '선조체기저핵'으로 불렸으나 최근 해부학용어개정의 개념에 따라 '줄무늬체바닥핵'으로 부르게 되었다(한국해부학용어집에 등재되지는 않았으나, 용어에서 striatum은 '줄무늬체'로, fundus는 '바닥'으로 정의한 것을 참고하였다). 중격염핵의 'accumbens'는 '기대다'는 뜻으로 중격에 기대고 있다는 의미로서 과거에 '중격측좌핵' 또는 '중격기댐핵' 등으로 불렸으나, 중격의 일부로서 옆 부분이므로 '중격옆핵'으로 하였다.

줄무늬체바닥핵에 대해서는 Frankfurt의 Max-Planck 뇌연구소의 Hassler소장의 연구팀이 집중적으로 연구했는데, 이들은 줄무늬체바닥핵과 중격옆핵을 같은 구조로 인정하였고 논문에 표기할 때도 Fundus striati (Nucleus accumbens)로 표기하였는데(Chung et al., 1976; Ahn & Hassler, 1979; Ahn et al., 1981; Ahn, 1981; Ahn, 1982; Kim & Ahn, 1985) 오늘 날의 기준에 비추면 중격옆핵보다는 줄무늬체바닥핵에 가까운 부분이었다. Hassler & Chung(1976)은 고양이의 줄무늬바닥핵에서 연접소포의 크기와 모양, 연접후구조의 종류와 연접부분의 형태를 비교하여 9개 유형을 구분했는데 이 가운데서 비대칭축삭가시연접이 4종류로서 전체 출현 수의 64%를 차지했다.

이 기준으로 고양이의 줄무늬체바닥핵으로 들어오는 신경종말을 연구한 결과, 시상에서 들어오는 신경종말은 축삭가시연접, 축삭가지돌기연접, 축삭세포체연접을 이루었으며(Chung, 1976), 줄무늬체바닥핵으로 들어오는 모든 외래신경종말을 절단한 조직기둥 실험에서는 축삭가시연접이 모두 괴사했기 때문에 줄무늬바닥핵 속의 축삭가시연접들은 모두 외인성 신경종말을 이룬다고 보고하였다(Ahn & Hassler, 1979; Ahn et al., 1981).

그 후 흰쥐의 줄무늬체바닥핵의 연접형을 구분하면서는 연접전 신경종말의 연접소포의 크기와 연접두께만을 비교하여 작은 연접소포(45 mm)를 포함하고 비대칭연접을 보이는 I형, 작은 연접소포를 포함하고 대칭연접을 보이는 II형, 큰 연접소포(55 mm)를 포함하고 대칭연접을 보이는 III형으로 구분했는데, I형은 대부분 가지돌기가시에 연접했으며 전체연접의 77.3%를 차지했고, II형은 세포체나 가지돌기에 연접했으며 8.7%를 차지했고, III형은 세포체나 가지돌기에 연접하며 11.6%에 이르렀다. 그 외에 특수형으로 다양한 소포(pleomorphic vesicle, 30～60 mm)를 포함하는 P형(1.3%)과 납작한 소포를 포함하는 F형(flat vessicle, 1.1%)을 구분했다(Ahn, 1981). 이 기준으로 흰쥐의 중간 뇌에서 줄무늬바닥핵으로 들어오는 세로토닌 신경종말을 자기방사법(autoradiography)으로 연구한 결과 이들은 I형 연접이었고(Ahn, 1982), 유두체(mamillary body)를 제거한 뒤 줄무늬체바닥핵에서 괴사한 연접종말도 I형이었다(Kim & Ahn, 1985).

이미 Gurdjian (1928)이 중격옆핵은 형태학적으로는 분명히 몸운동조절기구인 줄무늬체의 연장구조이지만 내장기능조절기구인 변연계통과도 신경연결을 지니므로 감정, 정서, 기억형성의 회로를 몸동작과 기억보존의 회로에 연결하는 교차점이라고 지적하였으나, 그 후 50여 년 동안 많은 학자들이 줄무늬체바닥핵과 혼돈하여 사용해왔다. 오히려 70년대에 이르러서 다시 Gurdjian (1928)의 의견에 집중적으로 관심을 보였으며, 행동과학적 실험으로 식이실험, 활동성, 감각민감성, 조건회피반사 기능을 조사한 결과 중격옆핵은 변연계통에 속하며 줄무늬체계통과는 다른 반응을 보인다고 지적하였고(Lorens et al., 1970), 이어서 자기방사

법적 추적실험(Conrad & Pfaff, 1976), 중격옆핵 손상실험(Williams et al., 1977), 도파민-콜린성 연결 Consolo et al., 1977), 도파민 대사실험(Mogenson et al., 1988)들을 통해서 중격옆핵은 줄무늬체와 확실히 다른 연결과 기능을 지니며, 특히 운동의 활성상태, 보상자극(reward), 아편의존성 등과 밀접한 관계가 있을 뿐 아니라 신경질환(파킨슨병 등)이나 정신질환(정신분열증 등)과도 밀접한 관계가 있다고 밝혀짐으로서, 고전적 해석대로 변연계통과 운동조절계통 사이의 해부학적 교차구역으로 다시 인정되었다.

최근에는 중격옆핵을 포함한 "배쪽줄무늬체와 편도체계통(Ventral Striatum and extended Amygdala)"에 대한 논의가 활발한데, 그 개념은 중격옆핵, 무명질(substantia innominata), 후각융기, 편도체를 포함하는 앞뇌바닥기구(basal forebrain organization)로서 특히 이마앞겉질과 안쪽관자겉질(anterior temporal cortex)에 중요한 연결을 유지하며, 그 외에도 지난 20년간의 뚜렷한 연구성과들에 따라 독립된 기능해부학적 기구로 인정해야 될 부분이라 했다(De Olmos & Heimer, 1999). 배쪽줄무늬체(ventral striatum)는 보상회로(reward circuit)의 중심으로서 약물중독이나 정신질환의 배경을 이루고 있으며(Haber & McFarland, 1999), 중격옆핵의 회로들은 먹기, 마시기, 섹스, 탐지, 맛 기억 등과 같은 생물학적 보상(타고난 보상작용)과 관련된다(Kely, 1999). 특히 중격옆핵은 대뇌겉질로 가는 아세칠콜린을 조절하는데, 중격옆핵의 도파민은 아세칠콜린 전달을 증가시키며, 중격옆핵에서 도파민이 줄어들면 정신분열증이나 중독성 마약 남용을 일으키는 주요 원인이 된다(Sarter et al., 1999). Heimer et al. (1991)은 이와 같은 ventral striatum의 개념과 관련연구의 획기적 성과에 대해서 "앞뇌바닥부분에 일어난 기적같은 혁명"이라고 까지 표현했다.

여러 학자들의 중격옆핵에 대한 연구 성과들이 정착되어가면서, 안의태들(Ahn et al., 1988b)은 계통발생학적으로 차이가 큰 닭과 흰쥐를 이용하여 중격옆핵과 줄무늬체바닥핵을 비교하였는데, 구성세포의 비교와(Ahn et al., 1988c) 신경연접의 비교를 통해서 이들 두 구조가 다름을 확인 했다. 변연계통의 유두체(mamillary body)와 해마(hippocampus)를 각각 손상시켰을 때 가쪽뇌실바닥의 안쪽부분에서는 두 종류의 신경종말이 퇴행했는데 각각 축삭가지돌기연접종말들과 축삭가시연접종말이었으며, 바깥쪽 부분에서는 축삭가시연접종말만 괴사하였으므로 이들 두 부분은 연접형식도 각각 다르다고 하여 이들을 각각 변연계통에 가까운 중격옆핵과 줄무늬체계통에 가까운 줄무늬체핵바닥핵으로 구분하였다. 또 최근의 연구에서는 이마앞겉질을 제거한 후 중격옆핵을 관찰하여 퇴행된 종말이 축삭가지돌기연접형과 축삭가시연접형에 속함을 밝혔다(Song et al., 2003).

21세기에 들면서 Well-Being이라는 개념이 가장 큰 주제 가운데 하나가 되고 있는데, 앞이마엽의 well-being 관련 논의가 일어나고 있다. Davidson (2004)의 연구로는 사람의 행복감은 개인 차이가 매우 크며, 여러 요인 가운데서도 감성타잎(affective type)이 가장 중요한데 특히 긍정적 감성 소유자가 웰빙지수가 높다는 것이다. 이런 사람은 왼쪽 이마앞엽의 활성이 높고, 편도의 조절이 효율적이며, 부정적인 일이나 스트레스에서 빨리 회복된다는 것이다. 그 결과 코티솔 농도는 낮아지고 인플루엔자 백신에 대항해서는 항체농도가 높아진다고 한다.

다른 한 편으로는 임상분야의 관심증가로 약물중독, 마약 탐닉, 보상 등에 관한 연구가 꾸준히 증가하고 있는데, 미국에서 성행하는 불법마약인 speedball(코카인/아편 복합제제)에 대한 실험에서도 중격옆핵이 중심역할을 하며(Hemby et al., 1999), 코카인이 도파민 운반체를 억제하여 중격핵 안에서 세포밖 도파민 농도(extracellular dopamine level)를 높여서 그 효과를 더욱 높이는 것으로 알려졌으나, 유전적으로 도파민운반체가 없는 유전자변형 생쥐에 코카인을 투여해도 중격옆핵의 도파민농도가 높아지는 것을 발견함으로써 코카인이 중격옆핵 이외의 다른 부분에서 일차로 작용한다는 사실도 밝혀졌다(Budygin et al., 2002). 최근에는 중격옆핵을 중심부분(core)과 주변부분(shell)으로 나누는데, 각각 연결과 기능이 다를 것으로 추정되기 때문에 중격옆핵에 대한 약물실험을 시행할 때 고려할 것을 주장하는 학자도 있다(Brundege & Williams, 2002). Amphetamine 같은 약품은 동기유발과 보상을 관장하는 중격옆핵 신경세포의 변형을 유발하는데, 강력한 천연동기유발물질인 소금이 부족해도 신경세포의 변형을 일으켜서 중격옆핵의 주변구역

에 있는 중간가시세포(medium spiny cell)들이 가지돌기를 많이 만들고 가지돌기가시들도 뚜렷이 증가시켰다(Roitman et al., 2002). 금전적인 우대약속(incentive)을 하면 그 보상에 대한 기대심리로 행복함을 느끼며 중격옆핵의 산소소비가 늘어나지만, 징벌이나 손해가 예상될 때는 같은 현상이 일어나지 않는다(Knutson et al., 2001). 해마는 학습과 기억의 시발점이지만 어떤 경로로 해마의 활동이 실제로 시행되는지는 정확히 밝혀지지는 않았으나 신경세포의 전기활동 측정 결과 중격옆핵과 해마가 조화로운 관계를 유지할 때 기억과 학습의 효과가 표현으로 현실화되는 것으로 추측된다(Goto & O'Donnell, 2001).

이번 실험에서 중격옆핵에서는 변성된 종말의 수가 적었는데, 이마앞엽을 제거할 때 기술적 문제로 주로 바깥쪽 겉질이 많이 제거되었기 때문에 겉질지도의 위치분포(topographic distribution)로 보아 변연계통 겉질인 안쪽겉질이 일부 남아있어서 줄무늬체계통(줄무늬체핵과 줄무늬체바닥핵)에서보다 변성된 신경종말의 수가 적은 것으로 생각되었다. 줄무늬체계통에서는 축삭가시연접을 이룬 축삭종말만 변성된 반면, 중격옆핵과 중격핵에서는 축삭가지돌기연접을 이룬 신경종말도 변성되어 이들은 변연계통의 연결특성을 보이는 것으로 생각되었다.

이마앞겉질에서 중격옆핵에 이르는 신경종말(축삭가지돌기연접과 축삭가시연접)이 있다는 것은, 뇌의 최고중추인 이미앞겉질이 중격옆핵의 보상, 기대, 약물중독, 심리발현에 영향을 미치는 것을 의미한다고 생각된다. 가쪽중격핵(septal nucleus)의 관찰에서도 중격옆핵에서와 같이 소수의 축삭가지돌기연접과 축삭가시연접이 퇴행했으며, 역시 이들이 기능적으로 같은 변연계통구조임을 알 수 있었다.

중격핵만 손상시키면 동물의 활동성에 변화가 없으나 중격핵을 손상시키면서 동시에 amphetamine을 투여하거나 중격옆핵을 손상시키면 과다활성(hyperactivity)을 더욱 증가시키는데, 이는 중격핵이 중격옆핵과 기능적으로 연결되었음을 뜻한다(Carey, 1982). 중간뇌 덮개구역(VTA)의 도파민세포는 앞뇌바닥으로 올라가서 중격핵과 무명질의 GABA세포에 연접하며, 이들 GABA세포들은 같은 핵안의 콜린세포에 연접하고 콜린세포는 대뇌겉질에 광범위하게 아세칠콜린 전달물질을 보낸다. 즉 '중간뇌 도파민세포-중격핵 GABA세포-중격핵 콜린세포-대뇌겉질'의 경로와 '중간뇌 도파민세포-무명질 GABA세포-무명질콜린세포-대뇌겉질'의 두 가지 경로를 통해서 중간뇌(VTA)가 대뇌겉질의 활성에 영향을 미친다. 앞뇌에는 두 경로의 중요한 콜린계통이 있는데 안쪽중격핵에서 해마에 이르는 '중격해마신경로(septohippocampal pathway)'와, 마이너트바닥핵(무명질 nucleus basalis of Meynert, substantia innominata)에서 새겉질과 편도를 거치는 '바닥겉질신경로(basalo-cortical pathway)'이며, 이들의 기능이 손상되면 알츠하이머 치매증(Alzheimer type dementia)에 걸리는 것으로 생각된다. 65세 이상 인구의 5% 이상이 알츠하이머 치매를 앓고 있는 것으로 볼 때, 중격핵과 무명질을 통하는 앞뇌바닥의 신경로들은 매우 중요하다고 볼 수 있다(Onteniente et al., 1987). 가쪽중격핵은 해마와 가장 많은 연결을 지닌 파페즈회로(Papezs circuit)의 성분으로써 변연계통의 거의 모든 내장기능에 관련될 뿐 아니라 일부회로는 안쪽중격핵으로 연결된다. 즉 해마-가쪽중격핵-안쪽중격핵의 신경회로가 존재한다(Jakab & Leranth, 1990). 이 실험에서는 해마에서 가쪽중격핵으로 들어오는 종말은 축삭가시연접형만 퇴행하여서, 옛겉질인 해마와 새겉질인 이마앞엽에서 들어온 종말의 연접형식이 약간 차이가 있었다.

각각 다른 연구를 통해서 보면 해마-가쪽중격핵-안쪽중격핵-해마로 이어지는 신경로가 있으며(Leranth & Frotscher, 1989; Yamano & Luiten, 1989), 중격해마로(septohippocampal pathway)의 콜린성연접은 스트레스를 받을 때 활성화되는 것으로 밝혀졌다(Finkelstein & Hod, 1989). 도마뱀의 중격핵으로 들어오는 연접형의 연구에서는 대뇌겉질에서 들어오는 신경종말은 중격세포의 가지돌기에 연접하는 반면, 올라오는 연접들은 축삭세포체연접을 이루어서 서로 다른 연접형식을 보였다(Font et al., 1997).

이마앞겉질(prefrontal cortex)은 대뇌겉질의 모든 부분과 연결되어있어서 과거에 경험한 모든 감각, 운동, 기억, 언어의 정보와 연결된 최고중추이며 특히 안쪽은 변연계통에 속하는 부분이 많다. 겉질밑핵에도 많은 연결을 유지하는데, 안쪽이마앞겉질은 glutamate나 aspartate를 전달물질로 하여 중격옆핵에서 흥분성으

로 연접한다(Christie et al., 1985). 중간뇌에서 시작된 도파민 신경로는 중간뇌겉질신경로(mesocortical path)로서 이마앞엽에 이른 후 중격옆핵으로 가서는 그곳의 도파민 전달계통에 억제적으로 작용하지만, 중간뇌중격로(mesoseptal path)를 통해서 올라간 도파민 신경로는 중격옆핵의 도파민 전달에 촉진적으로 작용한다. 즉 '중간뇌-이마앞겉질-중격옆핵 신경로'와 '중간뇌-중격핵-중격옆핵신경로'는 같은 구역에서 시작된 도파민신경로이지만 표적기관인 중격옆핵에서는 반대작용을 나타낸다(Louilot et al., 1989).

안쪽 이마앞겉질과 중격옆핵의 도파민수치와 음식욕구나 음식유인이 상관관계를 나타내는데, 흰쥐에서 먹이를 주고 한참 후 같은 먹이를 주면 잘 먹지 않으나 두 번째에 다른 먹이를 주면 비교적 잘 먹는데, 이때 도파민이 방출된다. 음식에 대한 흥미, 굶기기, 유인(incentive)등이 이마앞엽겉질과 중격옆핵의 도파민방출과 직접 관련이 있다는 뜻이다(Ahn & Phillips, 1999).

이마앞엽은 고급정보를 가장 많이 확보하여 철학, 문학, 예술, 사랑, 섹스 등의 발전과 발현을 관장하기 때문에 대뇌겉질은 물론 겉질밑핵들과도 많은 정보를 교환하는데 특히 시상, 편도, 시상하부, 흑색질, 중간뇌덮개구역들과 연결을 지님으로서 변연계통회로와 줄무늬체계통회로에 동시에 참여하여 감정과 행동을 서로 조정하고 가장 알맞은 상태로 운영한다(Groenewegen et al., 1999). 이마앞엽겉질은 해마와의 연결을 통해서 몸과 마음속의 감각을(내부환경) 주의 깊게 모니터하여(working memory), 현재 주변 상황이나 조건에 대한 주의력을 활성화하고 평가하여 알맞게 적용시킴으로서 새로 조성된 감성자료들(active working emotional 'sets')을 뚜렷하게 인식하고 행동발현을 조절한다(cognitive-emotional control of behavior). 즉 내부환경정보와 현재 상황을 주시하고 비교하여 적절하게 행동하거나 대응하는 것이다(Wall & Messier, 2001).

Chiba et al. (2001)들은 원숭이의 신경로를 자세히 추적한 결과 이마앞엽은 중격옆핵, 꼬리핵, 시상, 시상하부, 편도, 중간뇌수도관주위회색질에 많은 연결을 보였고, 중격핵, 관자엽 청각겉질, 무명질, 중간뇌 덮개구역, 청색반점 등 광범위한 부분에 중등도의 연결을 보였으며, 이는 변연계통과 운동조절계통의 기능을 통합시키는데 중요한 역할을 담당하기위한 연결이라고 분석하였다. Chiba들의 원숭이를 이용한 실험결과와, 흰쥐를 이용한 본 실험의 관찰과 비교하면 이마앞엽에서 꼬리핵으로 많은 정보를 보내는 것은 서로 일치하였다. Chiba들은 원숭이의 중격옆핵을 중심부분(core)과 주변부분(shell)으로 나누었는데, 흰쥐의 경우를 원숭이 실험과 비교하면 중심부분은 대체로 중격옆핵과 일치하고 주변부분은 줄무늬체바닥핵에 해당한다. 즉 Chiba는 줄무늬체바닥핵을 중심옆핵에 포함시킨 것이며, 이 기준으로 분석한다면 본 실험에서 변성종말이 적게 관찰된 결과와 비슷한 결과라고 생각된다. 기본원리로 보면 이마앞엽겉질은 앞뇌바닥핵들에서 신경세포들의 역치(threshold)를 조절하여 결과적으로 대뇌겉질 거의 모든 구역에서 세포활동에 필요한 집중자료를 제공하고 스스로 조절하는(self-regulate) 기능을 발휘하는 부위이다(Zaborszky, 2002).

Davidson (2004)은 오랫동안 EEG로 이마엽을 연구해 온 학자로서, "이마앞엽은 세부구역별로 매우 다양한 차이를 보이므로 앞으로의 과제는 각 세부구역이 감정처리과정에서 각각 무슨 일을 하는지('doing' in affective processing) 더욱 깊이 연구할 과제라고 강조했다.

이번 실험 결과 이마앞엽겉질을 제거시키면 꼬리핵앞부분, 줄무늬체바닥핵, 중격옆핵, 중격핵의 순서로 변성종말의 출현수가 차이가 있었으며, 이와 같은 결과는 다른 방법으로 연구를 시행한 보고들과 대체로 일치하였다.

이마앞겉질이 앞뇌의 바닥핵들을 통해서 거의 모든 대뇌겉질의 기능을 환경과 조건에 맞게 조절한다는 점을 고려할 때, 이마앞엽겉질이 손상되면 바닥핵들에 이르는 신경로가 퇴행되고, 따라서 정서, 기억, 행동, 운동, 감각 등 거의 모든 분야에 영향을 미치며, 사람의 경우라면 사회적응, 정서, 지적능력 등에 문제가 누적될 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

Ahn ET, Hassler R, Wagner A, Christ JF: Ultrastructural

changes in tissue columns of fundus striati (nucleus accumbens) surgically isolated from all extrastriatal connections. I. Experimental demonstrations of striatal interneurons and projection cells. Acta Anat 110 : 219 247, 1981.

Ahn ET, Hassler R: Ultrastructure of the fundus striati (nucleus accumbens septi) after isolation from extrastriatal connections. Appl Neurophysiol 42 : 17 20, 1979.

Ahn ET, Kim JK, Ko JK, Lee BH, Yang NG: The comparative morphological study on the connections of the nucleus accumbens septi and the nucleus fundus striati. Kor J Anayomy 22 : 198 210, 1989. (Korean)

Ahn ET, Kim JK, Yang NG, Ko JS, Lee BH, Park KH: Comparative study on the nucleus accumbens septi and the nucleus fundus striati. 3. changes in the neuropil following the lesion in the mamillay body or the extirpation of hippocampal formation. Kor J Electron Microscopy 18 : 35 48, 1988a. (Korean)

Ahn ET, Nitsch C: Retraction sequence of dendritic spines after different experimental deafferentations of striatal neurons in the cat. J Anat 127 : 207 208, 1978.

Ahn ET, Yang NG, KIM JK, Ko JS, Lee BH, Park KH: Comparative study on the nucleus accumbens septi and the nucleus fundus striati. 2. classification of synaptic types. Kor J Electron Microscopy. 18 : 21 34, 1988b. (Korean)

Ahn ET, Yang NG, Ko JS, Park KH: Ultrastructural research on the plasticity of the neuronal synapse. Kor J Anatomy 21 : 61 75, 1988. (Korean)

Ahn ET, Yang NG, Lee BH, Ko JS, Kim JK: Comparative study on the nucleus accumbens septi and the nucleus fundus striati. 1. classification of neuronal cell types. Kor J Electron Microscopy. 18 : 1 20, 1988c. (Korean)

Ahn ET: An electron microscopic autoradiographic study on the serotonin nerve terminals in the fundus striati of rat. J Soonchunhang Unversity 5 : 93 105, 1982. (Korean)

Ahn ET: Electron microscopic study on the synaptic organization of fundus striati (nucleus accumbens septi) in rat. J Soonchunhang University 4 : 101 114, 1981. (Korean)

Ahn S, Phillips AG: Dopaminergic correlates of sensory specific satiety in the medial prefrontal cortex and nucleus accumbens of the rat. J Neurosci 19 (RC 29) : 1 6, 1999.

Breier A, Buchanan RW, Elkashef A, Munson RC, Kirkpatrick B, Gellad F: Brain morphology and schizophrenia. A magnetic resonance imaging study of limbic, prefrontal cortex, and caudate structures. Arch Gen Psychiatry 49 : 921 926, 1999.

Brockhaus H: Zur feineren Anatomie des Septum und des Striatum. J Psycol Neurol 51 : 1 56, 1942.

Brundege JM, Williams JT: Differential modulation of nucleus accumbens synapses. Neurophysiol 88 : 142 151, 2002.

Budygin A, John CE, Mateo Y, Jones SR: Lack of cocaine effect on dopamine clearance in the core and shell of the nucleus accumbens of dopamine transporter knock out mice. J Neurosci 22 : RC222: 1 4, 2002.

Carey RJ: Septal lesions enhance hyperactivity induced either by amphetamine or lesions of the nucleus accumbens septi. Behav Brain Res 5 : 43 52, 1982.

Chiba T, Kayahara T, Nakano K: Efferent projections of infralimbic and prelimbic areas of the medial prefrontal cortex in the Japanese monkey, Macaca fuscata. Brain Res 888 : 83 101. 2001.

Christie MJ, James LB, Beart PM: An excitant amino acid projection from the medial prefrontal cortex to the anterior part of nucleus accumbens in the rat. J Neurochem 45 : 477 482, 1985.

Chung JW, Hassler R, Wagner A: Degenerated boutons in the fundus striati (nucleus accumbens septi) after lesion of the parafascicular nucleus in the cat. Cell Tiss Res 172 : 1 14, 1976.

Chung JW: Striatal synapses and their origin. Appl Neurophysiol 42 : 21 24, 1979.

Conrad SCA, Pfaff DW: Autoradiographic tracing of nucleus accumbens in the rat. Brain Res 113 : 589 596, 1976.

Consolo S, Ladinsky H, Bianchi S, Ghezzi D: Apparent lack of dopaminergic cholinergic link in the rat nucleus accumbens septi tuberculum olfactorium. Brain Res 135 : 255 263, 1977.

Davidson RJ: Well being and affective style: neural substrates and biobehavioral correlates. Philos Trans R Soc Lond Biol Sci 359 : 1395 1411, 2004.

Davidson RJ: What does the prefrontal cortex "do" in affect: perspectives on frontal EEG asymmetry research. Biol Psychol 67 : 219 234, 2004.

De Olmos JS, Heimer L: The concept of the ventral striatopallidal system and extended amygdala. *In* Advancing from the Ventral Striatum to the Extended Amygdala. McGinty JF, Ed., N Y Acad Sci 877 : 1 32, 1999.

Finkelstein Y, Hod I: Activation of the cholinergic synapse in

the septo hippocampus under stress conditions. (English summary, article in Hebrew). Harefuah 117 : 154 157, 1989.

Font C, Martinez Marcos A, Lanuza E, Hoogland PV, Martinez Garcia F: Septal complex of the lizard Podarcis hispanica. II. Afferent connections. J Comp Neurol 14 : 489 511, 1997.

Gerfen CR: The neostriatal mosaic: compartmentalization of corticostriatal input and strionigral output system. Nature 311 : 461 464, 1984.

Goto Y, O'Donnell P: Synchronous activity in the hippocampus and nucleus accumbens *in vivo*. J Neurosci 21: RC 131 : 1 5, 2001.

Groenewegen HJ, Wright CI, Beijef AVJ, Voorn P: Convergence and segregation of ventral striatal inputs and outputs. *In* Advancing from the Ventral Striatum to the Extended Amygdala. McGinty JF, Ed., N Y Acad Sci 877 : 49 63, 1999.

Gurdjian EC: The corpus striatum of the rat. J Comp Neurol 45 : 249 281, 1928.

Haber SN, McFarland NR: The concept of the ventral striatum in non human primates. *In* Advancing from the Ventral Striatum to the Extended Amygdala. McGinty JF, Ed., N Y Acad Sci 877 : 33 48, 1999.

Hassler R, Ahn ET, Wagner A, Kim JS: Experimenteller Nachweis von intrastriatalen Synapsentypen und Axon Kollateralen durch Isolierung des Fundus strtiati von allen exstrastriatalen Verbindungen. Anat Anz 143 : 413 436, 1978.

Hassler R, Chung JW, Rinne U, Wagner A: Selective degeneration of two of the nine types of synapses in cat caudate nucleus after cortical lesions. Exp Brain Res 31 : 67 80, 1978.

Hassler R, Chung JW: The discrimination of nine different types of synaptic boutons in the fundus striati (nucleus accumbens septi). Cell Tiss Res 168 : 489 505, 1976.

Heimer L, De Olmos J, Alheid GF, Zaborzsky L: "Perestroika" in the basal forebrain: opening the border between neurology and psychiatry. Prog Brain Res 87 : 109 165, 1991.

Hemby SE, Co C, Dworkin SI, Smith JE: Synergistic elevations in nucleus accumbens extracellular dopamine concentrations during self administration of cocaine/heroin combinations (Speedball) in rats. J Pharmacol Exp Ther 288 : 274 280, 1999.

Jakab RL, Leranth C: Somatospiny neurons in the rat lateral septal area are synaptic targets of hippocamposeptal fibers: A combined EM/Golgi and degeneration study. Synapse 6 : 10 22, 1990.

Kelly E: Functional specificity of ventral striatal compartment in appetitive behaviors. In Advancing from the Ventral Striatum to the Extended Amygdala. McGinty JF, Ed., N Y Acad Sci 877 : 71 89, 1999.

Kemp JM, Powell TPS: The site of termination of afferent fibers in the caudate nucleus. Phil Trans R Soc Lond B 262 : 41 427, 1971.

Kim JK, Ahn ET: Study on the synaptic organization of fundus striati following damage to the mammillary bodies in rat. J soonchunhang University 8 : 29 49, 1985. (Korean)

Knutson B, Adams CM, Fong GW, Hommer D: Anticipation of increasing monetary reward selectively recruits nucleus accumbens. J Neurosci 21 (RC 159) : 1 5, 2001

Koenig JFR, Klippel RA: The Rat Brain. A Stereotaxic Atlas of the Forebrain and Lower Parts of the Brain Stem. The Williams and Wilkins Co. Baltimore, 1963.

Koikegami H, Hirata Y, Oguma J: Studies on the paralimbic brain structures. 1. Definition and delimitation of the paralimbic brain structures and some experiments on the nucleus accumbens. Folia Psychiat Neurol Jap 21 : 151 284, 1967.

Leranth C, Frotscher M: Organization of the septal region in the rat brain: Cholinergic GABAergic interconnections and the termination of hippocamposeptal fibers. J Comp Neurol 292 : 304 314, 1989.

Loopuijt LD, Sebens TB, Korf J: A mosaic like distribution of dopamine receptors in rat neostriatum and its relationship to striosomes. Brain Res 405 : 405 408, 1987.

Lorens SA, Sorensen JP, Harvey JA: Lesions in the nucleus accumbens septi of the rat: Behavioral and neurochemical effects. J Comp Neurol 73 : 284 290, 1970.

Louilot A, Le Moal M, Simon H: Opposite influences of dopaminergic pathways to the prefrontal cortex or the septum on the dopaminergic transmission in the nucleus accumbens. An *in vivo* voltammetric study. Neuroscience 29 : 45 56, 1989.

Ma J, Shen B, Stewart S, Herrick A, Leung S: The septohippocampal system participates in general anes-thesia. I. The cortico basal ganglia thalamo cortical loop. Brain Res

Brain Res Rev. 20 : 91 127, 1995.

Miodonsky A: The nucleus accumbens in the brain of the dog. Acta Biol cracoviensia, Ser Zool 5: 109 115, 1962.

Mogenson Gj, Yang CR, Yim CY: Influence of dopamine on limbic inputs to the nucleus accumbens. *In* The Mesocorticolimbic Dopamine System, Kalivas PW, Nemeroff CB, Eds., N Y Acad Sci 537 : 86 100, 1988.

Olive MF, Koenig HN, Nannini MA, Hodge CW: Stimulation of endorphin neurotransmission in the nucleus accumbens by ethanol, cocaine, and amphetamine. J Neurosci 21(RC 184) : 1 5, 2001.

Onteniente B, Simen H, Taghzouti K, Geffard M, Le Moal M, Calas A: Dopamine GABA interactions in the nucleus accumbens and lateral septum of the rat. Brain Res 421 : 391 396, 1987.

Parent A, Hazrari LN: Functional anatomy of the basal ganglia. J Neurosci 22(RC 200) : 1 6, 2002.

Pouzzner D: The symphonic architecture of mind: The circulating wavetrain of conciouness. Review article on line (douzzner@mega.nu) : 1 45, 2001.

Roitman MF, Na E, Anderson G, Jones TA, Bernstein IL: Induction of a salt appetite alters dendritic morphology in nucleus accumbens and sensitizes rats to amphetamine. J Neurosci 22(RC 225) : 1 5, 2002.

Sarter M, Bruno JP, Turchi J: Basal forebrain afferent projections modulating cortical acetyl choline, attention, and implications for neuropsychiatric disorders. *In* Advancing from the Ventral Striatum to the Extended Amygdala. McGinty JF, Ed., N Y Acad Sci 877 : 368 382, 1999.

Song HG, Ahn ET, Ko JS, Park KH: Ultrastructure of fronto accumbens synapses after prefrontal decortication of the rat. Kor J Anatomy 36 : 405 416, 2003. (Korean)

Tranel D, Bechara A, Denburg NL: Asymmetric functional roles of right and left ventromedial prefrontal cortices in social conduct, decision making, and emotional processing. Cortex 49 : 589 612, 2002.

Wall PM, Messier C: The hippocampal formation orbitomedial prefrontal cortex circuit in the attentional control of active memory. Behav Brain Res 127 : 99 117, 2001.

Williams DJ, Crossman AR, Slater P: The efferent projections of the nucleus accumbens in the rat. Brain Res 130 : 217 227, 1977.

Willner P: The mesolimbic dopamine system as a target for rapid antidepressant action. Int Clin Psychoparmacol 12 (Suppl 3) : S7 14, 1997.

Yamano M, Luiten PG: Direct synaptic contacts of medial efferents with somatostatin immunoreactive neurons in the rat hippocampus. Brain Res Bull 22 : 993 1001, 1989.

Yang NG, Ahn ET, Ko JS, Park KH: Electron microscopic study on the glial cells in the degenerating neuropil of the brain. J Soonchunhang Unversity 7 : 3 21, 1984. (Korean)

Zaborszky L: The modular organization of brain systems. Basal forebrain: The last frontier. Prog Brain Res 136 : 359 372, 2002.

<국문초록>

중추신경계통에서도 최고중추인 이마앞겉질(prefrontal cortex)은 거의 모든 대뇌겉질과 연결되어 있어서 대뇌겉질 각 부분에 저장된 감각, 운동, 언어… 등 모든 정보를 받을 뿐만 아니라, 앞뇌의 바닥핵들(basal forebrain nuclei)을 비롯한 많은 신경핵들과도 연결되어 있어서 생체 내부환경과 본능에 관한 정보도 받아드린다. 이들 연결을 통해서 이마앞겉질은 변연계통의 본능, 감정, 기억, 학습기능과 줄무늬체계통의 적절한 표현, 대응, 절차기억, 운동조절기능들을 연계하고 조정한다. 앞뇌의 바닥핵들(꼬리핵 caudate nucleus, 줄무늬체바닥핵 fundus striati nucleus, 중격옆핵 accumbens septi nucleus, 중격핵 septal nucleus)도 역시 변연계통과 줄무늬체계통 사이에서 해부학적으로나 기능적으로도 교차기능이 있는 것으로 알려져 있다.

이 실험은 흰쥐의 이마앞겉질은 제거한 다음, 앞쪽 앞뇌의 바닥핵들에서 변성종말들이 있는지 여부와 그 미세구조를 관찰하려고 시행했다. 250～300 g된 흰쥐를 실험동물로 이용하였으며, 흰쥐들을 정상군, 대조군, 수술군으로 구분하였다. 수술군은 마취시킨 다음, 뇌수술장치에 고정시키고, 머리피부를 절개한 다음, 이마뼈에 구멍을 만들고, 이 구멍을 통해 이마앞겉질을 흡인하여 제거했다.

대조군은 이마뼈에 구멍을 만드는 과정까지만 실행하였고, 정상군은 아무조치도 취하지 않았다. 수술 후 2일 경과 후에 전자현미경 관찰을 위해 1% glutaraldehyde 1% paraldehyde 혼합액(pH 7.4)에 1차 고정하였고, 뇌를 적출하여 고정액에 냉장시켰다가, 다음날 해당 신경핵을 적출하여 2차 고정액(2% osmium tetroxide액)에 고정하였다. Araldite 혼합액에 포매하여 ultratome V로 자른 절

편은 4% uranyl acetate와 2.7% lead citrate로 염색하여 JEM 100CX II 전자현미경으로 관찰하였다.

관찰결과 네 신경핵에서 모두 변성 축삭종말이 관찰되었는데, 출현비율은 상당한 차이를 보여서 가장 변성이 심한 신경핵은 꼬리핵 이었고, 다음은 줄무늬체바닥핵, 중격옆핵, 중격핵의 순서였다. 변성축삭종말이 각 부위에서 연접하는 모양을 비교한 결과 꼬리핵과 줄무늬체바닥핵에서는 모두 가지돌기가시(dendritic spine)에 연접하였으나, 중격옆핵과 중격핵에서는 가지돌기(dendrite)에 연접하는 것과 가지돌기가시에 연접하는 것이 혼재하였다. 이들 두 신경핵 무리는 이마앞겉질에서 기원하는 축삭종말의 연접차이로 볼 때 서로 다른 회로계통에 속할 것으로 생각되며, 문헌고찰을 통해서 꼬리핵과 줄무늬체바닥핵은 줄무늬체회로(striatal circuit)에 속하고 중격옆핵과 중격핵은 변연계통회로(limbic circuit)에 속할 것으로 판정했다.

이마앞겉질은 생리적, 약리적, 신경학적 및 형태학적 근거들로 보아 바닥핵들을 통해 변연계통과 대뇌겉질 전체에 영향을 미칠 것으로 여겨지는데, 본 실험에서는 네 종류의 바닥핵들, 즉 꼬리핵, 줄무늬체바닥핵, 중격옆핵 및 중격핵과 관련된 신경연접들을 관찰하였으며, 그 결과를 문헌 고찰한 결과 변연계통과 줄무늬체계통이 앞뇌의 바닥에 있는 신경핵들에서 형태학적 교차연결을 통해 정서와 마음의 상태를 행동과 대응으로 표현하는 중요한 신경회로가 존재함을 제안하였다.

FIGURE LEGENDS

Each scale bar indicates 1 μm, and all of the figures are from the rat's forebrain nuclei, 2 days following prefrontal decortications.

Fig. 1a. Neuropil of a lateral septal nucleus shows enlarged or swelled cytoplasmic territories of astroglial cells (A). Arrow indicates the astroglial cytoplasmic flow between and/or around altering axon terminals (T). Their counterparts, dendrites (D) or dendritic spines (S) looks intact.

Fig. 1b. Neuropil of a caudate nucleus shows a longitudinally sectioned darkly degenerating axon (x) and it's axon terminal (t). It's counterpart dendritic spine (S) is still intact and asymmetrically synapsed to the degenerated axon terminal. Large astroglial cell (A) around a capillary (C), is enormously activated and its cytoplasm is shown to contain plentiful mitochondria, some endoplasmic reticula, glycogen particles, etc. Arrows indicate the astroglial attacking towards degenerating elements.

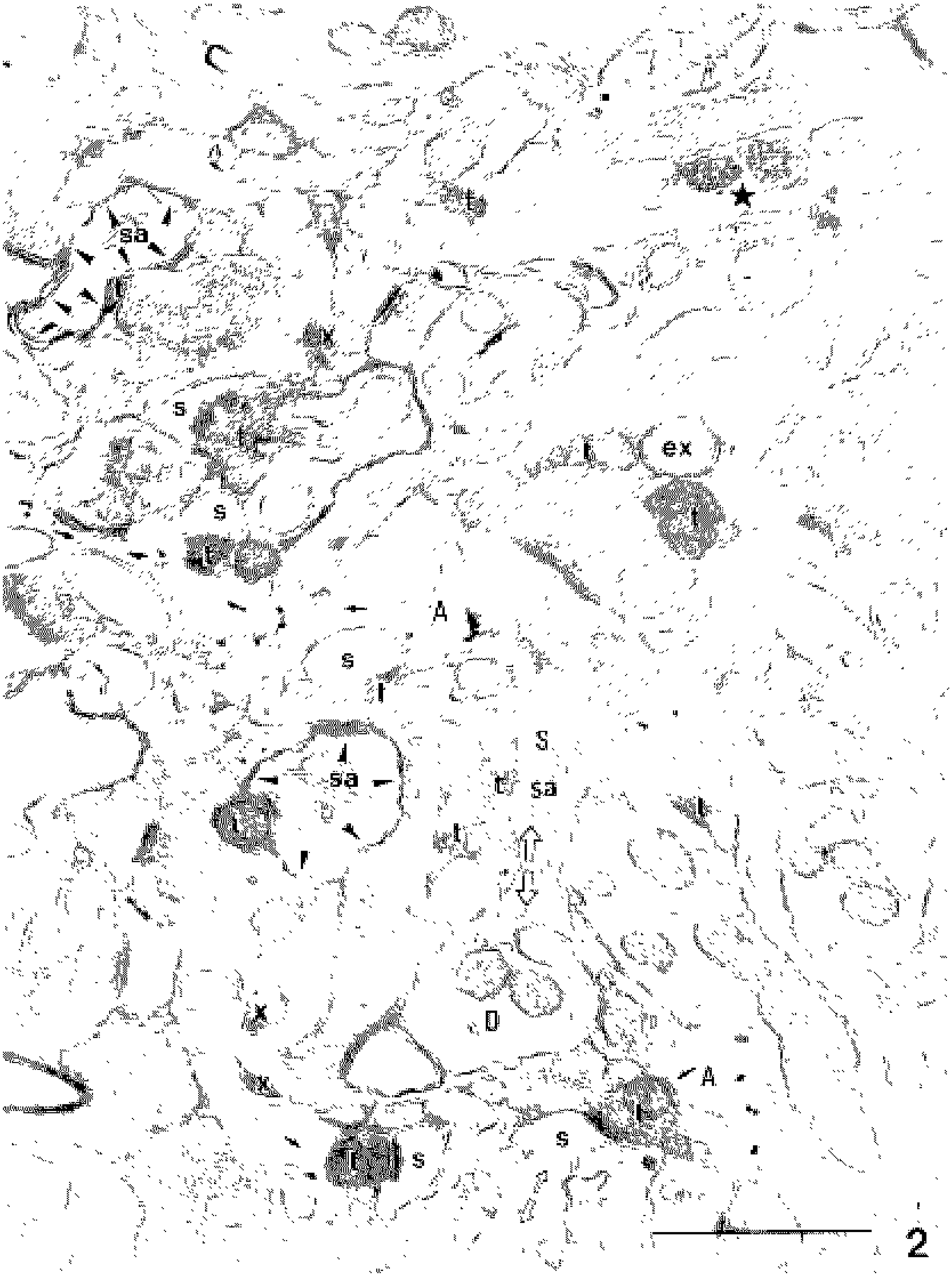
Fig. 2. Neuropil of a caudate nucleus shows numerous degenerating axon terminals (t), which are still synapsed with intact dendritic spines (s). Dendritic spine usually contains spine apparatus (sa), and spine apparatus is sometimes protracted into the dendrite (D), through enlarged stalk (bidirectional open arrows) of dendritic spine. Large axon terminals capped over dendritic spines are cutted and seen as a slender boundaries (arrow heads) around the dendritic spines. Expanded astroglial cells (A) with it's infiltrating branches between altering structures (arrows), cross-sectioned degenerating axon (x), degenerating myelinated axon (ex), and multivesicular bodies (asterisk) are seen.

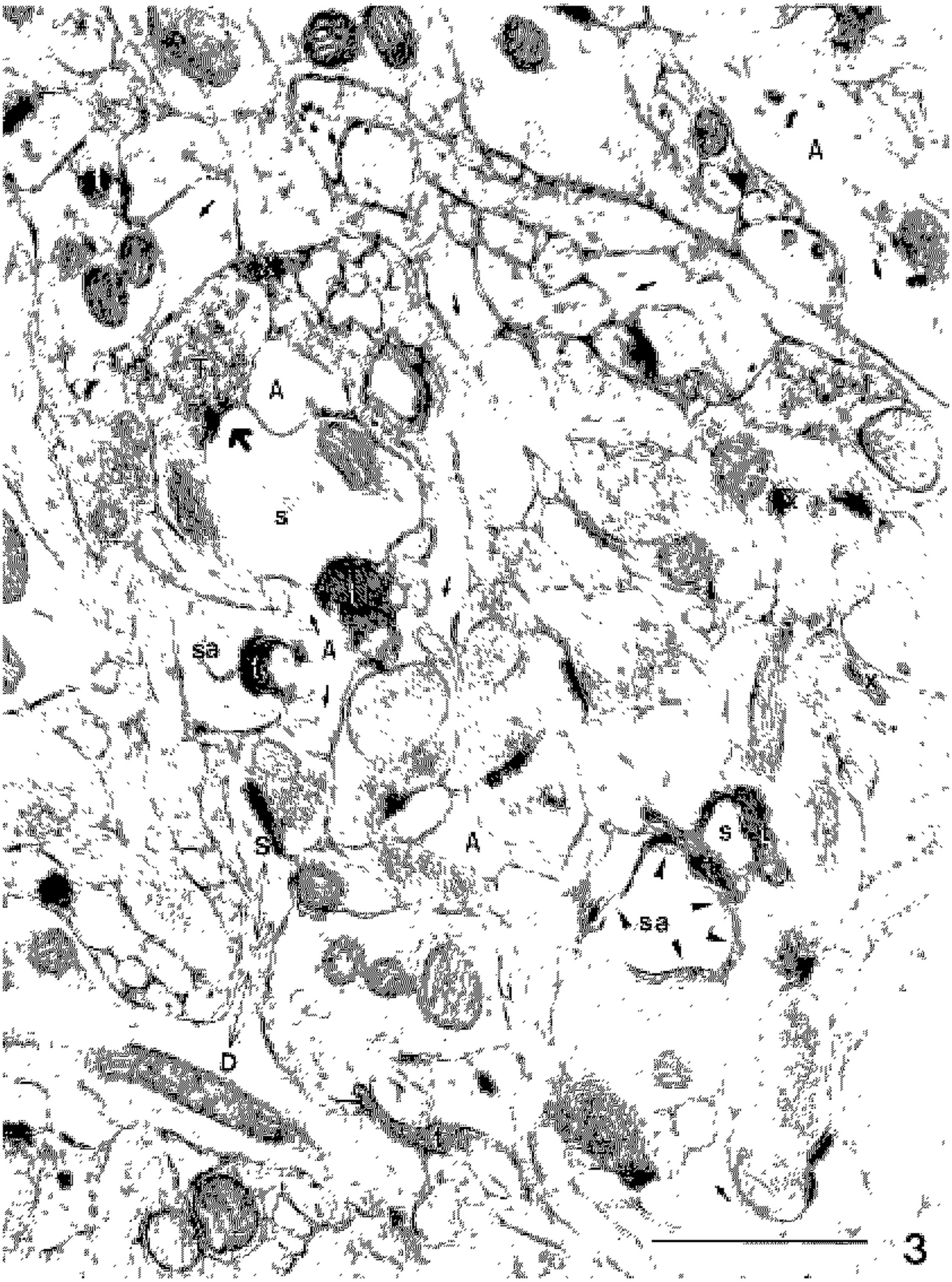
Fig. 3. Neuropil of a fundus striati nucleus shows many degenerating axon terminals (t) which are synapsing on the dendritic spines (s). On a single spine (s), both of the one intact terminal (t) (thick arrow toward T) and a degenerating terminal are synapsed together, which are supposed to come from different nuclei. Note degenerating terminals capped over the dendritic spine (arrow heads), spine apparatus (sa), cross-sectioned degenerating axons (x), expanded astroglial cells (A) and their extending cytoplasmic process (arrows) infiltrating among degenerating elements, protracting spine apparatus into dendrite (D) through the stalk (bidirectional arrows) of the spine.

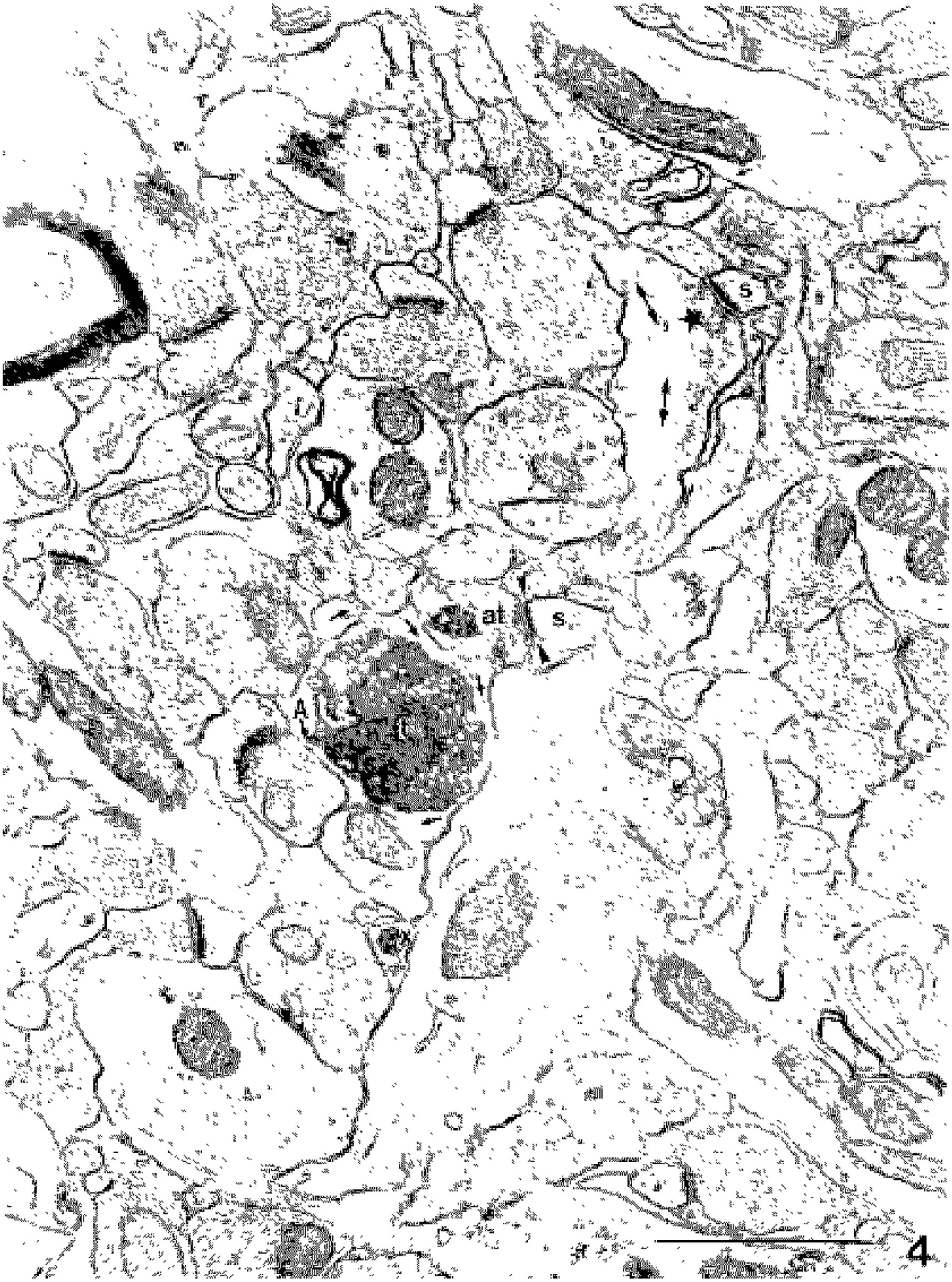
Fig. 4. Neuropil of an accumbens septi nucleus shows a few degenerating terminals (t), degenerating axon (x), altering terminal (at) synapsed with a spine (s), astroglial (A) extensions (arrows), en passant axon terminal (asterisk) synapsed on the dendritic spine (s) and the passing by varicous axon (bidirectional arrows).

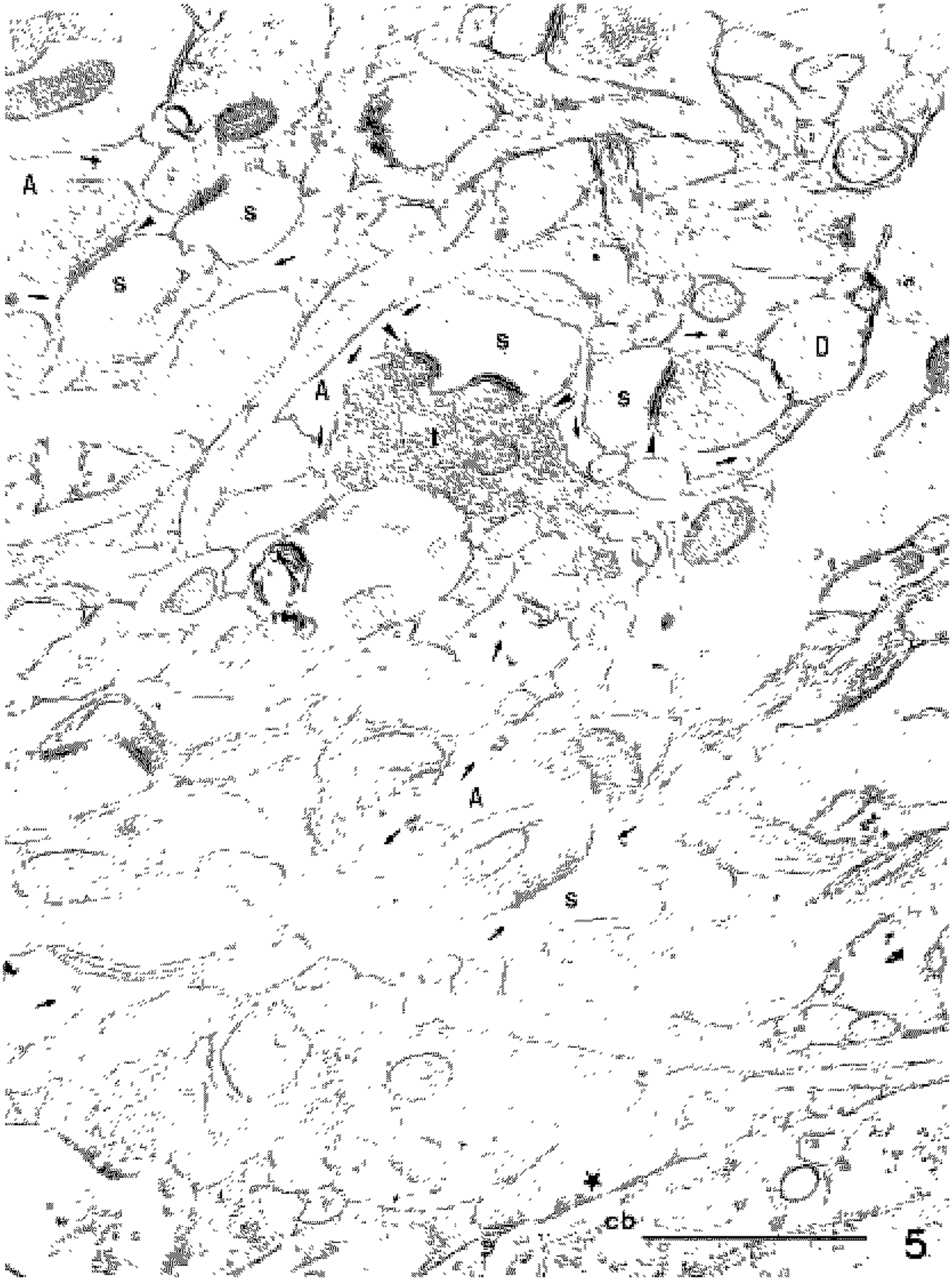
Fig. 5. Neuropil of a lateral septal nucleus shows a few degenerating terminals (t) synapsing on the dendritic spine (s), enlarged astroglial cytoplasm (A) and its extending processes (arrows) among altering elements. Note astroglial cytoplasm attacking synaptic cleft (arrow heads) of altering axon terminal, an axosomatic terminal (asterisk) synapsed with a cell body (cb), and an intact dendrite (D).

T
A
D
A
s
T
1a
A
E
s
C
1b


sa
t
s
ex
A
S
sa
D
A
s
2


A
A
s
sa
A
S
A
s
sa
D
x
3


s
at
s
A
4


A
S
S
S
D
A
S
A
S
cb
5