

韓國人 胎兒 小腦의 形態學的 發育에 關한 研究

Studies on Morphological Development of the Human Fetal Cerebellum

서울大學校 醫科大學 小兒科學教室* 및 病理學教室**

黃 龍 昇* · 池 堤 根** · 高 光 昱*

緒 論

中樞神經系의 發達過程에 對한 研究는 解剖學的, 組織學的 所見과 神經學的 發達의 聯關係를 推移 觀察할 수 있다는 事實과 胎齡에 따라서 各段階別 中樞神經系의 正常的 發達 樣相을 決定함으로써 特히 異常 發達이나 기형적 發達에 對한 基準指標로 삼을 수 있다 는 事實에서 그 意義가 있다.

또한 胎兒 및 小兒의 中樞神經系의 發達過程은 些少한 物理的 化學的 혹은 生理的 刺激에도 影響을 받을 수 있고 이로 因하여 生後의 機能이나 知的能力에 持續的인 深刻한 障碍가 招來될 可能性이 있음은 疑心할 바가 없다.

中樞神經系의 發育은 다른 臓器의 것에서와 같이 胎兒 및 小兒의 成長期間에 比例的인 것이 아니고 特定한 時期에 急速한 發育을 보인 후 그 후에는 緩慢한 成長을 보이며 이 急成長의 時期가 外的 혹은 內的 要因에 가장 影響받기 쉬운 時期이기에 이 때의 障碍로 말미암아 腦의 正常 發育 機會를 잃으면 回復할 수 없는 狀態가 된다(Dobbing과 Sand, 1973; Dobbing, 1974) 點에서 더욱 重要하다.

그리나 이 中樞神經系의 急成長의 時期는 動物에 따라 差異가 있어 소, 犬, 양 혹은 guinea pig는 大部分 胎兒期에 中樞神經系의 急成長이 일어나서 神經學의 으로 매우 發達된 狀態로 태어나게 되지만, 猪, 생쥐, 토끼는 神經學의 으로 未熟한 狀態로 出生하여 中樞神經系의 急成長은 거의 出生後에 일어나게 된다. 그외 鮫지등의 또 다른 動物은 中樞神經系 急成長期의 中間에 태어나므로 胎生期에 進行되던 中樞神經系의 急成長은 出生後에도 어느 정도 期間까지 繼續되고 있다.(Dobbing과 Sand, 1973, Dobbing, 1974) 사람의 경우 腦

의 急成長은 胎生期 中間에서 始作되어 出生後 5個月에는 거의 끝난다고 알려졌으나 最近에는 生後 2年까지도 持續된다고 밝혀졌고(Gadson과 Emery, 1976a), 이 時期가 中樞神經系 發達에서 重要한 時期로써 이 때의 荻養失調 등의 障害 要因이 出生後 腦機能 障害의 重要한 原因이 된다고 類推할 수 있다(Gadson과 Emery, 1976b; Bedi 등, 1980; Bijlani 등, 1980).

中樞神經系의 成長을 簡略하게 살펴보면 第1圖와 같고 急成長期에는 이미 神經芽細胞의 增殖이 끝난 段階로서 成人과 같은 數의 神經細胞를 갖게 된다고 알려져 있으나 이 急成長의 樣相은 中樞神經系의 部位에 따라 差異가 있다.(Dobbing과 Sand, 1973; Dobbing, 1974) 特히 小腦은 中樞神經系 中에서도 크기의 增加速度가 相對的으로 빠른 部位이고(Scammon & Dunn, 1924) 또한 細胞 發達에 있어서도 特異한 顆粒細胞(granular cell)가 存在하여, 急成長期前에 成人的 神經細胞 數에 到達한다는 一般 原則에서 벗어나서 急成長期가 始作된 後에도 顆粒細胞는 分裂 增殖하게 된다(Dobbing과 Sand, 1973; Gadson과 Emery, 1976a). 또한 中樞神經系 發達의 組織學的 特徵인 神經細胞의 移住에 있어서도 그 樣相이 大腦와 달라서 小腦에서는 神經細胞가 胚基質(germinal matrix)에서 外側으로 移動하여 皮質의 바깥쪽에 外顆粒層을 形成한 後 다시 分裂 增殖하여 內側으로 移動해 들어오면서 內顆粒層과 Purkinje 細胞層을 形成하게 된다(Uzman, 1960; Berry 등, 1964; Rakic과 Sidman, 1970; Rakic, 1971; Sidman과 Rakic, 1973; Sidman과 Rakic, 1982).

이러한 中樞神經系의 發達中에서도 小腦의 發達에 對한 研究는 人外 動物을 對象으로 한 比較解剖學的研究 業績은 상당히 있고(Larsell, 1934; Larsell, 1937; Larsell, 1947; Braitenberg, 1958; Uzman, 1960; Mares과 Lodin, 1970; Mares 등, 1970; Altman, 1972a; Rakic과 Sidman, 1973a, b, c; Bergman 등, 1980; Gould과 Rakic, 1981), 最近에는 組織培養

* 접수일자 : 1984. 3. 20.

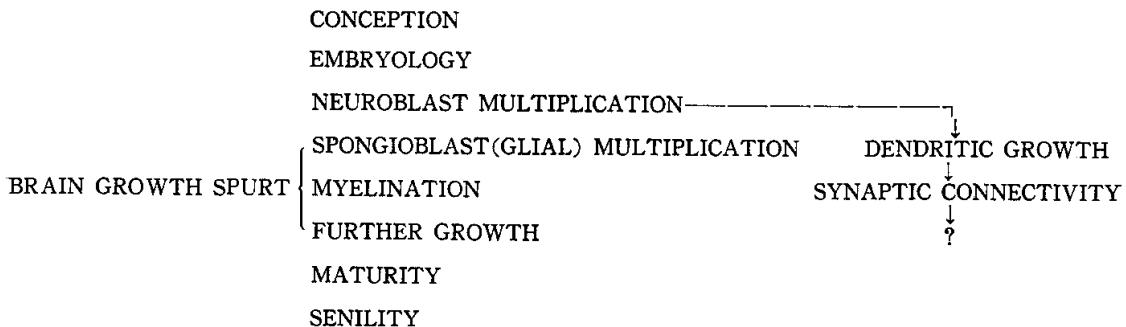


Fig. 1. A greatly simplified scheme to describe the common mammalian pattern of brain growth.
(after Dobbing, 1974)

에 依한 研究와 (Markesberry와 Lapham, 1974, Hauw Escourrolle, 1975; Kim, 1976) 電子顯微鏡과 오토라디오그라피를 利用한 小腦 發達에 對한 研究가 活發하며 (Fujita, 1967; Mares 등, 1970a, b; Altman, 1972a, b; Das 등, 1974; Zecevic과 Rakic, 1976; Cohn 등, 1978; Bernhardt와 Matus, 1982) 人類小腦의 發達에 關한 研究 業績도 散見된다 (Friede, 1973; Gadson, 1976; Zagon 등, 1977; Choi와 Laphams 1980).

國內에서는 韓國人 胎兒의 小腦發育에 關한 研究가 朴(1963)에 의하여 一次 行하여졌으나 主로 計測學의 發育樣相에 關한 研究였으며 出生後의 小腦發育에 關한 解剖學의 및 統計學의 研究도 있었다. (方, 1964) 한편 大腦 發育에 對해서는 大腦 發育의 計測統計學的研究(成, 1962) 및 腦溝發生에 關한 研究(李, 1962) 등이 있고 在胎期間을 通한 大腦 側頭葉의 發達에 關한 觀察(Chi와 Kim, 1978), 體鞘化에 關한 研究(李等, 1979)와 腦回形成에 關한 形態學的研究(任等, 1980)가 있을 뿐 在胎期間別로 觀察된 小腦의 形態學의 發育, 特히 組織學의 發達에 對한 研究는 寡聞의 탓인지 없었다. 따라서 사람胎兒를 對象으로 하여 小腦 發達의 特異性을 重點的으로 觀察함으로써 本 觀察이 사람 中樞神經系 發達 全過程의 一部를 補完하고자 함에 本研究의 目的이 있다.

材料 및 方法

本 研究에 使用된 材料는 76例의 韓國人 胎兒의 小腦로써 1982年 8月부터 1983年 3月까지 서울大學校 醫科大學 痘理學校室에 蒐集된 것이고 그 大部分은 人工妊娠中絶術에 依한 것으로 剖檢 結果 胎兒 및 胎盤에 异常 所見이 없는 것을 擇하였다.

胎兒는 分娩되어 蒐集된 후 可能한限 빨리 胎兒로 부터 摘出, 重量을 測定한 後 곧 10% 中性 포르

말린 水溶液에 固定하였다. 한편 在胎期間이 20週 以下인 것에서는 그 腦가 너무 柔軟하여 그 摘出過程에서 損傷을 입기 쉬우므로 미리 大槽 및 硬腦膜下에 同포르말린 水溶液을 注入, 1~2日間 固定後 이를 摘出하였다.

固定된 腦의 小腦脚部에서 小腦를 切斷 分離하고 前後面의 길이, 橫斷面의 幅 및 矢狀面의 높이를 測定한 後 組織學의 發達을 觀察하고자 小腦 蟲部, 半球 前葉 및 後葉의 一定 部位에서 5個의 組織切片을 切取, 이를 通常의 組織標本 製作過程을 거쳐 파라핀의 10 μ 光學顯微鏡標本을 만든 後 hematoxylin-eosin染色을 하였다.

小腦의 蟲部, 半球 前葉 및 後葉의 各 組織標本에서 回頂部, 溝壁部 및 溝底部의 各部의 細胞層數 및 두께를 測定하여 組織學의 分化 樣相을 觀察하였다. 光學顯微鏡 觀察은 細胞의 形態가 分明히 區別되는 倍率下에서 焦點을 固定시켜 標本두께 때문에 上下의 細胞가 重複 計算되지 않도록 한 後 外顆粒層 및 內顆粒層의 細胞層數를 決定하였다. 두께의 測定은 接眼 測微計로 100 μ 의 實測長さ의 比率에 依하여 外顆粒層, 內顆粒層 및 分子層의 두께를 測定하였다. 分斷板(lamina dissicans)이 形成되어 있는 경우에는 그 두께도 測定하였다. Purkinje細胞의 成熟은 Ramón y Cajal(1960)의 見解를 參照, 圓錐形의 細胞로써 好酸性 細胞質을 가진 때를 輕度(+), 그러한 細胞가 2~3列로 되었을 때를 中等度(++)+, 星狀細胞 形態가 거의 갖추어지고 一列로 되었을 때를 高度(+++), 細胞의 크기가 더 커지고 水庖性的 核이 뚜렷해졌을 때를 最高度(++++)로 그 成熟度를 定하였다. Purkinje細胞의 密度는 100 μ 길이의 Purkinje細胞層에 나타나는 Purkinje細胞의 數로 表示하였다.

在胎期間은 胎週齡으로 하였으며 그 基準은 產母의 最終 月經日에서 2週를 빼는 方式을 取하였으나 最終

Table 1. Weights and lengths of fetuses by gestational period.

Gestational period (weeks)	Number of cases	Body weight (gm)	Crown-rump length (cm)	Brain weight (gm)
13~16	3	84~106 (98.7)	9.8~10.5	8.8~19.0 (15.3)
17~20	12	114~270 (197.3)	11.7~16.0	8.7~50.3 (37.6)
21~24	20	320~650 (467.3)	17.0~20.0	49.3~109.0 (78.4)
25~28	19	520~1,270 (871.1)	21.0~24.0	90.3~216.0 (143.6)
29~32	16	700~1,750 (1,254.0)	25.0~28.0	121.0~267.0 (202.5)
33~36	4	1,540~2,100 (1,895.0)	29.0~31.0	234.0~308.0 (273.3)
37~40	2	2,250~3,450 (2,850.0)	33.5~37.0	328.0~354.0 (341.0)

* Numbers in parenthesis represent the mean value.

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 李明馥(1975)의 表에
의하여 韓國人胎兒의 坐高(crown-rump length)를 基
準으로 삼았다.

使用된 胎兒의 數, 體重, 坐高 및 腦重量은 第1表
와 같다.

觀察 結果

1. 小腦 重量

胎齡에 따른 小腦 重量의 變化와 腦重量에 對한 小
腦 重量의 比率(%)은 第2表와 第2圖 및 第3圖와
같다. 胎齡增加에 따라 小腦의 重量은 急히 增加함을
알 수 있고 腦重量에 對한 比率은 第25~28週齡 以後
群부터 그 以前의 것보다 增加하여 第37~40週齡 群에
서 $7.6 \pm 1.9\%$ 에 達한다.

2. 小腦 計測

小腦의 前後面의 길이, 橫斷面의 幅 및 矢狀面의 높
이의 測定值는 第3表 및 第4圖와 같다. 높이에 比하

Table 2. Cerebellar weights and their proportion to
brain weight by gestational period

Gestational period (weeks)	Weight of cerebellum $M \pm \sigma$ (gm)	Weight of brain $M \pm \sigma$ (gm)	Proportion to brain weight $M \pm \sigma$ (%)
13~16	0.9 ± 0.2	15.3 ± 4.6	5.9 ± 0.2
17~20	2.3 ± 0.7	37.6 ± 0.7	6.4 ± 2.0
21~24	4.0 ± 0.9	78.4 ± 18.4	5.1 ± 0.7
25~28	7.1 ± 1.5	143.6 ± 33.2	5.0 ± 0.4
29~32	10.2 ± 2.4	202.5 ± 37.1	5.1 ± 0.8
33~36	14.7 ± 3.4	273.3 ± 26.3	5.4 ± 1.2
37~40	25.6 ± 5.5	341.0 ± 13.0	7.6 ± 1.9

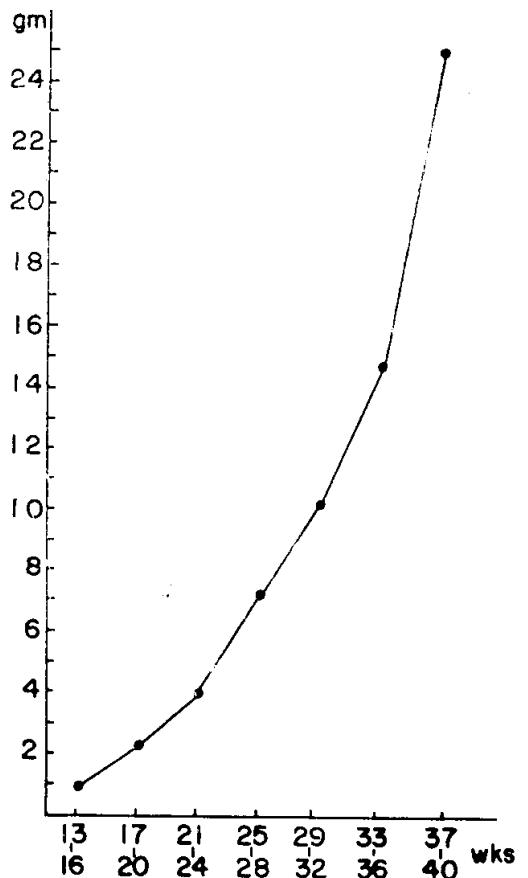


Fig. 2. Weight of cerebellum by gestational period

여 橫斷面의 幅의 增加가 더 急速하여 第37~40週齡群
에서 橫斷面의 길이는 3.30 ± 0.40 cm, 높이는 2.25 ± 0.35 cm까지 達하고 있다.

3. 小腦 外形의 發達

胎齡에 따른 小腦 外形의 發達은 寫眞 附圖에서 보

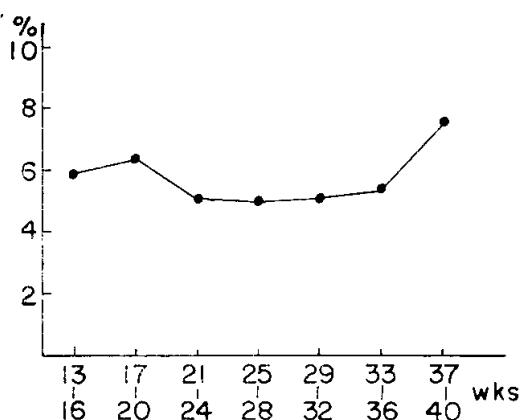


Fig. 3. Proportion of cerebellar weight to brain weight by gestational period.

Table 3. Measurements of cerebellum by gestational period.

Gestational period (weeks)	Anteroposterior diameter M $\pm\sigma$ (cm)	Transverse diameter M $\pm\sigma$ (cm)	Height M $\pm\sigma$ (cm)
13~16	0.85 \pm 0.05	1.55 \pm 0.15	0.60 \pm 0.10
17~20	1.32 \pm 0.41	1.84 \pm 0.30	0.83 \pm 0.12
21~24	1.60 \pm 0.38	2.35 \pm 0.39	1.12 \pm 0.16
25~28	2.00 \pm 0.48	2.94 \pm 0.43	1.56 \pm 0.22
29~32	2.47 \pm 0.53	3.36 \pm 0.63	1.78 \pm 0.21
33~36	2.73 \pm 0.11	4.05 \pm 0.17	2.15 \pm 0.15
37~40	3.30 \pm 0.40	5.00 \pm 0.40	2.25 \pm 0.35

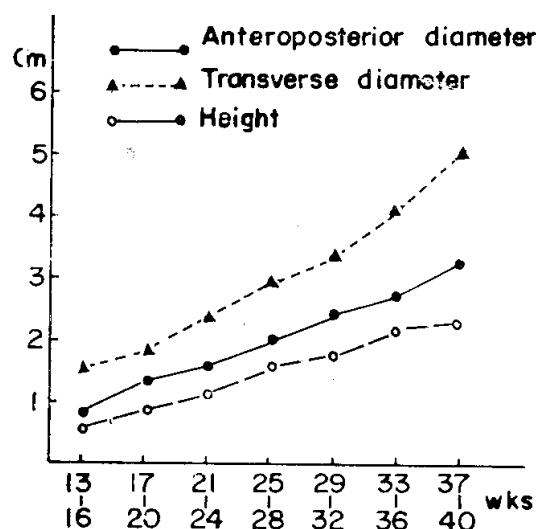


Fig. 4. Measurements of cerebellum by gestational period

는 바와 같다. 胎齡 第13週齡 以後의 全例에서 이미 後外裂(posterolateral fissure)과 一次裂(primary fissure)이 形成되어 있었으며 그後로 急激히 裂과 溝가 發達되며 葉(folia)의 分化를 보였다. 이 葉의 分化는 蟲部의 것에서가 半球前葉 혹은 後葉의 그 것보다 더 일찍進行되어 第20~24週齡群에서는 이미 二次葉까지 分化되었다.

4. 小腦皮質部의 組織學的 發達 所見

胎齡에 따른 小腦皮質部의 組織學的 發達의 全般的所見은 寫眞附圖에서 보는 바와 같다. 胎齡 增加에 따라 三層期, 五層期, 四層期로 되어 감을 알 수 있다

a. 小腦半球前葉

小腦半球前葉의 回頂部에서 胎齡增加에 따른 各層의 發達은 第4表, 溝壁部의 그것은 第5表에서 그리고 溝底部의 것은 第6表과 같다. 胎齡增加에 따른 各層의 發達様相을 觀察하면서 回頂部, 溝壁部 및 溝底部로 區分하여 서로 比較하여 보면 外顆粒層의 細胞層數의 變化 趨移는 第5圖에서 보는 바와 같으며 外顆粒層 두께의 것은 第6圖, 分子層 두께의 것은 第7圖, 內顆粒層의 細胞層數의 것은 第8圖, 그리고 內顆粒層 두께의 것은 第9圖에서 보는 바와 같다.

外顆粒層의 細胞層數 및 두께는 第13~16週齡群의 前葉의 것에서는 腦皮質溝가 形成되기 前이므로 回頂部, 溝壁部 및 溝底部를 區別하여 測定할 수 없었다. 그러나 第21~24週齡 以後群의 것에서는 外顆粒層 細胞層數 및 두께가 增加하는 趨勢를 보이다가 回頂部

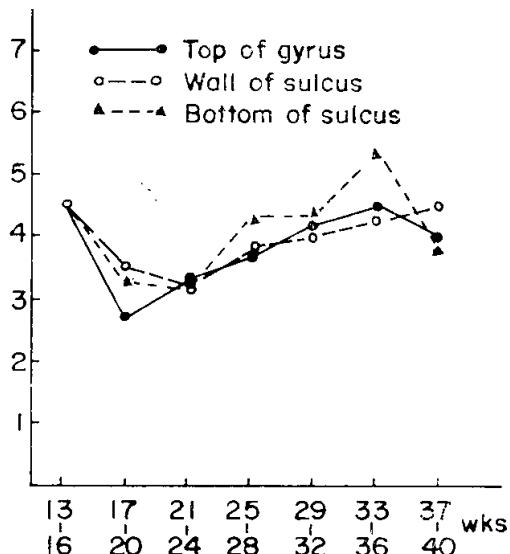


Fig. 5. Number of cell rows of external granular layer in anterior lobe of cerebellar hemisphere by gestational period

Table 4. Histological findings of the fetal cerebellar cortex at the top of gyrus of anterior lobe of hemisphere.

Gestational Period (weeks)	EG layer		Molecular layer Thickness M±σ(μ)	Purkinje cell layer		L.D. Thickness M±σ(μ)	IG layer	
	Cell layer M±σ	Thickness M±σ(μ)		Maturity	Density		Cell layer M±σ	Thickness M±σ(μ)
13~16*	4.5±0.5	26.0±4.0	28.0±6.0	—	—	—	—	—
17~20	2.7±0.5	22.1±5.4	57.1±13.9	—~+	—	—	—	—
21~24	3.3±0.6	23.4±3.6	53.4±17.5	+	1.7	(14.8±5.7)	5.5±3.1	50.7±25.5
25~28	3.7±0.9	25.5±8.2	53.2±16.9	+~#	1.6	15.4±5.9	5.8±3.9	52.3±20.5
29~32	4.2±0.8	27.4±7.0	48.5±8.4	#	1.9	16.2±3.9	6.7±2.9	61.2±30.2
33~36	4.5±0.9	27.8±7.0	67.0±6.6	#	2.0	—	12.5±5.6	175.0±131.9
37~40	4.0±0.0	26.5±1.5	61.0±1.0	#	1.0	—	20.0±0.0	250.0±50.0

* The gestational period between 13~16 weeks represents very early development of anterior lobe of cerebellum without clear distribution of folia. Therefore, the data have different meaning from the rest. It can't be regarded as top of gyrus, wall or bottom of sulcus.

* Numbers in parenthesis represent the mean value and standard deviation of less than one third of cases
* —; not observed

* +, #, ##, ### represent the maturation degree of Purkinje cells, see text

* EG layer; External granular layer

L.D.; Lamina dissecans

IG layer; Internal granular layer

Table 5. Histological findings of the fetal cerebellar cortex at the wall of sulcus of anterior lobe of hemisphere

Gestational Period (weeks)	EG layer		Molecular layer Thickness M±σ(μ)	Purkinje cell layer		L.D. Thickness M±σ(μ)	IG layer	
	Cell layer M±σ	Thickness M±σ(μ)		Maturity	Density		Cell layer M±σ	Thickness M±σ(μ)
13~16*	4.5±0.5	26.0±4.0	28.0±6.0	—	—	—	—	—
17~20	3.5±0.5	31.0±3.0	56.5±11.5	—	—	—	—	—
21~24	3.2±0.5	23.8±4.1	54.7±14.8	+	1.9	(23.1±9.8)	5.4±2.9	54.8±28.4
25~28	3.8±0.9	26.7±7.4	59.2±10.9	+~#	2.6	20.2±7.9	4.8±1.1	47.1±8.6
29~32	4.0±0.5	28.1±5.6	53.3±14.4	#	2.6	13.6±5.8	5.4±1.5	53.1±20.8
33~36	4.3±0.9	27.8±6.9	63.5±21.3	#	2.3	—	10.8±2.6	139.8±22.9
37~40	4.5±0.5	30.0±4.0	61.0±11.0	#	1.8	—	15.0±0.0	162.5±37.5

* See the footnote of Table 4.

Table 6. Histological findings of the fetal cerebellar cortex at the bottom of sulcus of anterior lobe of hemisphere

Gestational Period (weeks)	EG layer		Molecular layer Thickness M±σ(μ)	Purkinje cell layer		L.D. Thickness M±σ(μ)	IG layer	
	Cell layer M±σ	Thickness M±σ(μ)		Maturity	Density		Cell layer M±σ	Thickness M±σ(μ)
13~16*	4.5±0.5	21.0±4.0	28.0±6.0	—	—	—	—	—
17~20	3.3±0.3	31.0±3.0	62.0±6.0	—	—	—	—	—
21~24	3.2±0.3	23.9±3.3	55.4±13.0	+~#	2.8	(22.3±9.0)	4.3±0.6	44.5±10.8
25~28	4.3±1.0	32.9±9.3	51.8±12.4	+~#	2.6	17.5±5.1	4.7±0.9	49.1±11.3
29~32	4.3±0.8	33.8±10.0	51.0±6.6	#~##	2.9	13.9±5.1	5.9±1.5	54.3±12.2
33~36	5.4±0.6	37.5±2.6	50.5±12.6	#~##	2.3	—	9.3±1.3	110.8±35.0
37~40	3.8±0.3	26.5±1.5	53.5±8.5	#	1.0	—	8.5±0.5	86.5±18.5

* See the footnote of Table 4.

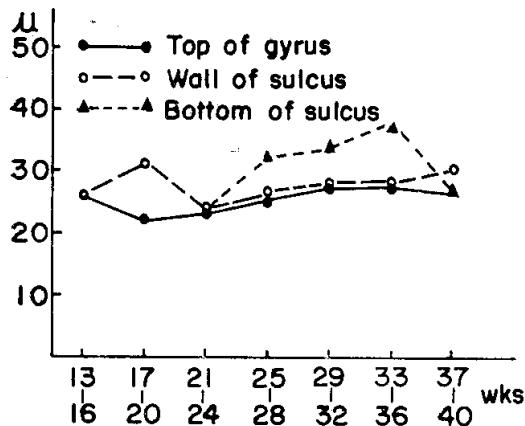


Fig. 6. Thickness of external granular layer in anterior lobe of cerebellar hemisphere by gestational period.

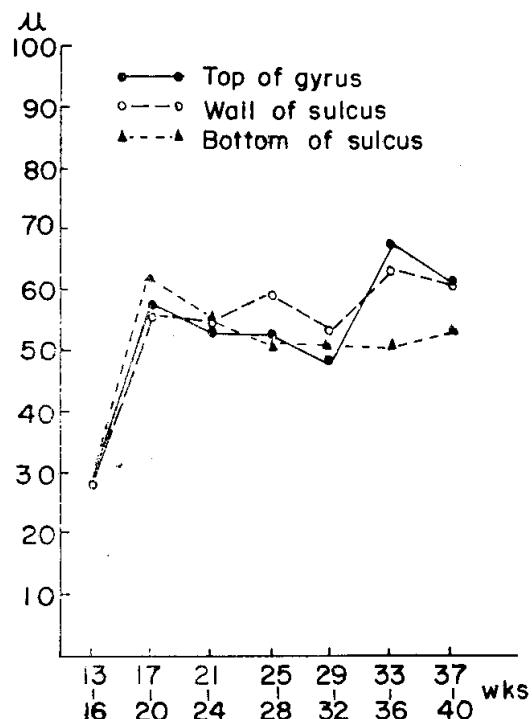


Fig. 7. Thickness of molecular layer in anterior lobe of cerebellar hemisphere by gestational period.

및 溝底部의 그것은 第37~40週齡群의 것에서 減少하는 傾向을 보였다(第5圖, 第6圖).

分子層의 두께는 第13~16週齡群의 것에서는 $28.0 \pm 6.0\mu$ 이었으나 그以後群의 것에서는 $48.5 \sim 67.0\mu$ 範圍에 있었다(第7圖).

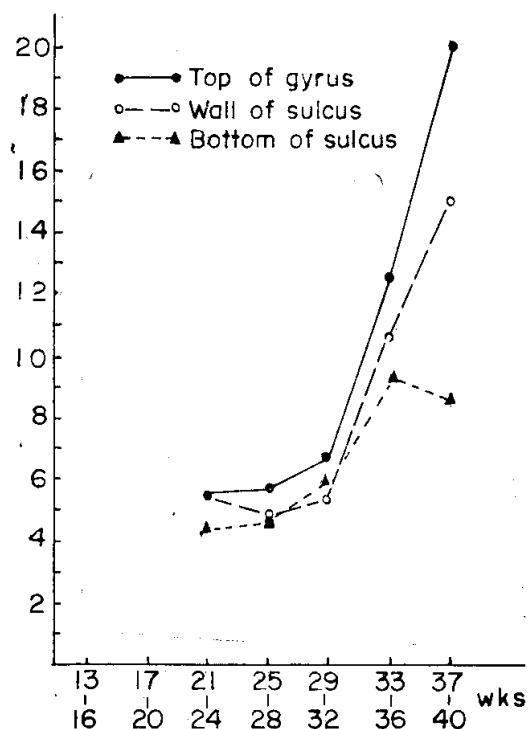


Fig. 8. Number of cell rows of internal granular layer in anterior lobe of cerebellar hemisphere by gestational period.

Purkinje細胞層에서의 細胞發達은 第37~40週齡群의 것에서 最高度(冊)이 있고 그 密度는 100μ 당 1.0~2.9個였으며 第21週齡 以後群의 것에서부터 確實하게 区別되었다. Purkinje細胞密度는 第21~30週齡群의 것에서는 溝底部의 것에서 回頂部의 그것보다 密度가 높았으나 第37~40週齡群의 것에서는 비슷하게 되었다

分斷板(lamina dissecans)은 第21~24週齡群의 것에서는 少數例에서만 識別되었으나 第25~32週齡 사이의 各群의 것에서까지 뚜렷하게 觀察되다가 그 이후群의 것에서는 觀察되지 않았다.

內顆粒層의 細胞層數 및 그 두께는 第13~20週齡 사이의 各群의 것에서는 뚜렷한 層形成이 없었고 第29~32週齡群의 것부터 急增하였으나 溝底部의 것에서는 오히려 葉(folia)의 發達에 따라 細胞層數와 두께가 減少하는 傾向을 보였다. 全般的으로 内顆粒層의 細胞層數 및 두께는 回頂部의 것이 溝底部의 것보다 더 增加되어 있음이 觀察되었다(第8圖, 第9圖).

b. 小腦半球後葉

小腦半球後葉의 回頂部에서 胎齡增加에 따른 各層의 發達은 第7表, 溝壁部의 그것은 第8表, 溝底部의

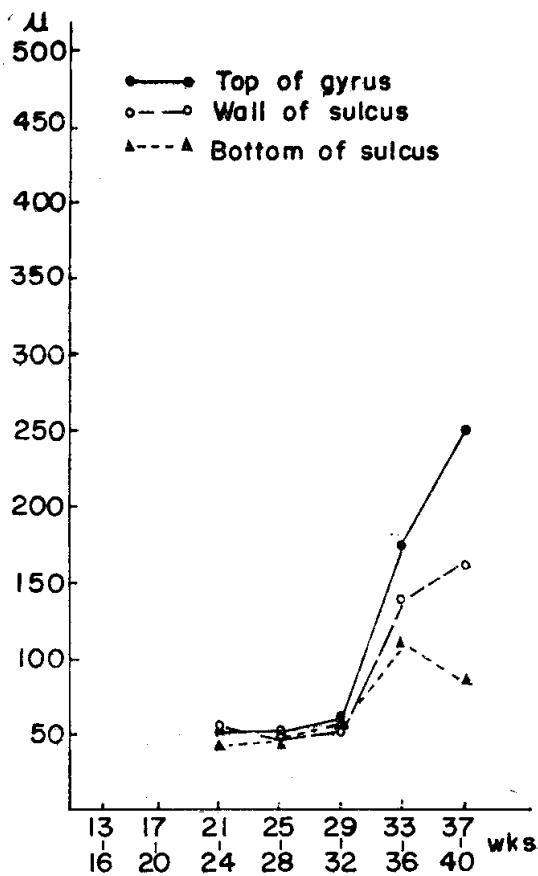


Fig. 9. Thickness of Internal granular layer in anterior lobe of cerebellar hemisphere by gestational period.

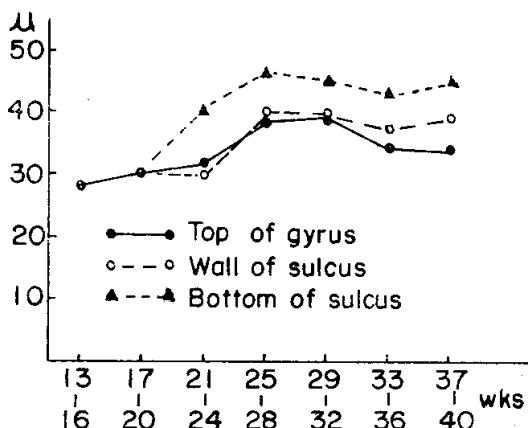


Fig. 11. Thickness of external granular layer in posterior lobe of cerebellar hemisphere by gestational period.

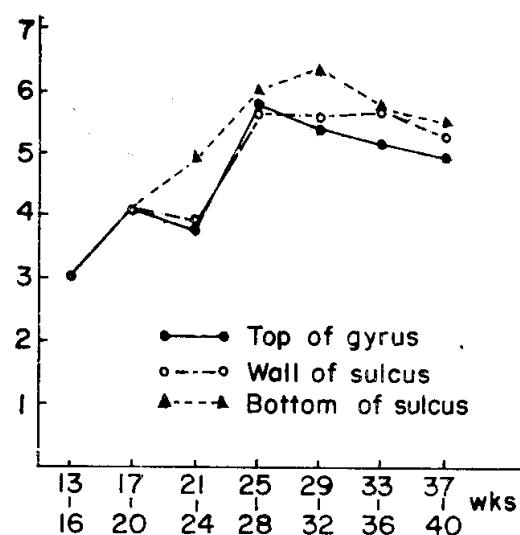


Fig. 10. Number of cell rows of external granular layer in posterior lobe of cerebellar hemisphere by gestational period.

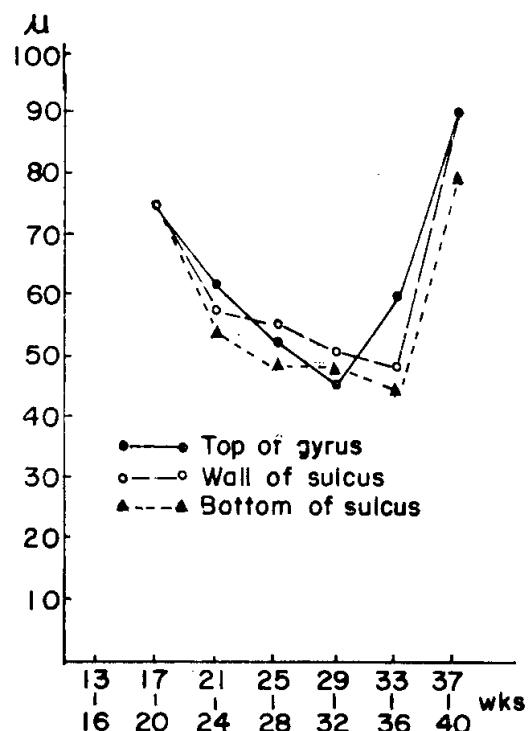


Fig. 12. Thickness of molecular layer in posterior lobe of cerebellar hemisphere by gestational period.

Table 7. Histological findings of the fetal cerebellar cortex at the top of gyrus of posterior lobe of hemisphere.

Gestational Period (weeks)	EG layer		Molecular layer Thickness M±σ(μ)	Purkinje cell layer		L.D. Thickness M±σ(μ)	IG layer	
	Cell layer M±σ	Thickness M±σ(μ)		Maturity	Density		Cell layer M±σ	Thickness M±σ(μ)
13~16*	3.0±0.0	28.0±0.0	—	—	—	—	—	—
17~20*	4.1±1.3	30.4±1.3	74.2±19.2	—	—	—	—	—
21~24	3.8±1.3	31.9±11.6	61.6±15.4	+	1.1	(16.5±5.5)	(11.3±7.4)	(167.9±109.8)
25~28	5.8±1.2	38.8±11.2	52.6±9.1	+~++	1.9	20.6±11.5	6.7±2.9	67.3±39.2
29~32	5.4±1.2	39.1±8.7	45.1±9.1	++	2.2	18.4±6.4	5.1±1.3	46.7±10.8
33~36	5.2±0.5	34.7±7.5	60.0±16.3	##	2.3	—	16.0±5.7	253.3±55.7
37~40	5.0±0.0	34.0±0.0	90.0±0.0	##	1.0	—	20.0±0.0	500.0±0.0

* The gestational period between 13~20 weeks represents early development of posterior lobe of cerebellum without clear distribution of folia. Therefore the data have different meaning from the rest. It can't be regarded as top of gyrus, wall or bottom of sulcus.

* Numbers in parenthesis represent the mean value and standard deviation of less than one third of cases

* —: not observed

* +, ++, ##, ## represent the maturation degree of Purkinje cells, see text

* EG layer; External granular layer

L.D.; Lamina dissecans

IG layer; Internal granular layer

Table 8. Histological findings of the fetal cerebellar cortex at the wall of sulcus of posterior lobe of hemisphere.

Gestational Period (weeks)	EG layer		Molecular layer Thickness M±σ(μ)	Purkinje cell layer		L.D. Thickness M±σ(μ)	IG layer	
	Cell layer M±σ	Thickness M±σ(μ)		Maturity	Density		Cell layer M±σ	Thickness M±σ(μ)
13~16*	3.0±0.0	28.0±0.0	—	—	—	—	—	—
17~20*	4.1±1.3	30.4±6.1	74.2±19.2	—	—	—	—	—
21~24	3.9±0.8	29.9±5.0	57.3±17.1	+	1.3	(29.0±7.0)	(10.6±6.1)	(125.3±63.0)
25~28	5.7±1.2	39.7±7.3	55.1±10.1	+~++	1.9	22.1±4.0	5.9±2.0	62.1±32.6
29~32	5.6±1.2	39.6±8.9	50.6±13.9	++	2.6	21.1±5.9	5.2±1.5	53.4±11.8
33~36	5.7±1.2	37.3±10.8	48.0±6.5	++##	3.0	—	8.7±4.5	91.7±69.6
37~40	5.3±0.3	39.5±5.5	91.0±11.0	##	3.3	—	17.5±2.5	325.0±25.0

*See the footnote of table 7.

Table 9. Histological findings of the fetal cerebellar cortex at the bottom of sulcus of posterior lobe of hemisphere.

Gestational Period (weeks)	EG layer		Molecular layer Thickness M±σ(μ)	Purkinje cell layer		L.D. Thickness M±σ(μ)	IG layer	
	Cell layer M±σ	Thickness M±σ(μ)		Maturity	Density		Cell layer M±σ	Thickness M±σ(μ)
13~16*	3.0±0.0	28.0±0.0	—	—	—	—	—	—
17~20*	4.1±1.3	30.4±6.1	74.2±19.2	—	—	—	—	—
21~24	4.9±1.1	40.6±7.2	53.5±13.7	+	2.3	(17.9±4.9)	7.1±2.8	109.4±37.9
25~28	6.0±1.6	46.8±13.8	48.6±5.0	+~++	2.5	22.0±5.0	5.6±1.8	57.2±24.1
29~32	6.4±1.2	45.6±7.5	48.8±13.8	++	2.8	17.5±7.1	4.8±1.3	49.5±14.7
33~36	5.7±1.2	43.0±16.4	44.3±3.3	++	2.8	—	6.3±2.6	77.3±45.9
37~40	5.5±0.0	45.0±0.0	79.0±11.0	##	2.3	—	15.0±0.0	150.0±25.0

* See the footnote of table 7.

그것은 第9表와 같다. 胎齡增加에 따른 各層의 發達을 回頂部, 溝壁部, 溝底部로 區分하여 서로 比較하여 보면 外顆粒層의 細胞層數의 胎齡增加에 따른 變化趨移는 第10圖, 外顆粒層 두께의 變化趨移는 第11圖, 分子層 두께의 變化趨移는 第12圖, 內顆粒層 細胞層數의 變化趨移는 第13圖, 內顆粒層 두께의 變化趨移는 第14圖에 각己 圖示하였다.

小腦半球後葉의 發達은 前葉의 것보다 늦어서 第17~20週齡群의 것에서도 小腦皮質溝가 形成되어 있지 않아서 回頂部, 溝壁部 및 溝底部를 區分하여 觀察할 수 없었다. 그以後胎齡群의 것에서는 外顆粒層의 細胞層數는 增加하여 回頂部에서는 第25~28週齡群의 것에서 5.8 ± 1.2 層, 溝底部에서는 第29~32週齡群의 것에서 6.4 ± 1.2 層의 最高值에 達하였다가 그以後群의 것부터는 減少하는 傾向을 보였고 外顆粒層의 두께는 $34.0 \sim 46.8 \mu$ 範圍에 있었다. 第21週齡以後群의 것부터 胎齡末期까지의 各群의 것에서 全般的으로 溝底部에서의 外顆粒層의 細胞層數 및 두께가 回頂部의 것보다 增加되어 있었다(第10圖, 第11圖).

分子層의 두께는 第13~20週齡群에서 回頂部, 溝壁部 및 溝底部를 區分하여 測定할 수 없었고, 그以後

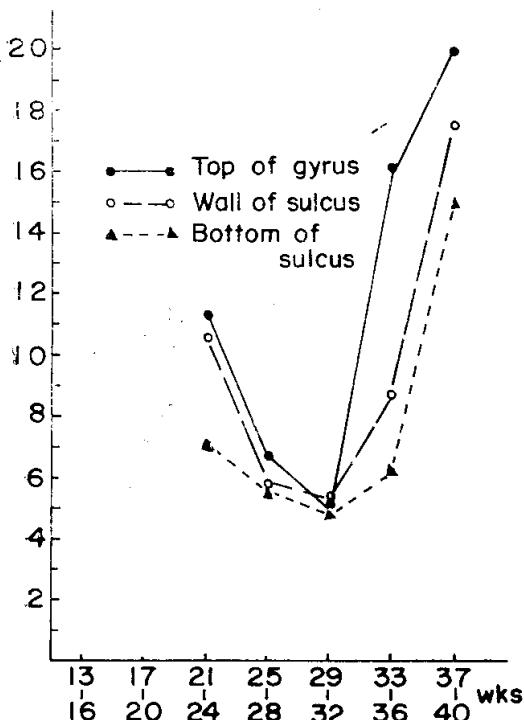


Fig. 13. Number of cell rows of internal granular layer in posterior lobe of cerebellar hemisphere by gestational period.

群의 것에서는 減少하여 回頂部의 것은 第29~32週齡群에서, 溝底部의 것은 第33~36週齡群에서 最低值에 達하였다가 그以後群의 것에서 다시 增加하는 傾向을 보였다(第12圖).

Purkinje細胞層의 發達도 小腦前葉보다 약간 늦게進行되어 第21~24週齡群의 것에서 輕度(+)의 發達을 보이고 第37~40週齡群의 것에서 最高度(卅)의 發達을 보였다. 100μ 당 Purkinje細胞의 密度는 溝底部의 것에서가 回頂部의 그것보다 더 높게 觀察되었다.

分斷板은 前葉에서 觀察된 바와 비슷하여 第21~24週齡群의 것에서는 少數例에서만 觀察되었으나 第25~32週齡의 各群에서는 뚜렷이 觀察되고 그 두께는 $17.5 \sim 22.1 \mu$ 範圍에 있었다. 그러나 第33週齡以後의 各群의 것에서는 分斷板이 觀察되지 않았다.

內顆粒層의 細胞層數 및 두께도 第13~20週齡群의 것에서는 白質內에서 뚜렷한 層을 形成하지 못하였고 第21~28週齡의 各群의 것에서도 白質內의 移住細胞層

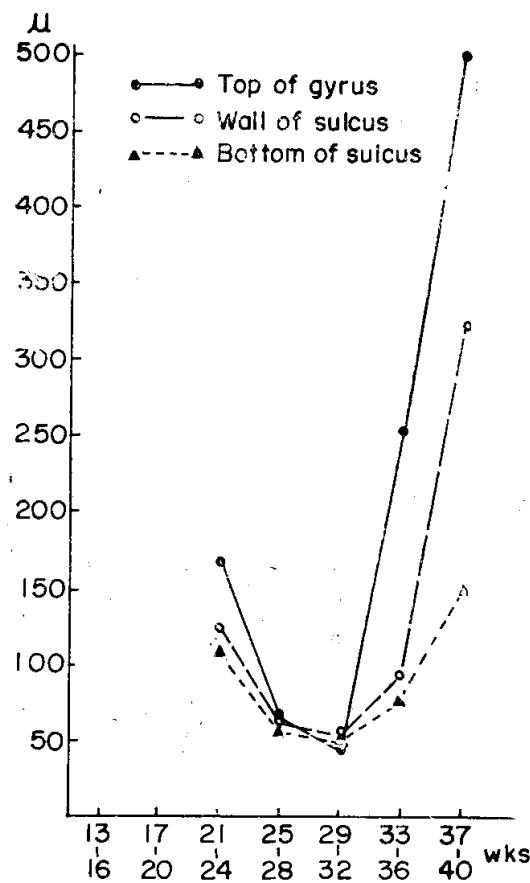


Fig. 14. Thickness of internal granular layer in posterior lobe of cerebellar hemisphere by gestational period.

과混合되어 層을確實하게區別하기 힘든例가 많았으나 第29~32週齡以後群의 것부터는急増하였다.回頂部 및 溝底部의 것을比較하여 보면 内顆粒層의細胞層數와 두께는回頂部의 것이 溝底部의 것보다增加되어있었다(第13圖, 第14圖).

c. 小腦蟲部

小腦蟲部의回頂部에서의加齡에 따른各層의發達은第10表, 溝底部에서의그것은第11表 및 溝底部에서의그것은第12表에表示하였다.回頂部, 溝底部 및 溝底部에서加齡에 따른各層의發達을比較하여 보면

Table 10. Histological findings of the fetal cerebellar cortex at the top of gyrus of vermis.

Gestational Period (weeks)	EG layer		Molecular layer Thickness M±σ(μ)	Purkinje cell layer		L.D. Thickness M±σ(μ)	IG layer	
	Cell layer M±σ	Thickness M±σ(μ)		Maturity	Density		Cell layer M±σ	Thickness M±σ(μ)
13~16	5.2±2.0	37.3±11.6	39.3±8.0	—	—	—	4.0±0.0	34.0±0.0
17~20	5.3±1.2	40.1±9.9	61.0±22.2	~+~	1.0	—	7.0±1.8	89.8±30.4
21~24	4.1±1.2	31.4±11.2	51.9±13.4	+~#	1.7	(14.3±4.5)	7.5±4.4	113.1±73.1
25~28	4.2±0.9	28.5±6.9	42.1±15.7	#	1.7	(19.5±2.5)	11.2±6.2	121.6±72.9
29~32	4.5±0.7	29.8±7.4	37.8±10.3	#	1.7	(11.0±0.0)	13.8±6.2	140.3±80.8
33~36	4.8±0.8	33.5±8.2	48.3±2.0	#	1.4	—	12.8±7.3	187.0±155.7
37~40	3.5±0.5	25.0±3.0	82.0±20.0	#	1.5	—	20.0±0.0	300.0±50.0

* Numbers in parenthesis represent the mean value and standard deviation of less than one third of cases

* —: not observed

* +, #, ## represent the maturation degree of Purkinje cells, see text

* EG layer; External granular layer

L.D.; Lamina dissecans

IG layer; Internal granular layer

Table 11. Histological findings of the fetal cerebellar cortex at the wall of sulcus of Vermis.

Gestational Period (weeks)	EG layer		Molecular layer Thickness M±σ(μ)	Purkinje cell layer		L.D. Thickness M±σ(μ)	IG layer	
	Cell layer M±σ	Thickness M±σ(μ)		Maturity	Density		Cell layer M±σ	Thickness M±σ(μ)
13~16	5.5±0.5	42.0±8.0	39.0±17.0	—	—	—	6.0±2.0	62.0±28.0
17~20	5.5±1.2	45.1±11.1	46.2±18.0	+	1.0	—	6.4±1.4	76.6±24.1
21~24	3.9±1.1	31.2±8.7	44.0±13.2	+~#	2.1	16.3±4.2	4.0±1.2	55.0±15.6
25~28	4.5±0.9	2.3±7.7	41.1±12.7	#	2.1	(12.2±4.5)	8.3±4.1	85.0±42.2
29~32	4.3±0.8	30.2±8.9	46.2±11.1	#~##	2.0	(15.8±4.8)	8.7±4.1	87.5±45.1
33~36	5.5±1.1	37.3±7.9	57.5±12.6	#	2.0	—	10.3±5.1	106.0±56.4
37~40	4.0±0.0	22.5±0.5	101.5±11.5	#	1.8	—	15.0±0.0	225.0±25.0

* See the footnote of table 10.

Table 12. Histological findings of the fetal cerebellar cortex at the bottom of sulcus of vermis.

Gestational Period (weeks)	EG layer		Molecular layer Thickness M±σ(μ)	Purkinje cell layer		L.D. Thickness M±σ(μ)	IG layer	
	Cell layer M±σ	Thickness M±σ(μ)		Maturity	Density		Cell layer M±σ	Thickness M±σ(μ)
13~16	6.0±0.0	53.5±8.5	39.5±5.5	—	—	—	8.0±2.0	96.5±28.5
17~20	6.3±1.2	57.8±12.5	48.9±15.1	+	1.2	—	5.0±1.4	57.0±11.1
21~24	4.5±1.2	35.3±11.3	41.7±10.9	#	2.6	14.6±3.9	4.8±1.0	54.1±18.6
25~28	4.9±1.3	32.8±8.6	43.2±11.6	#~##	2.6	(13.6±2.7)	6.3±2.0	58.8±17.9
29~32	5.1±1.1	35.8±9.3	44.6±11.7	#~##	2.3	(9.3±2.3)	7.6±2.9	70.8±32.5
33~36	5.8±1.3	39.8±12.0	58.5±8.2	#	2.1	—	8.3±3.0	80.5±36.6
37~40	4.8±0.8	31.0±9.0	101.5±11.5	#	1.0	—	12.5±2.5	156.5±44.5

* See the footnote of table 10.

外顆粒層의 細胞層數의 加齡에 따른 變化 趨移는 第15圖, 外顆粒層 두께의 變化 趨移는 第16圖, 分子層 두

께의 變化 趨移는 第17圖, 內顆粒層의 細胞層數의 變化 趨移는 第18圖 및 內顆粒層 두께의 變化 趨勢는 第

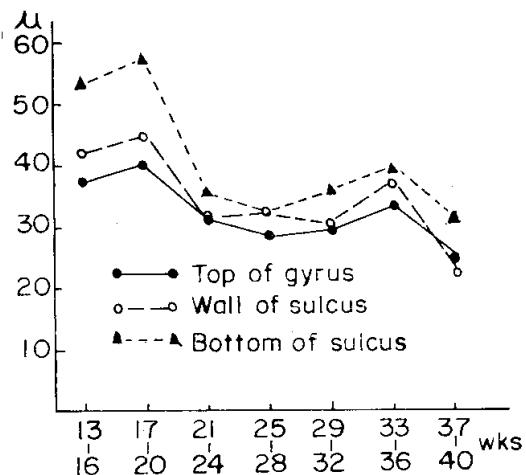


Fig. 15. Number of cell rows of external granular layer in vermis of cerebellum by gestational period.

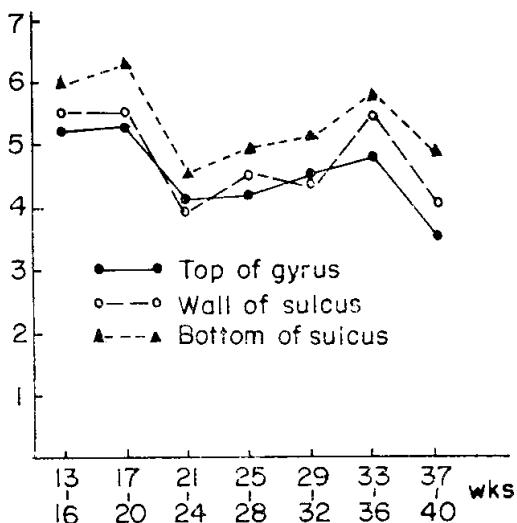


Fig. 16. Thickness of external granular layer in vermis of cerebellum by gestational period.

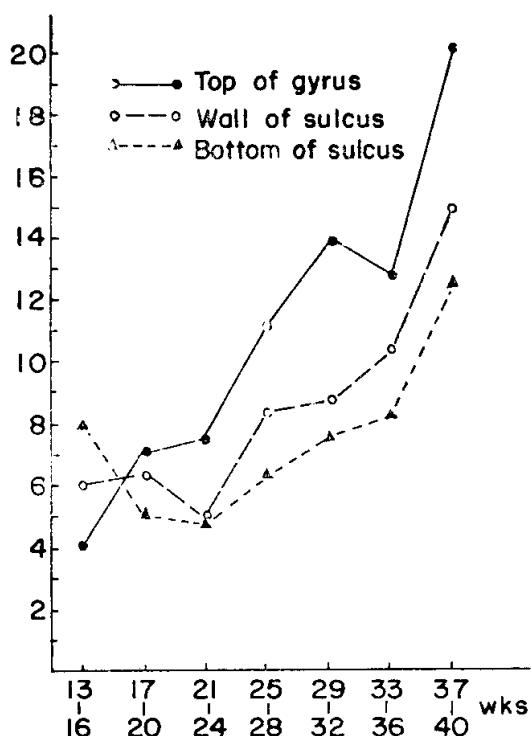


Fig. 17. Thickness of molecular layer in vermis of cerebellum by gestational period.

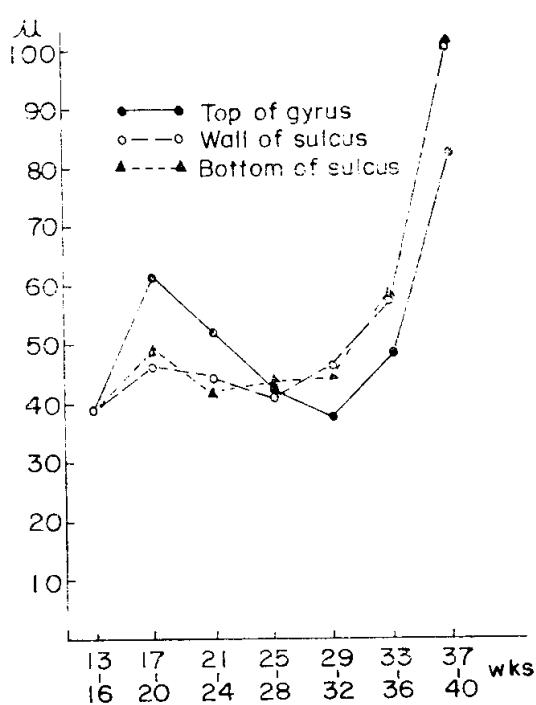


Fig. 18. Number of cell rows of internal granular layer in vermis of cerebellum by gestational period.

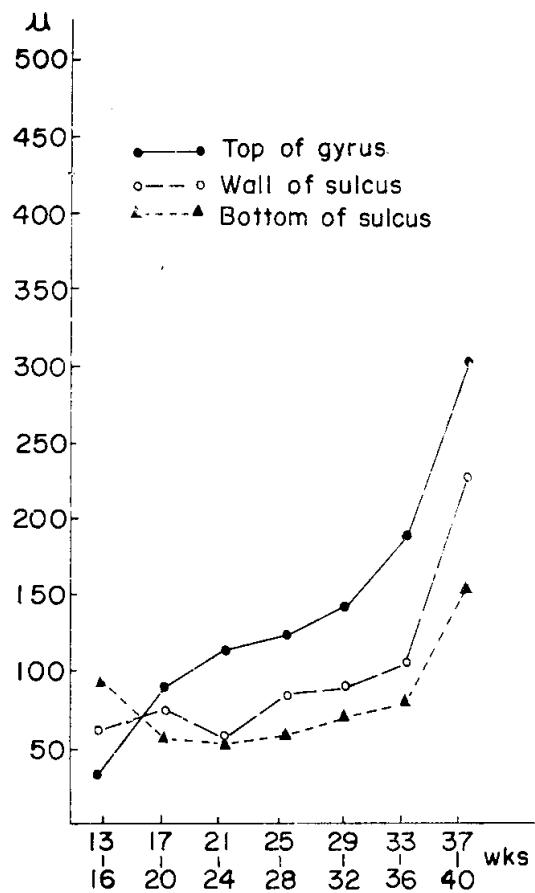


Fig. 19. Thickness of internal granular layer in vermis of cerebellum by gestational period.

19圖에 각각 圖示하였다.

小腦蟲部의 組織學的 發達은 半球部에서 보다 일찍 始作되어 第13~16週齡群의 것에서 一次溝가 形成되어 回頂部, 溝壁部 및 溝底部로 區分하여 觀察할 수 있었다. 外顆粒層의 細胞層數는 發生初期에 약간 減少하였다가 第21~36週齡의 各群에서는 3.9~5.8層까지 形成하고 第37~40週齡群의 것부터 減少되기 始作하였다. 外顆粒層의 두께도 第21~36週齡의 各群의 것은 28.5~39.8 μ 範圍에 있다가 第37~40週齡群의 것에서는 減少되기 始作하였다. 蟲部에서도 全般的으로 溝底部의 外顆粒層의 細胞層數와 두께가 回頂部의 것보다 增加되어 있음을 觀察하였다(第15圖, 第16圖).

分子層의 두께는 回頂部의 것이 第17~20週齡群의 것부터 減少되었다가 第29~32週齡 以後群의 것에서는 急增하였고 溝底部의 것도 第21~24週齡群의 것부터 緩慢한 增加를 보이다가 第29~32週齡 以後群의 것부

터 急增하였다(第17圖).

Purkinje 細胞의 成熟은 前葉의 것보다 더 일찍 進行되어 第17~20週齡群의 것에서 輕度(+)에 到達하고 第33~36週齡群의 것에서 最高度(卅)에 到達하였다. Purkinje細胞의 密度는 第17~36週齡의 各群의 것에서 溝底部의 것이 回頂部의 것보다 더稠密였고 第36~40週齡群의 것에서는 均等하게 되었다.

分斷板은 回頂部에서 第21~32週齡 사이의 各群의 것의 少數例에서 觀察되었으며 溝壁部 및 溝底部에서는 第21~24週齡群의 것에서 잘 觀察되었으나 그 以後群의 것에서는 少數例에서만 觀察되다가 第33~36週齡 以後의 群의 것에서는 觀察되지 않음으로 半球部에서의 分斷板보다 일찍 消失되는 傾向을 보였다.

內顆粒層의 細胞層數 및 두께는 在胎期間의 增加에 따라 初期부터 比較的 持續的인 增加를 보였으며 그 細胞層數는 第21~24週齡 以後群의 것부터 急增하였고 그 두께는 第29~32週齡 以後群의 것부터 急增하였다. 回頂部와 溝底部의 것을 比較하여 보면 第17~20週齡 以後群의 것부터 全般的으로 回頂部의 内顆粒層의 細胞層數와 두께가 溝底部의 것보다 더 增加되어 있음이 觀察되었다(第18圖, 第19圖).

考 按

中樞神經系의 發達過程에서 胎兒期 以前의 胚胎發育期에 基本的인 前腦, 間腦 및 後腦가 이미 形成되고 여러 重要한 先天性 기형은 이때 發生하게 되며 胎兒期에 들어가게 되면 中樞神經系는 이미 상당히分化된 狀態에 이르게 된다(Larroche, 1966). 本 觀察은 이 胎兒期에서 在胎期間末期에 이르기까지의 中樞神經系發達中 特히 小腦의 發達을 對象으로 하였다.

Scammon等(1924)에 依하면 小腦의 重量은 胎齡 第5月 以後부터 大腦 發育 speed보다 빨라져서 生後 18個月이 되면 成人的 小腦對大腦比에 到達한다고 하였으며 Dobbing等(1973)도 小腦의 重量增加는 胎兒期後半부터 大腦보다 빨라져서 일적 增加曲線의 高低維持(plateau)에 到達한다고 하였다. 朴(1963)의 觀察에서도 胎齡 第7月 以後에 發育이 빠르다고 하였고 本 觀察에서도 第21週齡 以後부터 急速히 增加하며 腦重量에 對한 比率은 第29週齡부터 增加하기 始作하였다. 新生兒에서 大腦重量에 對한 百分比로 表示한 小腦重量은 5.7%, 2個月에 7.4%, 4個月에 8.5%, 9個月에 10%, 18個月에 10.6%로 成人值에 이른다고 하였고 (Friede, 1975), Larroche(1966)는 未熟兒 혹은 新生兒에서 4~5%, 成人은 7~10%라고 하였으나 本 觀察 對

象에는 出生後의 標本이 包含되지 않았으므로 直接 比較하기는 困難하였다. 朴(1963)의 觀察에서는 胎齡 第10月에 5.56%라고 하였으나, 本 觀察에서는 第33~36週齡에 5.4±1.2%였고 第37~40週齡에서 7.6±1.9%로 이미 增加樣相을 보여 주었다.

小腦 外形의 長徑計測은 胎齡別로는 比較할 資料가 없었으나 Rauber-Kopsch(1955)에 依하면 成人 小腦의 橫徑은 99~110mm, 前後徑은 40~60mm, 上下徑은 30mm라고 하여 第37~40週齡의 것의 橫斷面의 幅이 5.00cm, 前後面의 길이가 3.30cm, 높이 2.25cm인 本 觀察의 成績은 橫徑은 成人值의 약 50%, 높이는 약 75%에 達하였다. 朴(1963)의 成績은 蟲部와 半球部에서 각各 測定하여 本 觀察值과 直接 比較는 困難하였으나 橫徑은 53.09mm로 本 觀察成績과 비슷하였고 發育曲線도 비슷한 樣相이었다. 橫斷面 길이의 發育이比較的 急速함에도 不拘하고 높이에 比하여 在胎期間末에 成人值의 50%인 것은 出生後에도 橫斷面의 길이가 높이의 增加에 比하여 보다더 急進의 일 것이라고 類推하여 보았다.

小腦 外形의 發達에 對하여서 Larsell(1934, 1937)은 第12~13週齡의 것에서 後外裂(posterolateral fissure)이 가장 먼저 나타나는 裂이라고 하였고 그 후에 一次裂이 나타난다고 하였다. 本 觀察對象에서는 모두 一次裂이 나타난 다음이었다. 그 以後의 發達은 急激히 表面積이 增加하는 것으로서 正中矢狀面의 斷面에서 表面의 延長은 胎齡 第13週齡值가 第40週齡值의 50倍로 增加되고 生後 10個月에 또 그 2倍가 되고 橫斷面의 길이가 약 20倍 된다고 생각되므로 表面積 全體의 增加는 약 2,000倍라고 생각된다(Rakic과 Sidman, 1970) 이러한 表面積의 增加는 主로 外顆粒層의 活潑한 增殖에 緣由된다고 생각되고 이것이 回形成에 關係되리라는 實驗的 報告도 있다.(Sievers 등, 1981; Allen 등, 1981).

組織學的 所見上 小腦 皮質의 發達에서 外顆粒層의 形成은 小腦 特異의 現象으로써 이 層의 細胞는 小腦의 腦室下層(subventricular layer)에서 起源한다고 생각된다. 이 腦室下層의 細胞는 다른 中樞神經系에서와 마찬가지로 神經膠細胞의 起源도 된다고 믿어지며 여기서부터 細胞는 바로 外側으로 移動, 增殖하여 小腦 皮質 및 皮質의 神經膠細胞를 形成하게 된다(Altman, 1972). 外顆粒層의 細胞도 이 腦室下層에서 起源되어 第8週齡初부터 胚細胞(germinal cell)가 移動하여 小腦로 發達될 部位의 外側에 原基가 定着이 되고 3個月에 幾何級數의 으로 增殖하여 小腦의 全外面을 덮으면서 外顆粒層을 形成한다(Rakic과 Sidman, 1970;

Sidman과 Rakic, 1973).

本 觀察에서도 初期 第15~16週齡의 小腦 全例에서 外顆粒層이 形成되어 있었고 이 細胞들은 細胞質이 거의 없고 진하게 濃染되는 核을 가지고 있었다. 이 外顆粒層의 發達은 蟲部의 것이 半球部의 것에 比하여 細胞層의 數도 많고 두께도 두꺼워 早期부터 發達해 왔음을 示唆하였다.

Rakic等(1970)에 의하면 第19~20週齡에 外顆粒層은 5~6列의 細胞로 이루어 진다고 하며 그 두께는 30~35 μ 이 된다고 하였고 그 下部의 分子層으로 생각되는 罹數 細胞層의 두께는 35~40 μ 이라고 하였다. 本 觀察에서 蟲部의 外顆粒層의 細胞層數는 Rakic의 觀察과 비슷하였고 그의 外顆粒層의 두께와 分子層의 두께는 小腦의 部位에 따라多少 差異가 있기는 하나 蟲部의 回頂部에서는 그의 觀察과 비슷하였으며 半球部에서는 蟲部보다 發達이 더 늦게 進行되었다. Rakic(1970)의 觀察이 蟲部의 一定 部位만을 拡ら서 觀察한 것임을 생각하면 本 觀察과 잘一致되고 있고 半球部에서가 蟲部에서보다 外顆粒層의 細胞層數과 두께가 작은은 發生學的 機轉에一致되는 現象이라고 하겠다.

第20~21週齡 以後에 小腦 皮質은 三層期에서 五層期로 移行되며 이때 15~20 μ 두께의 分斷板(lamina dissecans)이 나타나게 되는데 이는 Purkinje細胞層과 内顆粒層 사이에 나타나는 細胞가 없는 層으로서 이時期의 特徵의 所見이 되고 있다(Rakic과 Sidman, 1970; Friede, 1973) 이 分斷板은 求心性 軸索이 集網을 이루고 있는 層으로서 원숭이와 푸른고래의 小腦 發達過程에서 一時의 으로 觀察되나. 그 외 動物에서는 볼 수 없는 構造라고 한다.(Sidman과 Rakic, 1982) 이時期의 5層은 (1) 外顆粒層 (2) 分子層 (3) Purkinje細胞層 (4) 分斷板 (5) 内顆粒層으로 되어 있다. 이 分斷板은 처음에는 小腦 全部位에서 觀察되는 것이 아니고 溝底部에서 먼저 觀察되는데 이는 Rakic(1970)等의 觀察과一致되었다. 이 分斷板은 점차 두께가減少하여 第32週齡 以後의 것에서는 消失되었고 이러한 觀察도 Rakic(1970) 및 Friede(1973)의 觀察과一致하고 있었으며 蟲部의 것에서 보다 일찍 消失되는 傾向이 있었다.

第27~28週齡의 것에서는 外顆粒層과 分子層은 特別한 變化는 없었으나 두께에 比하여 細胞層이 약간 增加되어 細胞密度가 높아지는 傾向을 보이며 Purkinje細胞層의 細胞核이 커지고 그 染色性이 낮아지고 1~2列로 배열되어 있어 成熟 Purkinje細胞로 分化되어 갈을 알 수 있었다.

Purkinje細胞의 分化는 樹狀突起의 發達을 Golgi法에 依하여 觀察하거나(Zecevic과 Rakic, 1976) 免疫化學的方法(Bernhardt와 Matus, 1982)等으로 보다 正確히 研究할 수 있으나 少數에 不過하고 아직 人體 小腦의 Purkinje細胞에 對해서는 그 微細構造에 對한 報告가 없다. 그러나 第13週齡의 것의 Purkinje細胞는 雙極形態로 內顆粒層에 散在되어 있으며 第16週齡의 것에서 여러 層을 形成하여 多極化하여 여러 方向으로 그 突起를 뻗고 있으나 主로 外側을 向한다. 第21週齡의 것에서는 보다 더 整列되나 아직 一列을 形成하지는 못하고, 第25~30週齡의 것 以後에서야 비로소 Purkinje細胞가 一列로 배열되고 樹狀突起도 더 發達되어 矢狀面에 있게 된다(Sidman과 Rakic, 1982) Larroche(1966)는 第32週齡 以前의 것에서는 內顆粒層의 境界部에서 Purkinje細胞를 觀察할 수 없다고 하였으나 本觀察에서는 小腦 蟲部에서의 Purkinje細胞의 發達은 半球部의 것보다. 빌라서 第29週齡 以後의 것에서는 一列로 배열된 Purkinje細胞層의 形成을 보았다. Altman(1972b.)은 動物實驗에서 Purkinje細胞의 發達을 同位元素에 의한 自己放射法 및 電子顯微鏡을 利用하여 5段階로 區分하였으나 本觀察에서는 Ramón y Cajal(1960)의 見解를 參照하여 4段階로 區分하여 觀察하였다.

Purkinje細胞의 密度는 報告된 測定方法이 多樣하여 直接 比較는 困難하였다. (Braitenberg& Atwood, 1958; 朴, 1963) Braitenberg(1958)와 朴(1963)은 Purkinje細胞가 回頂部에서 溝底部에서 보다 더 稠密하다고 하였으나 本觀察에서는 그와는 달리 回頂部에서보다 溝底部에서 보다 더 稠密化 傾向이 第21~36週齡의 各群의 것에서 觀察되었다. Braitenberg(1958)는 이러한 Purkinje細胞 密度의 差異는 回形成과 더불어 招來되는 分子層의 量의 差異에 따라서 適應하기 위한 現象이라고 說明하고 있으나 이것은 發達이 끝난 段階에서만의 觀察이므로 本觀察結果와의 比較 說明이 困難하며 朴(1963)은 胎齡 第8月 以後의 것의 Purkinje細胞의 密度는 疏散된다고 하였고 本觀察에서도 第29~32週齡 以後의 것에서 같은 傾向이 觀察되었다. 그러나 發達 中間 段階인 第21~36週齡 사이의 것에서 溝底部에서 보다 回頂部에서 더 Purkinje細胞 密度가 낮은 것은 急速한 外顆粒層의 增殖에 隨伴되어 나타나는 回形成의 過程上의 現象(Mares와 Lordin, 1970; Allen 등., 1981; Sievers 등, 1981)에 起因하는 것으로 생각된다.

第32週齡 以後의 것에서 分斷板이 消失되면 小腦 皮質은 五層期에서 四層期에 들어가게 되고 Rakic(1970)

은 이 時期에 外顆粒層의 細胞層數 및 두께에는 큰 變化가 없다고 하였으나 本觀察에서는多少 減少하는 傾向이 特히 溝底部에서 觀察되었으며 이는 成人の 三層으로 된 皮質의 移行段階라고 생각되었다. 이 外顆粒層은 出生後 2個月부터 急速히 減少하고 完全消失時期는 각자 報告者에 따라 差異가 있으나 Friede(1973)에 依하면 小腦 半球에서는 生後 4~13個月, 蟲部에서는 4~9個月이라고 하였고 Dekaban(1970)에 依하면 出生時 外顆粒層의 細胞層數는 8~12列, 生後 3後個月에는 5~8列, 6個月에는 3~5列, 9個月에는 1~2列의 細胞層으로 觀察되다가 12個月이 되면 더 以上 觀察되지 않는다고 하였다.

한편 分子層의 두께는 在胎期間末에 蟲部 및 半球後葉의 것은 80~100 μ 으로 增加되어 蟲部에서 90~110 μ 이라고 報告한 Rakic(1970)의 觀察과 약 10 μ 정도의 差異를 보이나 이는 標本製作에 따른 固定과 脫水過程에서 나타나는 組織의 收縮을 考慮하면 意味있는 差異는 아니라고 생각된다. Friede(1973)는 分子層 두께의 增加는 小腦 半球의 것보다 蟲部의 것에서 일찍 始作되어 蟲部에서는 第30週齡, 半球에서는 第38週齡이라고 하였고 本觀察에서도 小腦 蟲部에서 分子層의 增加가 일찍 始作되어 第29~32週齡의 것부터 急速히 增加하기 始作하였고 半球 後葉의 것에서는 그보다多少 늦어 第33~36週齡의 것부터 增加하며 前葉의 것에서는 在胎期間末의 것에서도 特別한 變化가 없었다.

內顆粒層의 發達을 보면 小腦半球前葉에서는 第20週齡의 것까지 移住하는 細胞와 未熟한 Purkinje細胞等이 混在하여 實際히 區別되는 層을 形成하지 못하고 있었고 第29~32週齡의 것부터 增加하기 始作하였다. 小腦半球後葉에서도 第20週齡의 것까지는 實際히 區別되는 內顆粒層이 形成되지 않았고 第21~24週齡의 것에서는 皮質部로 그 細胞密度가 서서히 疏散되어 낮은 層으로만 少數例에서 觀察되기 때문에 實際히 密集된 層으로 區別되는 第25~28週齡의 것에서 細胞層數와 두께가 오히려 減少하는 것 같은 樣相을 보이게 되었다. 그러나 第29~32週齡 以後의 것부터는 急速히 細胞層數와 두께가 增加하였고 이러한 事實은 Friede(1973)의 觀察에서도 指摘된 바 있다.

本觀察에서 回頂部, 溝壁部 및 溝底部를 區分하여 觀察한 結果 全般的으로 第29週齡 以後의 것부터 半球와 蟲部에서 各部 모두 外顆粒層은 溝底部의 것에서 더 細胞層數가 많고 두께가 두꺼웠으며 內顆粒層은 反對로 回頂部의 것에서 더 細胞層數가 많고 두께가 두꺼움을 뚜렷이 觀察할 수 있었다. 이러한 現象은 Mares等(1970) Sievers等(1981) Allen等(1981)의 研究에서와

같이 外顆粒層의 分裂, 增殖과 그 發達에 의한 增加가 그 下部 組織에서 보다 더 急激하여 “구겨지는 現象 (buckling)”과 같은 것으로 回形成의 機轉을 說明하고 있는데 本 觀察에서도 같은 樣相을 指摘한 바 있다. 따라서 小腦의 回形成은 Inouye(1980)等이 動物實驗에서 同種이라도 系統(strain)에 따라 分葉(foliation)의 形態에 微細한 變化가 있을 수 있다고 하여 遺傳的 統制를 받는다고 하였으나 形態學의 으로는 裂이 一次의 으로 나타난다기 보다는 外顆粒層의 發達에 의한 分葉(foliation)이 그에 先行하고 이에 따른 二次의 結果로 分裂(fissuration)이 進行된다고 생각된다.

以上과 같은 在胎期間에 따른 小腦 皮質部 各層의 發達過程과 그에 隨伴되어 나타나는 分葉은 小腦 發達에 있어서 重要한 現象의 하나이지만 그외에도 小腦 深部核 및 頸鞘化過程의 發達等도 形態學의 發達에 미치는 變數이기에 이에 關한 完明은 本觀察을 補完하는 데 切實하다고 생각된다.

結論

韓國人 胎兒의 小腦 76例를 對象으로 加齡에 따른 小腦의 重量計測 및 皮質發達의 組織學的 所見을 觀察하였다.

1. 小腦 重量은 第25~28週齡 以後群의 것부터 急增하여 出生前에는 腦重量의 7.6%에 達하였다.

2. 小腦 計測上 各長徑은 比較의 一定하게 增加하였으나 橫斷面의 幅이 矢狀面의 높이보다 增加率이 더 커졌다.

3. 小腦의 外形發達上 胎生 第13週齡 以後인 對象例에서 모두 後外裂(posterolateral fissure)과 一次裂(primary fissure)이 이미 形成되어 있었고 그 후 急速히 裂과 小腦回溝가 形成되어 分葉(foliation)은 蟲部에서가 半球部에서보다 일찍 始作되었다.

4. 小腦皮質의 組織學的 所見은 一括하여 蟲部의 것의 發達이 半球前葉 및 後葉의 것보다 일찍 進行되었다.

1) 外顆粒層의 細胞層數 및 그 두께는 在胎期間末의 것에서 減少하는 傾向을 보였으며 分子層의 두께는 蟲部의 것에서는 第29~32週齡 以後群의 것부터, 半球後葉의 것에서는 第33~36週齡 以後群의 것부터 增加하는 所見을 보였다.

2) Purkinje細胞의 發達은 蟲部에서는 第33~36週齡群의 것에서 이미 成熟한 形態로 나타났으나 半球部의 것에서는 第37~40週齡群의 것에서 비로소 成熟한 形態로 一列로 배열되어 나타났다. Purkinje細胞의 密度

는 第21~36週齡群의 것에서 各己의 回頂部의 것에서 보다 溝底部의 것에서 더 稠密하였다.

3) 分斷板(lamina dissecans)은 第21~24週齡群의 것부터 觀察되었으나 第29~32週齡 以後群의 것에서는 消失되어 觀察되지 않았으며 半球部의 것보다 蟲部의 것에서 더 일찍 消失되는 傾向을 보였다.

4) 內顆粒層의 細胞層數 및 그 두께는 半球 前葉과 後葉에서 胎生 第13~20週齡 사이의 各群의 것에서는 그 皮質과 白質의 分間이 어려워 測定할 수 없으나 蟲部의 것에서는 發達이 일찍 進行되어 그 測定이 可能하였으며 半球部 및 蟲部의 것에서 모두 第29~32週齡 以後群의 것부터 그 細胞層數와 두께가 急增하였다.

5) 回頂部와 溝底部에서의 加齡影響 比較에서 第25~28週齡 以後各群의 것에서 外顆粒層의 細胞層數 및 두께는 溝底部의 것이 回頂部의 것보다 더 增加되었고 反面에 內顆粒層의 그것은 回頂部의 것이 溝底部의 것보다 더 增加되어 있었다. 이 觀察結果는 小腦 分葉의 機轉을 說明하는데 도움이 되리라 믿는다.

5. 以上과 같은 觀察 所見을 總括하면 胎兒의 中樞神經系中 小腦는 在胎加齡에 比較의 一定하게 比例하여 發達되는데 이는 小腦皮質層의 細胞移住 및 分化와 密接한 關聯이 있다고 보았다.

끝으로 本 論文研究에 있어 胎兒剖檢과 標本製作에 積極 協助해 주신 痘理科 申成植先生과 李載澤技士長께 感謝드립니다.

—ABSTRACT—

Studies on Morphological Development of the Human Fetal Cerebellum

Yong Seung Hwang*, Je G. Chi**
and Kwang Wook Ko*

Department of Pediatrics* and Pathology**, College of Medicine, Seoul National University.

To evaluate the morphological development of cerebellum 76 specimens of Korean human fetal cerebellum were studied. The fetuses were products of artificial abortion with the gestational age from 15 to 40 weeks, and were proved to be normal after complete examination of fetuses and placentas. The weight of cerebellum and dimensions of anteroposterior diameter, transverse diameter and height of cerebellum

were measured. Blocks were taken from 5 different areas of hemisphere and vermis and analyzed under light microscope.

The weight of cerebellum increased steadily by gestational age with a surge at 25~28 weeks of gestation and reached 7.6% of the total brain weight by term. The measurements of cerebellum also increased steadily with the gestational age, and the transverse diameter increased more rapidly than the height of the cerebellum.

Grossly the surface of the cerebellum revealed characteristic features by the appearance of postero-lateral and primary fissures and foliation. The foliation became first noted at the vermis and then was followed by anterior and posterior lobes of the hemispheres.

Histological development of cerebellar cortex was more progressive in vermis than in hemispheres, anterior or posterior lobe, in general. The number of cell rows and thickness of the external granular layer decreased at the term of gestation. The thickness of molecular layer increased in the vermis and in the posterior lobe of hemisphere from 29~32 weeks and 33~36 weeks of gestation, respectively, but it showed no significant change in the anterior lobe of hemisphere.

The Purkinje cell became morphologically mature by 33~36 weeks of gestation in the vermis, although there was a 4 weeks lag in the hemisphere. During the period of active development the density of Purkinje cells at the bottom of sulcus was greater than that at the top of gyrus.

Lamina dissecans was a transient structure that was recognized after 21~24 weeks of gestation and disappeared by 29~32 weeks of gestation. The disappearance of lamina dissecans in the vermis was earlier than that in the region of hemisphere.

The number of cell rows and thickness of the internal granular layer of the developing cerebellar cortex could not be separated from the underlying white matter during 13~20 weeks of gestation in the anterior and posterior lobes of hemisphere although it could be recognized during 13~20 weeks at the region of the vermis. The number of cell rows and thickness of internal granular layer increased

rapidly after 29~32 weeks of gestation in both hemispheres and vermis.

Comparing the development of the top of gyrus and that of the bottom of sulcus, it was apparent that the number of cell rows and the thickness of external granular layer at the bottom of sulcus were greater than those at the top of gyrus, whereas the number of cell rows and the thickness of internal granular layer at the top of gyrus were greater than those at the bottom of sulcus. These observations were regarded as a mechanism of formation of cerebellar folia.

REFERENCES

- Allen, C., Sievers, J., Berry, M. and Jenner, S.: *Experimental Studies on Cerebellar Foliation. II. A Morphometric Analysis of Cerebellar Fissuration Defects and Growth Retardation After Neonatal Treatment with 6-OHDA in the Rat.* *J. Comp. Neurol.*, 203:771-783, 1981.
- Altman, J.: *Postnatal Development of the Cerebellar Cortex in the Rat. I. The External Germinal Layer and the Transitional Molecular Layer.* *J. Comp. Neurol.*, 145:353-398, 1972.
- Altman, J.: *Postnatal Development of the Cerebellar Cortex in the Rat. II. Phases in the Maturation of Purkinje Cells and of the Molecular Layer.* *J. Comp. Neurol.*, 145:399-464, 1972.
- 方在晟：韓國人 小腦에 關한 解剖學의 及 統計學的研究。서울의대 잡지, 5:1-20, 1964.
- Bergman, A., Rosselli-Austin, L., Yedwab, G., and Yanai, J.: *Neuronal Deficit in Mice Following Phenobarbital Exposure During Various Periods in Fetal Development.* *Acta Anat.* 108:370-373, 1980.
- Bedi, K.S., Hall, R., Davies, C.A. and Dobbing, J.: *A Stereological Analysis of the Cerebellar Granule and Purkinje Cells of 30-Day-Old and Adult Rats Undernourished During Early Postnatal Life.* *J. Comp. Neurol.*, 193:863-870, 1980.
- Bernhardt, R. and Matus, A.: *Initial Phase of Dendrite Growth: Evidence for the Involvement of High Molecular Weight Microtubule-associated Proteins (HMWP) before the Appearance of Tubulin.* *J. Cell Biol.*, 92:589-593, 1982.

- Berry, M., Rogers, A.W. and Eayrs, J.T.: *Pattern of Cell Migration during Cortical Histogenesis.* *Nature*, 203:591-593, 1964.
- Bijlani, V., Grewal, M.S. and Rao, K.: *Birth Weight and Development of Cerebellar Cortex.* *J. Anat.*, 130:769-775, 1980.
- Braitenberg, V. and Atwood, R.P.: *Morphological Observations on the Cerebellar Cortex.* *J. Comp. Neurol.*, 109:1-33, 1958.
- Chi, J.G. and Kim, Y.W.: *Anatomic Asymmetry in Temporal Speech Area in Developing Human Brains.* 서울醫大學術誌, 19:108-110, 1978.
- Choi, B.H. and Lapham, L.W.: *Evolution of Bergmann Glia in Developing Human Fetal Cerebellum: A Golgi, Electron Microscopic and Immunofluorescent Study.* *Brain Res.*, 190:369-383, 1980.
- Cohen, J., Balazs, R., Hajos, F., Currie, D.N. and Dutton, G.R.: *Separation of Cell Types from the Developing Cerebellum.* *Brain Res.*, 148:313-331, 1978.
- Das, G.D., Lammert, G.L. and McAllister, J.P.: *Contact Guidance and Migratory Cells in the Developing Cerebellum.* *Brain Res.*, 69:13-29, 1974.
- Dekaban, A.: *Neurology of Early Childhood.* Baltimore, The Williams & Wilkins Co., 1970, pp. 1-26.
- Dobbing, J.: *Human Brain Development and Its Vulnerability.* in *Biologic and Clinical Aspects of Brain Development.* Mead Johnson Symposium on Perinatal and Developmental Medicine, No. 6, 1974.
- Dobbing, J. and Sand, J.: *Quantitative Growth and Development of Human Brain.* *Arch. Dis. Child.*, 48:757-767, 1973.
- Friede, R.L.: *Dating the Development of Human Cerebellum.* *Acta Neuropath. (Berl.)*, 23:48-58, 1973.
- Friede, R.L.: *Developmental Neuropathology.* New York, Springer-Verlag, 1975, pp. 14-19.
- Fujita, S.: *Quantitative Analysis of Cell Proliferation and Differentiation in the Cortex of the Post-natal Mouse Cerebellum.* *J. Cell Biol.*, 32:277-287, 1967.
- Gadsdon, D.R.: *A Standardized Procedure for the Quantitative Morphological Study of the Developing Human Cerebellum.* *Med. Lab. Sci.*, 33:299-304, 1976.
- Gadsdon, D.R. and Emery, J.L.: *Some Quantitative Morphological Aspects of Post-natal Cerebellar Growth.* *J. Neurol. Sci.*, 29:137-148, 1976.
- Gadsdon, D.R. and Emery, J.L.: *Quantitative Morphological Studies of Developing Human Cerebellar Cortex in Various Disease State.* *Arch. Dis. Child.*, 51:964-967, 1967.
- Gould, B.B. and Rakic, P.: *The Total Number, Time of Origin and Kinetics of Proliferation of Neurons Comprising the Deep Cerebellar Nuclei in the Rhesus Monkey.* *Exp. Brain Res.*, 44:195-206, 1981.
- Hauw, J.J. and Escourrolle, R.: *Organ Culture of the Developing Human Cerebellum.* *Brain Res.*, 99:117-123, 1975.
- 任南宰, 池堤根, 高光昱:韓國人 胎兒의 脳回形成에 關한 研究, 서울醫大學術誌, 21:272-280, 1980.
- Inouye, M., and Murakami, U.: *Temporal and Spatial Patterns of Purkinje Cell Formation in the Mouse Cerebellum.* *J. Comp. Neurol.*, 194:499-503, 1980.
- Inouye, M. and Oda, S.: *Stain-specific Variations in the Folial Pattern of the Mouse Cerebellum.* *J. Comp. Neurol.*, 190:357-362, 1980.
- Kim, S.U.: *Tissue Culture of Human Fetal Cerebellum: A Light and Electron Microscopic Study.* *Exp. Neurol.*, 50:226-239, 1976.
- Larroche, J.C.: *The Development of the Central Nervous System during Intrauterine Life.* in Falkner, F. (Ed). *Human Development.* Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1966.
- Larsell, O.: *Morphogenesis and Evolution of the Cerebellum.* *Arch. Neurol. & Psychiat.*, 31:373-395, 1934.
- Larsell, O.: *The Cerebellum. A Review and Interpretation.* *Arch. Neurol. & Psychiat.*, 38:580-607, 1937.
- Larsell, O.: *The Development of the Cerebellum in Man in Relation to Its Comparative Anatomy.* *J. Comp. Neurol.*, 87:85-129, 1947.
- 李美那, 池堤根, 高光昱:韓國人 胎兒의 中樞神經系 鏈鞘化에 關한 研究, 서울醫大學術誌, 20:268-278, 1979.
- 李明馥:韓國人 胎兒 腦溝 發生에 關한 研究. 서울의

- 대 잡지, 3:297-316, 1962.
- 李明馥：韓國人 胎兒 發育에 關한 研究. 大韓 解剖學會誌, 8:73-109, 1975.
- Mares, V. and Lodin, Z.: *The Cellular Kinetics of the Developing Mouse Cerebellum. II. The Function of the External Granular Layer in the Process of Gyration. Brain Res.*, 23:343-352, 1970.
- Mares, V., Lodin, Z. and Srajer, J.: *The Cellular Kinetics of the Developing Mouse Cerebellum. I. The Generation Cycle, Growth Fraction and Rate of Proliferation of the External Granular Layer. Brain Res.*, 23:323-342, 1970.
- Markesberry, W.R. and Lapham, L.W.: *A Correlated Light and Electron Microscopic Study of the Early Phase of Growth in vitro of Human Fetal Cerebellar and Cerebral Cortex. J. Neuropath. Exp. Neurol.*, 33:113-127, 1974.
- 朴性瑞：韓國人 胎兒 小腦 發育에 關한 研究. 大韓 產婦人科學會誌, 9:168-191, 1963.
- Rakic, P.: *Neuron-glia Relationship during Granule cell Migration in Developing Cerebellar Cortex. A Golgi and Electronmicroscopic Study in Macacus Rhesus. J. Comp. Neurol.*, 141:283-312, 1971.
- Rakic, P. and Sidman, R.L.: *Histogenesis of Cortical Layers in Human Cerebellum, Particularly the Lamina Dissecans. J. Comp. Neurol.*, 139:473-500, 1970.
- Rakic, P. and Sidman, R.L.: *Weaver Mutant Mouse Cerebellum: Defective Neuronal Migration Secondary to Abnormality of Bergmann Glia. Proc. Nat. Acad. Sci. (USA)*, 70:240-244, 1973.
- Rakic, P. and Sidman, R.L.: *Sequence of Developmental Abnormalities Leading to Granule Cell Deficit in Cerebellar Cortex of Weaver Mutant Mice. J. Comp. Neurol.*, 152:103-132, 1973.
- Rakic, P. and Sidman, R.L.: *Organization of Cerebellar Cortex Secondary to Deficit of Granule Cells in Weaver Mutant Mice. J. Comp. Neurol.*, 152:133-162, 1973.
- Ramóny Cajal, S.: *Studies on Vertebrate Neurogenesis (Trans. by L. Guth)*. Springfield, Thomas, 1960. Cited from Altman. (1972. b)
- Rauber-Kopsch: *Lehrbuch und Atlas der Anatomie des Menschen. B. II. 19 Aufl.*, 333-338, 1955. Cited from 朴(1963)
- Scammon, R.E. and Dunn, H.: *On the Growth of the Cerebellum in Early Life. Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 21:217-221, 1924.
- Sidman, R.L. and Rakic, P.: *Neuronal Migration with Special Reference to Developing Human Brain: A Review. Brain Res.*, 62:1-35, 1972.
- Sidman, R.L. and Rakic, P.: *Development of the Human Central Nervous System. in Haymaker, W. and Adams, R.D. (Eds): Histology and Histopathology of Nervous System*. Springfield, Charles Thomas Publisher, 1982. pp.94-110.
- Sievers, J. Mangold, U., Berry, M., Allen, C. and Schlossberger, H.G.: *Experimental Studies on Cerebellar Foliation. I. A Qualitative Morphological Analysis of Cerebellar Fissuration Defects after Neonatal Treatment with 6-OHDA in the Rat. J. Comp. Neurol.*, 203:751-769, 1981.
- 成著畯：韓國人 胎兒의 腦髓 및 그 發育에 關한 解剖學的研究. 서울의대 잡지, 3:9~27, 1962.
- Uzman, L.L.: *The Histogenesis of the Mouse Cerebellum as Studied by Its Tritiated Thymidine Uptake. J. Comp. Neurol.*, 114:137-159, 1970.
- Zagon, I.S., McLanglin, P.J. and Smith, S.: *Neural Populations in the Human Cerebellum: Estimations from Isolated Cell Nuclei. Brain Res.*, 127:279-282, 1977.
- Zecevic, N. and Rakic, P.: *Differentiation of Purkinje Cells and Their Relationship to Other Components of Developing Cerebellar Cortex in Man. J. Comp. Neurol.*, 167:27-48, 1976.

Legends for Plates

- Plate 1.** Ventral views of the developing cerebellum. (left column) From the top, 13 wks, 16 wks, 18wks, 19wks (right column) From the top, 23wks, 28wks, 29 wks and 31 wks of gestational age.
- Plate 2.** Posterior views of the developing cerebellum. (left column) From the top. 13 wks, 16wks, 18 wks, 19wks (right column) From the top. 23wks, 28wks, 29wks and 31wks of gestational age.
- Plate 3.** Temporal changes of the cerebellar folia during gestation. 3-1, 13wks, 3-2, 16 wks, 3-3, 20wks, 3-4 22wks 3-5, 28 wks, 3-6, 29wks, 3-7, 33wks, 3-8, 38wks of gestational age
- Plate 4.** Photomicrograph of the cerebellar folia. 4-1, superior vermis, 4-2, inferior vermis, 4-3, superior hemisphere and 4-4, mid hemisphere.

