

## 韓國人 胎兒의 中樞神經系 髓鞘化에 關한 研究

### Myelination Cycle of the Developing Human Brains

서울大學校 醫科大學 小兒科學教室 및 病理學教室

李美那·池堤根·高光昱

#### 緒 論

髓鞘化(myelination)란 中樞神經系 및 末梢神經系의 神經纖維(nerve fiber) 주위를 髓鞘(myelin)라는 特殊物質이 나선형으로 둘러싸는 現象을 말하며 이러한 髓鞘化는 中樞神經系의 發達過程에서 特定系統의 成熟度 내지는 機能發揮와 密接한 關係를 가진다(Bunge, 1968; Huttenlocher, 1970)

따라서 髓鞘化는 中樞神經系 發達에 있어서 神經芽細胞(neuroblast)의 定着에 뒤따르는 重要한 過程이고 이것이 完成되면서 비로서 白質(white matter)이 희게 보이고 灰白質(gray matter)과의 區別도 可能하게 되며, 또 髓鞘化로 말미암아 腦 및 脊髓도 어느 程度의 硬度를 維持하게 된다. 이것이 先天的으로 그 正常的인 合成이 되지 않는 경우 소위 白質異營養症(leukodystrophy)이 나타나며 合成되었던 것이 消失되는 경우 各種 脫髓鞘性疾患(demyelinating diseases)이 發生하게 된다(Friede, 1975)

髓鞘化는 中樞神經系와 末梢神經系의 刺戟傳達速度 및 有効性과 直接的인 關係가 있으나 그 形成過程은 中樞神經系와 末梢神經系 사이에 상당한 差異를 나타낸다. 一般적으로 末梢神經系의 髓鞘化 過程은 比較的 잘 알려져 있어서 Schwann 細胞의 細胞質에 의한 나선형 괴벽이 證明되어 있으나 中樞神經系의 髓鞘化는 그 機轉이 分明하지 않으며 다만 乏枝膠細胞(oligodendroglia)와의 相關만이 云謂되고 있을 뿐이다(Bunge, 1968; Davison, 1970; Blunt, 1972)

髓鞘化가 胎生期에 始作하여 出生後 尙當 期間까지 進行되고 있음은 이미 알려져 있으나 이것이 언제 完成되는지에 關하여는 一致된 見解가 없다. 一般적으로 生後 1年 程度면 髓鞘化가 完成되리라 推測하고 있으나 部位에 따라서는 10歲 以後까지도 進行이 繼續되고 있음도 알려져 있다(Yakovlev & Lecours, 1967)

한편 胎生期의 髓鞘化에 있어서는 그동안 몇몇 知見

이 있었으나(Yakovlev & Lecours, 1967; Rorke & Riggs, 1967; Gilles, 1976) 같은 在胎期間에 따른 髓鞘化 進行도가 著者에 따라 相異하고, 또 一定在胎期間에 따른 系統의 組織學的 知見도 不充分하다 하겠다. 더우기 우리나라의 材料를 토대로한 髓鞘化 過程에 관한 知見은 文獻上 찾아 볼 수 없다.

이에 著者들은 韓國人 正常胎兒를 對象으로 하여 腦 및 脊髓의 髓鞘化 過程을 觀察하고 이것이 妊娠期間의 增加에 따라 어떤 順序에 의하여, 또 어떤 系統을 따라 進行하는가를 檢討하였다.

#### 材料 및 方法

本研究에 使用된 材料는 123例의 韓國人 胎兒의 腦 및 脊髓로서 이들은 1977年 8月부터 1966년 6월까지 서울大學校 醫科大學 病理學教室에 設置된 先天性畸形 登錄(Registry of Congenital Malformation)의 一環으로 蒐集된 正常發生研究資料이었으며 그 大部分은 人工流産에 의한 것으로 剖檢結果 胎兒 및 胎盤에 異常所見이 없는 것으로 하였다.

腦 및 脊髓는 胎兒가 分娩되어 蒐集된 後 可能한 限 빨리 胎兒로부터 剔出하여 그 重量을 測定하고 곧 10% 中性 formalin에 固定하였다. 約 1週日間 固定한 後 腦의 表面, 特히 腦廻轉 및 腦溝의 發達을 觀察하고 標準的 方法에 따라 腦幹(brain stem) 및 小腦를 大腦로부터 分離하였다. 腦는 冠狀切面(coronal section), 그리고 腦幹 및 脊髓는 橫斷切面(horizontal section)을 만들었으며 먼저 肉眼的으로 觀察하여 약간 黃色을 띄우는 크림과 같은 中樞神經組織에서 흰색을 띄우는 構造를 記錄하였다. 大腦는 대략 0.5~1cm 간격으로 그리고 腦幹 및 脊髓는 0.5cm 간격으로 切面을 내었다. 한편 在胎期間 12週에서 20週 程度의 未熟兒의 경우는 그 腦가 너무 유연하여 頭蓋骨을 切開하여 剔出하는 途中 흔히 甚한 損傷을 입기 때문에 이때는 大槽(cisterna magna) 및 硬腦膜下에 formalin을 미리 注入한

後 1~2日後에 剔出하였다.

髓鞘化의 組織學的 觀察을 爲하여 中樞神經系 一定 部位에서 各部位別로 組織切片을 切取하였으며 이는 通常의 脫水過程을 거쳐 파라핀 包埋하였으며 이를 10 $\mu$  두께로 잘라 顯微鏡 標本을 만든 後 全般的 組織 形態를 觀察하기 爲하여 Hematoxylin-Eosin 染色을 하였으며 髓鞘의 沈着狀態를 觀察하기 爲하여 Luxol Fast Blue 染色을 施行하였다.

髓鞘化 過程은 段階的이기 때문에 그 有無의 判定은 肉眼的으로 보다는 顯微鏡的으로 分명한 線狀(linear)의 髓鞘(myelin sheath)를 確認할 수 있는 경우를 陽性으로 하였으며 觀察部位別로 全例의 1/2以上에서 陽性을 나타내었을때 特定 纖維系統(fiber-system)의 髓鞘化가 觀察된 것으로 判定하였다.

在胎期間은 胎齡(fetal age)으로 하였으며 그 基準은 產母의 最終月經日을 基準으로 2週를 더하는 方式을 取하였으나 最終月經日이 不分明하거나, 胎兒의 크기와 記述된 妊娠期間과 현저한 差異가 있을 때는 李明 藪(1975)의 表에 依하여 坐高(crown-rump length)를 基準한 胎齡을 採하였다.

### 觀察 結果

#### 1. 胎兒中樞神經系 髓鞘化의 一般의 特徵

胎齡이 各各 다른 여러 腦를 놓고 觀察하면 우선 그 크기, 重量과 더불어 外見上의 形態가 상당한 差異를 나타내는데 특히 腦重量 및 腦의 表面의 變化가 顯著 하였다. 外見上 髓鞘化를 判定할 所見은 전혀 없었으며, 따라서 切面에서 이를 觀察하였는데 이는 肉眼的

으로도 쉽게 그 程度를 判定할 수 있었다.

本檢索에 使用된 腦 및 脊髓는 처음에는 個個의 所見을 記入하였으나 편의상 人爲的으로 4~5週間隔으로 娠期間을 나누었으며 그 結果 表 1에서 보는 바와 같 妊은 所見을 얻었다. 즉 胎齡의 增加에 따라 體長은 물론 腦重量이 漸次로 커졌으며 髓鞘化도 점점 廣範하고 또 그 程度가 強하게 나타남을 알 수 있었다.

肉眼的으로 髓鞘化되지 않은 腦 및 脊髓組織은 대단 히 연하고 切面에서 약간의 黃色을 띄우는 크림같은 양상을 나타낸다. 여기에 髓鞘化가 始作되면 그 部位에 色調의 變化가 오면서 진주같은 은회색이 나타나는 데 이는 주위 組織과 比較的 잘 區別되었다. 이러한 肉眼的의 所見이 있는 곳에서는 例外없이 後에 顯微鏡的으로 髓鞘를 證明할 수 있었는데, 그 逆은 반드시 眞이 아니었다. 즉 顯微鏡的으로 分명한 髓鞘가 觀察되 었더라도 반드시 肉眼的으로 나타나는 것은 아니었다. 顯微鏡的으로 一定 程度에 達하여야만 비로서 肉眼的으로 나타남도 觀察하였다. 顯微鏡的으로 처음 나타난 時期로부터 肉眼的으로 나타나는 時期까지의 期間을 算定하여 本 結果 1週에서 3週間的 넓은 範圍를 나타 내었다. 즉 顯微鏡的으로 髓鞘가 證明되면 1~3週 後면 肉眼的으로 나타날 수 있음을 觀察하였다.

一般的으로 髓鞘化 過程에 있어서 顯微鏡的의 所見 上 2가지의 特徵을 가지게 되는데 그 하나는 髓鞘(myelin sheath)가 실제로 나타내기 前에 Luxol Fast Blue에 미만성으로 非特異性으로 弱한 陽性으로 染色 되는 것이고 또 하나는 神經 膠細胞의 局所的 增殖이 다. 이때 나타나는 神經 膠細胞는 그 細胞質이 아주 弱하게 染色되며 15 $\mu$  程度에 該當하는 큰 核을 가지는

Table 1. Weights and Lengths of 123 Fetuses by Gestational Periods

Gestational Period (wks)	Number of Cases	Body Length (Crown-Rump in cm)	Body Weight (gm)	Brain Weight (gm)
12~15	8	6.5~7.9	14~40	5~10
16~20	12	11.5~18	85~350	42~50
21~25	28	17~22	400~1,040 (850)	45~150 (107)
26~30	25	22~27	620~1,260 (1,100)	150~174 (165)
31~35	20	27~31	1,280~2,140 (1,740)	219~280 (240)
36~40	18	34~38	1,400~3,800 (2,210)	220~362 (308)
41~44	12	37~40	2,700~4,000 (3,100)	320~420 (365)

\* Numbers in parentheses represents mean weights.

Table 2. Progress of Microscopic Myelination at Various Sites of Central Nervous System by Different Gestational Periods

Gestational period (wks)	Anatomical site	Spinal cord	Brain stem	Cerebellum	Cerebrum
12~15		Anterior roots Posterior roots	Cranial nerve roots		
16~20		Tractus Cuneatus Fasciculus gracilis Fasciculus proprius	Medial longitudinal fasciculus Internal arcuate fiber	Juxtarestiform body Juxtaventricular white matter	
21~25		Nucleus gracilis Lateral spinocerebellar tract	Medial lemniscus Dorsal spinocerebellar tract Trapezoid body Lateral lemniscus	Floculonodular lobe Superior vermis Spinocerebellar tracts	Ansa lenticularis Fasciculus lenticularis
26~30		Corticospinal tract (Cervix)	Inferior cerebellar peduncle Superior cerebellar peduncle Capsule of red nucleus	Dentate nucleus Olivocerebellar tract Superior cerebellar peduncle	Posterior limb of internal capsule Capsule of subthalamic nucleus
31~35		Spinocerebellar tracts Lateral corticospinal tracts	Corticospinal tract Middle cerebellar peduncle	Hemispherical white matter	Rostral optic radiation Anterior limb of internal capsule Thalamus Cingulum
36~40		Spinothalamic tracts Corticospinal tracts	Cerebral peduncle (middle 1/3)	Hemispherical white matter	Anterior commissure Corpus callosum Fornix
41~44		Corticospinal tracts	Corticospinal tract	Neocerebellar white matter	Optic radiation Corona radiata

메 이는蒼白하고空泡性이며微細한染色質을 가지며 뚜렷한核小體를 가진다. 이러한形態學的特徵을 가지는多數의細胞가白質에, 특히髓鞘形成의前段階로 나타남을 알 수 있다.

이러한膠細胞增殖은 모든髓鞘化部位에서例外없이 나타났으며腦와脊髓와의差異는 없었다. 이는 비록Luxol Fast Blue染色에서는陰性으로 나타나지만 그細胞의增殖程度에 따라 곧髓鞘化가 되리라고豫見할 수 있을充分한根據가 되었다. 그 다음段階로Luxol Fast Blue에 짙은靑色을 보이는髓鞘(myelin)가小管(tubule)과 같이 나타나는때 그小管의外形은一定하지 않고 몇개씩集團의으로 나타나게 된다. 이렇게 되면 나타났던膠細胞 즉髓鞘化膠細胞症(myelination gliosis)은漸次 그數가減少되는 한편 이때부터成人에서 보는 것과 같은神經膠細胞의形態를 가지는細胞로變形됨을 알 수 있다.

2. 在胎期間에 따른部位別髓鞘化(Table 2)

가. 12~15週의 期間 :

이 는胎兒의 體長이 6.5~7.9cm(CR), 體重이 14~

40gm, 그리고腦重量이 5~10gm이 되는時期이다. 이 期間에 屬한 例들은肉眼的 및顯微鏡의으로髓鞘를 전혀認知할 수 없었으며 다만末梢神經系에 該當하는脊髓의 腹前部 및 背後部神經根纖維, 그리고腦神經 특히第3腦神經의一部纖維가 약간의髓鞘染色을 보였을 뿐이었다. 脊髓의 腹部 및 脊部神經纖維중 2例에서는腹部것에서만髓鞘가觀察되었다. 腦 및 脊髓自體는部位에 따라 약간의膠細胞增殖이 있을 뿐髓鞘化의證據를 찾아 볼 수 없었다.

나. 16~20週의 期間 :

이 는胎兒의 體長이 11.4~18cm(CR), 體重이 85~350gm 그리고腦重量이 42~50gm이 되는時期이다. 이時期에는 처음으로中樞神經系自體내에髓鞘가形成될 뿐 아니라比較的의 여러部位에同時에 나타나고 있음을 알 수 있었다. 즉脊髓에서는後柱(posterior column)를形成하는Fasciculus gracilis와Fasciculus cuneatus, 그리고Fasciculus proprius에髓鞘가 나타나며 소수의例에서는髓鞘가 보이지 않아도 分명한髓鞘膠細胞增殖(myelination gliosis)이 해당部位에 나

타남을 알 수 있었다. 腦幹에서는 Medial longitudinal fasciculus(MLF)와 더불어 Internal arcuate fiber(IAF)가 나타나고 Nucleus cuneatus 및 Nucleus gracilis까지의 fiber tract와 被膜纖維(capsule fiber)들의 髓鞘화를 볼 수 있었다. 한편 腦幹과 小腦를 連結하는 juxtarestiform body와 小腦의 juxtaventricular segment에 약간의 髓鞘가 나타나기 始作한다. 이 期間中 大腦에는 전혀 髓鞘화의 證據를 찾을 수 없었다.

다. 21~25週의 期間 :

이는 胎兒의 體長이 CR로 17~22cm, 體重이 約 890 gm 程度, 그리고 腦重量이 107gm에 該當하는 時期이다. 大腦는 腦回轉과 腦溝가 分明히 나타난다. 髓鞘化는 lateral spinothalamic tract가 脊髓에서 나타나며 腦幹에서는 medial lemniscus(ML) 및 lateral lemniscus(LL), trapezoid body 및 dorsal spinocerebellar tract가 나타난다. 小腦에서도 anterior 및 posterior spinocerebellar tracts와 더불어 flocculus 및 nodulus의 白質 그리고 上蟲部(superior vermis)의 一部 白質에서도 髓鞘가 觀察된다. 한편 大腦에서는 처음으로 ansa lenticularis와 fasciculus lenticularis가 나타난다.

라. 26~30週의 期間 :

이는 胎兒의 體長이 CR로 22~27cm, 體重이 1,100 gm 程度, 그리고 腦重量이 107gm 程度에 該當하는 時期이다. 大部分의 一次腦溝가 形成되며 小腦의 蟲(vermis)部位에도 溝가 나타나게 된다. 脊髓에는 처음으로 corticospinal tract의 髓鞘化가 나타나는데 ventral corticospinal tract가 나타난다. 그리고 이는 頸部 脊髓에서 처음 認知된다. 腦幹에서는 superior 및 inferior cerebellar peduncles가 髓鞘化되며 赤核(red nucleus)의 被膜에서 髓鞘가 出現한다. 小腦에도 superior cerebellar peduncle의 連結部 olivocerebellar tract 및 dentate nucleus의 門部에 髓鞘가 나타난다. 大腦에서는 internal capsule의 posterior limb과 subthalamic nucleus의 被膜에서 나타난다.

마. 31~35週의 期間 :

이는 胎兒의 體長이 27~31cm (CR), 體重이 平均 1,740gm, 그리고 腦重量이 240gm程度에 該當하는 時期이다. 脊髓에서는 spinothalamic tract가 髓鞘化되고 腦幹에서는 corticospinal tract와 middle cerebellar peduncle이 髓鞘化된다. 小腦에서는 半珠의 白質에 약간의 髓鞘化가 始作되며 大腦에서는 前部の optic radiation, internal capsule의 anterior limb이 髓鞘化되기 始作하며 thalamus 및 cingulum에도 髓鞘화된 纖維가 나타난다.

바. 36~40週의 期間 :

이는 胎兒가 그 體長이 34~38cm (CR), 體重의 平均이 2,210gm, 그리고 腦重量의 平均이 308gm程度에 該當하는 時期로서 外見上 大部分의 一次 및 二次 腦溝 및 廻轉의 發達이 된다. 小腦半珠에도 小腦溝가 顯著하다. 髓鞘化는 脊髓의 거의 모든 上行性知覺系(ascending sensory pathway)에서 나타날 뿐 아니라 corticospinal tract 특히 lateral corticospinal tract가 腰髓 및 그 下部를 除外하고는 髓鞘化된다. 腦幹의 cerebral peduncle의 中央 1/3이 髓鞘化된다. 小腦는 그 程度만 強할 뿐 같고, 大腦에서는 anterior commissure, corpus callosum 및 fornix에서 나타난다.

나. 41~44週의 期間 :

이는 過熟兒로서 體長이 37~40cm(CR), 體重이 平均 3,100gm, 그리고 腦重量이 365gm에 該當하는 時期이다. 髓鞘化는 이미 始作된 系統이 좀더 強하게 되는 外에 小腦 및 大腦의 白質에 部位에 따라 나타나는데 특히 大腦의 경우는 central sulcus 밑의 corona radiata, 腦幹의 경우는 cerebral peduncle의 前部등에 나타나게 된다.

## 考 察

中樞神經系의 髓鞘化는 비록 그것이 腦 및 脊髓의 肉眼的 形態의 變化와는 直接 關聯되어 있지는 않다 하더라도 神經系의 機能單位인 神經元(neuron)의 構成에는 대단히 重要的 役割을 한다. 즉 神經元의 效率의 活動을 爲하여 軸索(axon)은 髓鞘로 被覆됨으로써 刺戟의 傳達이 迅速하고 또 正確하게 된다고 생각되고 있다. 그러나 모든 纖維가 髓鞘를 가지는 것은 아니고 軸索이 소위 決定的 直徑(critical diameter)인  $2\mu$ 以上에 達하면 髓鞘化가 된다(Davison & Peters, 1970). 즉 刺戟傳達 거리가 크게 되면 이것의 원만한 傳達을 爲하여 髓鞘가 必要하다고 할 수 있다. 髓鞘化는 傳導速度(conduction velocity)를 增加시킬 뿐 아니라 傳導의 效率性(efficiency)을 높임으로써 "super highway"를 만드는 意味를 갖게 된다(Bunge, 1968).

髓鞘化는 發生學的으로 보아 神經元 構成의 最後 段階이기 때문에 神經細胞의 增殖, 移住 및 成熟의 段階를 거쳐 徐徐히 進行된다. 따라서 소위 어떤 系統(system)에 屬하는 纖維路(fiber tract)는 모두 髓鞘化가 必要하게 되며 髓鞘化의 完成時期가 끝 그 系統의 機能遂行의 準備完了라고 할 수 있다.

髓鞘의 形成過程은 構成物質의 單純한 蓄積이나 沈

着이 아니라 髓鞘形成細胞에 依한 細胞質 成分 내지 細胞膜自體의 反復性 被覆에 依한 것이기 때문에 顯微鏡的으로 처음 認定되는 髓鞘化에 앞서서 그 部位에 或種의 細胞 내지 細胞產物의 增加가 있으리라는 것은 豫見될 수 있는 일이라고 하겠다. 이중 細胞成分의 增加를 髓鞘化 膠細胞症(myelination gliosis) (Roback & Scherer, 1935)이라 하며 기타 化學物質의 沈着도 알려져 各種 lipid 蓄積 및 酵素活性(Mickel & Gilles, 1970)도 보고된 바 있다.

本觀察에서 나타난 膠細胞增殖은 따라서 Roback & Scherer가 처음 記述한 生理的 現象으로서의 增殖이고 病的인 것이 아닐뿐 아니라 髓鞘化의 重要한 先行 過程이라고 할 수 있다. 다만 先行한다는 記述은 縱的 觀察에서만 可能한 것이기 때문에 本研究에 使用된 材料를 土臺로 確定하기는 困難하다 하겠으나 1) 膠細胞가 活動的으로 增殖할 때는 髓鞘은 觀察되지 않는다는 것. 2) 이러한 現象이 髓鞘化와 部位에 있어서 符合한다는 것. 3) 髓鞘가 나타나면서 그 增殖이 弱화되면서 膠細胞로서의 分化가 된다는 점등으로 보아 이것이 前段階라 할 수 있는 根據로 삼을 수 있겠다.

한편 以上の 膠細胞 增殖과 더불어 本觀察에서 나타난 Luxol Fast Blue에 미만성으로 弱한 靑色을 띄는 現象은 어떻게 解釋될 수 있을지 모르겠으나 Luxol Fast Blue가 phospholipid를 染色한다는 점으로 볼때 아마도 해당부위에 脂質 物質이 增加하는 것에 基因한다고 이라고 思料된다. 髓鞘化 조금전에 Sudan 好性 物質의 局所的 增加가 있음은 報告된 바 있다(Larroche & Amakawa, 1973; Chi et al., 1976).

髓鞘化의 時間表(schedule)를 처음 만든 사람은 Flechsig(1876)이며 그 후 Rorke & Riggs(1969)등이 近來에 와서 이에 關한 觀察을 하였으며 Yakovlev와 Lecours(1967), 그리고 最近 Gilles(1975)등의 研究도 있다. 이들은 모두 사람의 未熟兒를 土臺로 하였으며 胎兒만을 土臺로 한 觀察은 別로 없어 參照하기가 어렵다. 出生前의 胎兒의 神經系에서 일어나는 一連의 分化過程은 胎兒 및 新生兒의 神經機能을 理解하는데 重要한 根據가 되고 있으며 特히 髓鞘化는 機能과의 直接的인 相關때문에 더욱 重要한 意味를 갖는다.

本觀察에서 나타난 바와 같이 發生中의 胎兒에서 中樞神經系보다는 末梢神經系가 더 먼저 髓鞘化되며, 또 비록 수는 적어도 腹部 즉 運動神經根이 背部 즉 知覺神經根보다 먼저 髓鞘化된다는 事實도 興味있는 것이 라 思料되었다. 한편 中樞神經系에서 가장 먼저 髓鞘化되는 것은 後柱(posterior column)를 構成하는 trac-

tus gracilis와 tractus cuneatus인데 이는 모두 固有體位感覺系(proprioceptive system)에 屬한다. 즉 位置에 對한 感覺을 維持하기 爲한 것인데 이는 胎兒가 母體의 子宮內의 羊水에 떠다니면서도 自體의 位置를 어느 程度 認知하게 하는 機能을 한다고도 할 수 있다.

運動系統에서는 가장 中樞的이면서도 原始的이라고 할 수 있는 corticospinal tract가 胎生 25週에서 始作되는데 이는 그 나타나는 部位가 脊髓와 internal capsule에서 거의 同時에 始作하여 各已 craniocaudal 方向으로 進行된다. 한편 觸覺이나 疼痛의 傳達路는 滿朔에 가까워지면서 徐徐히 進行되는 것으로 보아 胎內에서의 直接的 必要性的의 결여와도 聯關될 수 있으리라 생각된다. 그리고 이러한 感覺系의 纖維系統(fiber-system)이 脊髓에서 始作하여 차차 上行하여 腦幹位로 進行된다는 사실은 細胞의 perikaryon이 있는 位置에서 細胞突起의 進行方向과 一致한다는 點에서 마치 Waller 變性を 聯想케 하며 特히 運動系統은 下行한다는 사실과 더불어 興味있는 점이라고 생각되었다. 일단 軸索이 形成된 後라야 髓鞘化가 되는 것이며 또 이 軸索은 細胞體(perikaryon)로 부터 突起로 자라나 가기 때문에 一定한 成熟에 이른 軸索이라야 髓鞘化되기 始作한다는 觀點에서 보면 먼저 만들어진 軸索이 먼저 髓鞘化되고, 따라서 그 成長方向에 따라 craniocaudal 혹은 caudocranial 方向으로 進行될은 理解할 수 있으나 이것이 皮質下白質에서 먼저 보이지 않고 internal capsule에서 먼저 나타난다는 點, 그리고 腦幹에 나타나기 前에 脊髓의 頸部에 먼저 나타난다는 點은 尙사리 說明되지 않는다고 하겠다. 前者의 경우 다른 異種 纖維와 混在함으로써 잘 보이지 않았을 可能性이 있으며 後者의 경우도 ventral 및 lateral corticospinal tract로 分離되기 때문에 더욱 두드러져 보였을 可能性이 있다고 생각된다.

本檢索에 나타난 바 lateral lemniscus와 inferior colliculus등의 tegmental acoustic system이 visual system 보다 먼저 髓鞘化되는 것은 이미 Yakovlev등(1967)에 依하여 記述되었으며 그에 依하면 生後의 geniculo-temporal acoustic radiation은 늦게도 천천히 髓鞘化되는데 反하여 visual system은 늦게 始作하지만 比較的 짧은 期間內에 髓鞘化가 完成된다고 하였다. 이것을 合目的으로 說明하여 Yakovlev는 視覺에 對한 必要성은 出生前까지는 없으나 소리에 對한 適應의 必要성은 母體內에서도 오래前부터 있기 때문이라고 하였다. 사람에게 있어서 밖의 소리가 言語의 發達에 대단히 重要한 影響을 주고 있음은 周知의 事實이며 따

라서 이러한 系統에서 髓鞘化가 먼저 始作된다고는 事實은 理解될 수 있을 것 같다.

### 結 論

123例의 韓國人 胎兒의 腦 및 脊髓를 對象으로 在胎期間에 따른 髓鞘化過程을 觀察하여 다음과 같은 結果를 얻었다.

1. 髓鞘化는 成長中의 胎兒에 있어서 在胎期間에 따른 比較的 一定한 趨勢를 가지며 顯微鏡的으로 認知되는 몇개의 髓鞘 小管으로 始作하여 段階的으로 進行되며 그 以後에 肉眼的으로 認知 可能케 된다.

2. 髓鞘가 形成되기 前段階로 그 部位에 特殊한 膠細胞가 增殖되며 이 細胞가 漸次 줄어들면서 髓鞘化가 始作된다.

3. 胎兒 中樞神經系에 있어서의 髓鞘化 過程은 그 始作時期로 볼때 腦神經 및 脊髓에서의 神經纖維가 가장 먼저이고 그 다음 平衡感覺과 關聯있는 上行知覺系統(ascending sensory system), 그리고 腦幹에서의 statoacoustic system의 順序로 進行되고 下行運動系統(descending motor system)은 滿期에 가까워야 髓鞘化가 되었다.

4. 出生時까지도 大部分의 大腦 및 小腦의 白質과 其他系統에는 髓鞘化가 거의 되어 있지 않으며 이미 始作된 곳도 그 程度가 成人에 比하여 弱하였다.

### —ABSTRACT—

#### Myelination Cycle of the Developing Human Brains

Mina Lee, Je G. Chi, and Kwang Wook Ko

*Departments of Pediatrics and Pathology, College of Medicine, Seoul National University*

It is often desirable to know the maturity of the fetal brains of a wide variety of gestational ages. Although myelination is known as an important process of regional maturation of the nervous system, it is still not clear whether myelination cycle is stereotypic enough to be a parameter of maturation in the fetal brains.

We have studied a total of 123 brains and spinal cords of the Korean fetuses of gestational ages ranging from 12 to 44 weeks. These fetuses were products

of artificial abortion. The brains and spinal cords were removed as soon as possible after delivery, and were fixed in 10% formalin. Representative blocks were taken from standardized portions of the nervous system. Through routine histological process slides were made and stained with hematoxylin-eosin and Luxol-Fast-Blue for general morphology and myelin, respectively.

Tables were made to list myelination process of all the major fiber-systems by different gestational periods. The listing of a fiber-system was based on microscopically demonstrated myelin tubules in certain area in more than half of the cases.

Following conclusions were made.

1. The pattern of myelination in the developing central nervous system at various gestational periods is not strictly stereotyped. However, there is a definite trend of an orderly process in which functionally allied systems were synchronized in an orderly sequence.

2. As gestation progresses, increasing number of cells with large pale vesicular nuclei appeared in the area to be myelinated, prior to actual deposit of the material (myelin) stainable with Luxol Fast Blue. These myelination glial cells decreased gradually in number as myelination process advanced.

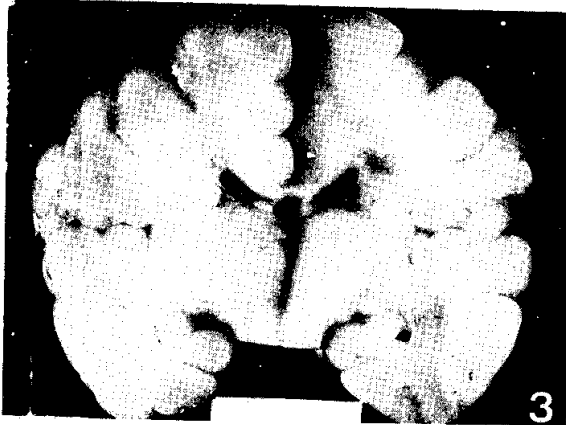
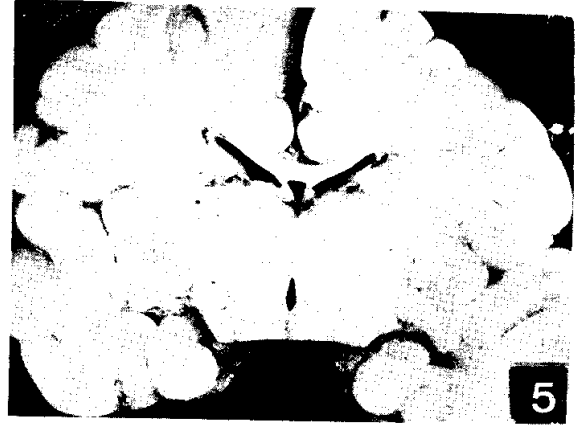
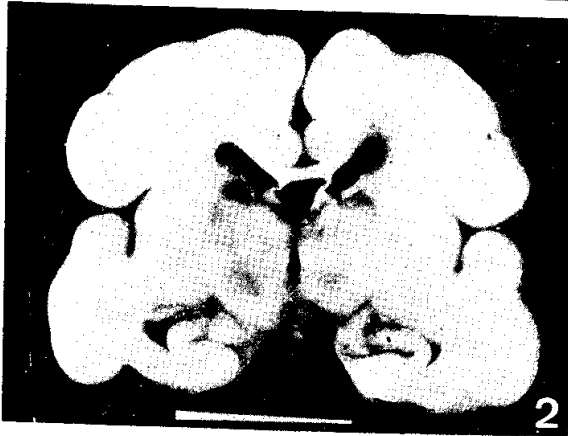
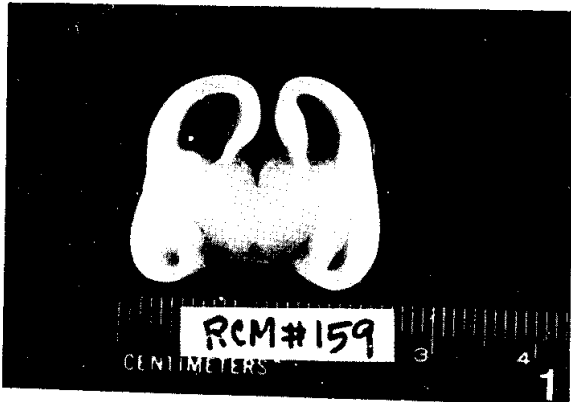
3. The myelination started in the anterior and posterior nerve roots of the spinal cords at 12 to 15 weeks gestational period. The fiber-system mediating the general proprioceptive experience myelinates early and rapidly at 16 to 20 weeks gestational period, followed by the fiber-system mediating vestibular and acoustic modalities in the brain stem. The exteroceptive(tactile and pain) somatic fiber-system myelinates later and slowly. These sensory pathways showed ascending(cephalad) progression of myelination. The corticospinal tract myelination then rapidly becomes apparent in a caudal direction through the brain stem and spinal cord.

4. Stainable myelin was rarely seen in the medullary substance of the cerebral hemisphere except along the course of fiber tract of the internal capsule and optic radiation even in full term fetuses.

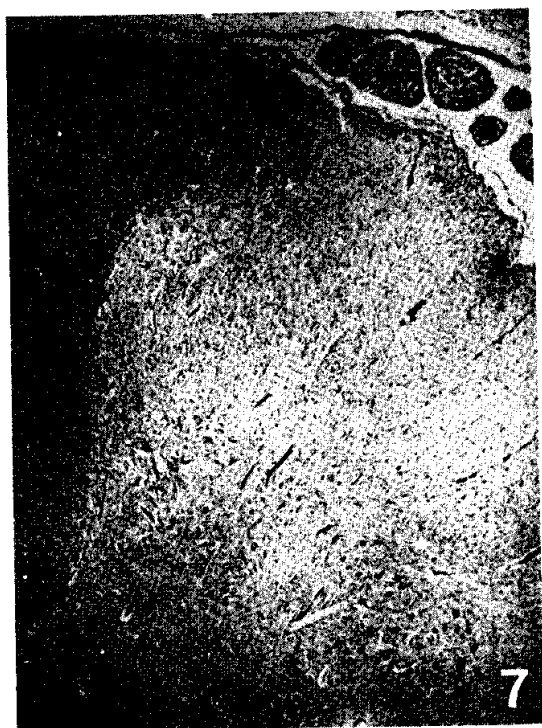
## REFERENCES

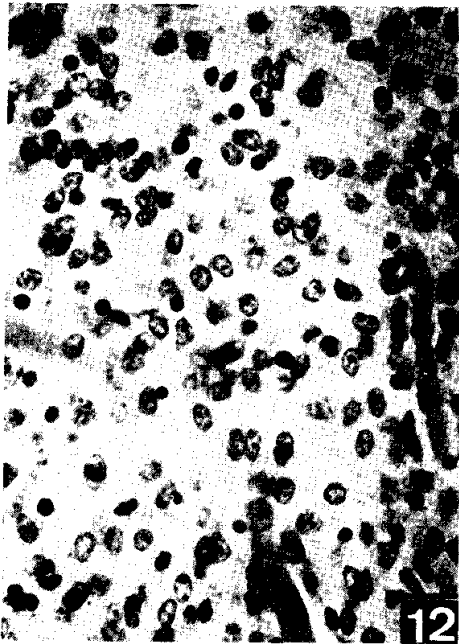
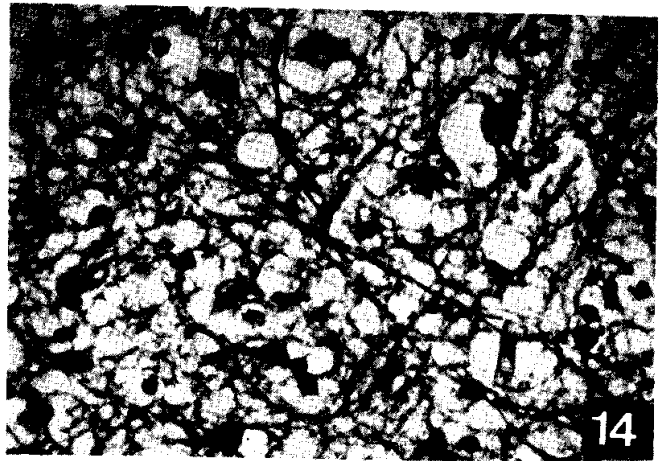
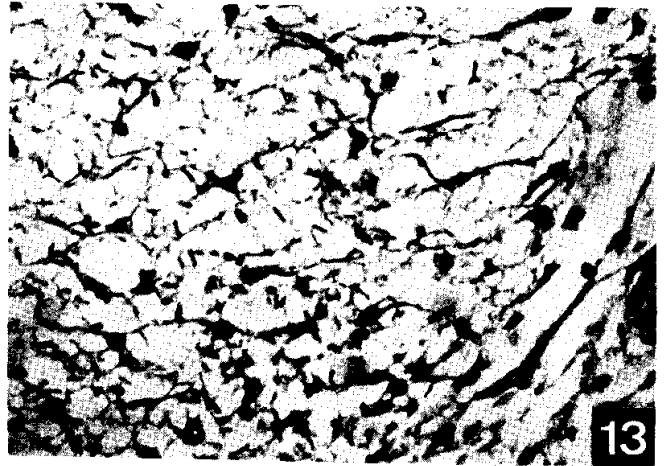
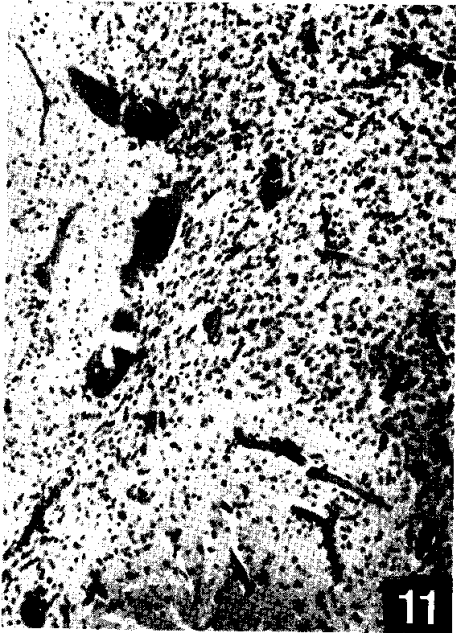
- Blunt, M.J., Baldwin, F., Wendell-Smith, C.P.: *Gliogenesis and myelination in kitten optic nerve*. *Z. Zellforsch* 124:293-310, 1972.
- Bunge, R.P.: *Glial cells and the central myelin sheath*. *Physiology Review* 48:197-251, 1968.
- Chi, J.G., Gilles, F.H., Kerr, C., Hare, C.: *Sudophilic material in the developing nervous system*. *J. Neuropath Exp. Neurol* 35:119-120, 1976.
- Davison, A.N., Peters, A.: *Myelination*. Charles C. Thomas, Springfield, Ill 1970, pp.3-79.
- Flechsig, P.: *Die Leitungsbahnen im Gehirn und Ruckmark des Menschen*. Leipzig, Engelmann, 1876.
- Friede, R.L.: *The distribution of DPN-diaphorase in human white matter; with some notes on myelination*. *J. Neurochem*, 8:17, 1961.
- Friede, R.L.: *Developmental neuropathology*. Springer-Verlag, New York 1975.
- Fulcrand, J., Marty, R.: *Maturation postnatale due tractus optique chez le Rat: Identification et Quantification de la Neuroglie sue Radio-Autographies*. *Exp. Brain Research*, 16:466, 1973.
- Gilles, F.H.: *Myelination in the neonatal brain*. *Human Path.*, 7:244-248, 1976.
- Huttenlocher, P.R.: *Myelination and the development of function in immature pyramidal tract*. *Expt. Neurol*, 30:190, 1970.
- Larroche, J.C., Amakawa, H.: *Glia of Myelination and Fat Deposit during Early Myelogenesis*. *Biol. Neonate*, 22:421-435, 1973.
- Lee, M.B.: *Studies on Weekly Development of Korean Fetus*. *Korean J. Anat.*, 8:73-110, 1975.
- Matthews, M.A., Duncan, D.: *A quantitative study of morphological changes accompanying the initiation and progress of myelin production in the dorsal funiculus of the rat spinal cord*. *J. Comp. Neurol*, 142:1-22, 1971.
- Mickel, H.S., Gilles, F.H.: *Changes in Glial Cells during Human Telencephalic Myelinogenesis*. *Brain* 93:337-346, 1970.
- Roback, H.N., Scherer, H.J.: *Ueber die feinere Morphologie des fruehkindlichen Gehirn unter besonderer Beruecksichtigung der Gliaentwicklung*. *Virhows Arch. Path. Anat.*, 294:365-431, 1935.
- Rorke, L.B., Riggs, M.E.: *Myelination of the Brain in the Newborn*. J.B. Lippincott Co. Philadelphia, 1969.
- Yakovlev, P.I., Lecours, A-R: *The Myelogenetic cycles of regional maturation of the brain*. in Minkowski A. ed., *Regional Development of the Brain in the Brain in Early Life*. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1967, pp.3-70.

(Legends for Figures are in page 278)









### LEGENDS FOR FIGURES

- Fig. 1.** Coronal section through posterior thalamus in a 10 weeks fetus. The brain surface is flat and the cerebral mantle is thin. No evidence of myelination is present.
- Fig. 2.** Twenty weeks fetus brain showing few gyral development. However, no distinction between gray and white matter is present. No gross evidence of myelination is present.
- Fig. 3.** Twenty four weeks fetus brain showing whitish linear band in the region of ansa lenticularis and fasciculus lenticularis.
- Fig. 4.** Thirty weeks fetus brain showing myelinated tracts in capsule of subthalamic nucleus, optic tract as well as ansa lenticularis.
- Fig. 5.** Thirty nine weeks fetus brain, showing a definite whitish band along the posterior limb of internal capsule.
- Fig. 6.** Fourty four weeks fetus brain, showing myelinated tracts in internal capsule and corresponding cerebral white matter, optic radiation (Meyer's loop), cerebral peduncle and dentato-rubro-thalamic tracts. Temporal white matter is still not myelinated.
- Fig. 7.** Low power microscopic view of the spinal cord of 51 weeks fetus, showing a dense myelination gliosis of the posterior column. H&E×100.
- Fig. 8.** Spinal cord at 42 weeks fetus, showing fairly dense myelination except for lateral corticospinal tract which appears as whitish (unstained) patch. LFB×40.
- Fig. 9.** Pyramis and inferior olive showing myelinated fibers of olivo-cerebellar tract and still unmyelinated pyramis. LFB×40.
- Fig. 10.** Horizontal section through the upper midbrain in a 42 weeks fetus. Middle third of the cerebral peduncle, medial and lateral lemnisci, superior cerebellar peduncle, and medial longitudinal fasciculus are well myelinated
- Fig. 11.** Myelination gliosis seen at the hilus of dentate nucleus of the cerebellum. H&E×100
- Fig. 12.** Higher magnification of Fig. 11, showing nuclear characteristics of these glial cells. H&E×250.
- Fig. 13.** Early myelin deposit, appearing as thin thread-like blue discoloration. LFB×100.
- Fig. 14.** Definite myelin tubule formation is seen, running in different directions LFB×360.
- Fig. 15.** Myelination is advanced showing intense staining along the fiber tracts. LFB×40.