

파킨슨병에서 선조체의 신경망적 모델 - 예비적 연구 -

이화여자대학교 의과대학 신경과학교실
최 경 규 · 박 기 덕

= Abstract =

Striatal Network Model in Parkinson Disease - Preliminary Study -

Kyoung Gyu Choi · Kee Duk Park

Department of Neurology, Ewha Womans University Medical School

Objective : To construct the neural network model in the striatum that can explain the clinical effect of Parkinson disease.

Methods : We use an approach to studying the function of neural systems that is based on the use of a class of computer models known as parallel distributed processors(PDPs). And the focus of this study is the nigrostriatal dopaminergic effects on the corticostriatal fibers and the striatal medium spiny neurons.

Results : A model that explains hypokinesia in Parkinson disease is presented for the operation of the striatum.

Conclusions : In order to study the brain function and mechanism of physiopathology, testable theories that consider brain as a whole system are needed. We think neural network model with PDPs would be an important field in neuroscience in a near future.

KEY WORDS : Neural network · Parallel distributed processors · Parkinson disease.

서 론

지금까지의 많은 임상적 및 실험적 연구에 의해 기저핵이 인간의 운동에 관여하고 이 기저핵의 도파민 저하에 의해 파킨슨병이 나타난다고 하는 것은 알려져 있는 사실이다. 그러나 많은 신경생물학적 및 전기생리학적인 발전에 의해 기저핵에 병변을 보이는 여러 질환들에 대한 동물실험 모델들이 시도되어 왔으나 아직 인간과 동일한 형태의 운동장애를 일으킬 수 있는 모델은 발견되

지 않고 있다. 인간의 뇌의 기능과 이상 상태의 규명에 대해 동물을 이용한 실험 모델들은 근래의 분자생물학적인 수준이나 세포 수준의 연구, 신경 약리학적인 분야 그리고 기능 영상기법들의 발전에 힘입어 좋은 성과를 이룩하는 토대가 되었으나 적어도 인간이 동물과 구별되는 운동기능 이상의 학습과 기억, 사고, 정서 등의 고도의 뇌의 기능이나 그 장애에 대한 규명에는 한계를 보여줄 수밖에 없다고 생각된다.

근래에 반도체 산업이 발전하고 값싸고 적은 부피의 컴퓨터가 보급되면서 사회 전반뿐만 아니라 여러 학문

에도 큰 영향을 미치고 있다. 그러나 현재의 노이만식 컴퓨터는 빠르고 정확한 연산 능력의 면에서 인간보다 뛰어난 능력을 보여주고 있으나 인간의 뇌의 복잡성과 능력에는 도달할 수 없을 것으로 생각된다. 지금의 컴퓨터와 같은 직렬 처리로서는 수학적인 계산을 인간의 뇌보다 빠른 처리 속도를 보일 수는 있지만 여러 과정을 동시에 처리한다거나 주어진 규칙을 벗어나 창의적인 활동을 한다던가 스스로 문제를 찾아내 해결하는 것은 불가능하기 때문이다. 인간의 뇌와 유사한 기능을 발휘하기 위해서는 병렬처리 시스템의 모델이 필요하게 되는 데 근래에 병렬처리를 가능하게 하는 시뮬레이션(simulation) 기법이 소개되면서 신경생물학 분야나 인지학문 분야 그리고 뇌의 기능을 연구하는 분야에서 많은 기여를 할 것으로 생각된다. 저자는 본 논문에서 파킨슨병을 일으키는 기전에 관여하는 구조 중 조가비핵(putamen)과 흑질-선조체의 도파민 신경섬유를 중심으로 해 정보 전달을 병렬처리 모델로 구현해 보았다.

연구 내용 및 결과

1. 선조체의 해부학적, 세포학적 구성

선조체(striatum)는 대뇌 피질의 모든 부위로부터 신경섬유를 받는데 특히 조가비핵은 주로 일차적 운동 피질(primary motor cortex), 부 운동 영역(supplementary motor area), 전 운동 피질(premotor cortex), 신체감각 피질(somatosensory cortex)로부터 섬유를 받으며 이들은 글루타메이트를 신경전달물질로 사용한다¹⁾. 선조체의 신경원은 주로 담창구(globus pallidus)로 투사하는 데 이 선조체-담창구의 투사는 약 200:1로 수렴하며 억제성이다. 담창구의 신경세포들 역시 억제 성이며 시상으로 투사되어 시상의 신경세포들이 흥분하는 것을 억제하는 역할을 한다²⁾.

선조체의 신경세포들은 medium spiny(MSN), medium aspiny(MAN), giant aspiny(GAN), 의 세 그룹으로 분류할 수 있다. MSN은 GABAergic이며 담창구와 흑질(substantia nigra)에 원심성 섬유를 내고 운동에 관계하여 발화한다³⁾. MAN은 역시 GABAergic이나 interneuron으로서 이들의 발화는 운동과 직접적인 관련이 없다⁴⁾. GAN은 콜린성(cholinergic)이며 대뇌 피질로부터의 구심성 섬유를 받는 개재 신경원(interneuron)으로서 그 작용은 국부적이며 수의적 운동 직전

에 발화(firing)를 멈춘다⁵⁾. 이들 신경세포들 중 MSN이 약 80% 이상을 차지해 가장 많다.

대뇌 피질로부터 조가비핵과 미상핵(caudate nucleus)으로 가는 신경섬유는 흥분성 아미노산(excitatory amino acid)인 글루타메이트를 신경전달물질로 한다. 글루타메이트는 MSN의 막전위(membrane potential)를 높이는 역할을 하는 데⁶⁾ 저 농도($10^{-6}M$)에서는 도파민 분비를 촉진시키나 고농도($10^{-4}M$)에서는 도파민 분비를 억제시킨다⁷⁾. 도파민은 흑질의 pars compacta(SNc)로부터의 신경섬유에 의해 오며 선조체에는 D_1 과 D_2 의 두 가지 수용체가 존재하는 데 D_2 수용체는 신경 연결 전에 글루타메이트의 분비를 억제하고 D_1 수용체는 MSN을 탈감작(desensitizing)시키는 기능을 한다⁸⁾. 도파민은 저 농도(100 nM)에서는 신경 세포의 발화를 유도하고, 고농도(1-10 μM)에서는 발화를 억제한다⁹⁾. 즉 도파민은 고농도에서 막전위에 영향을 미치지 않으므로 역치(threshold)를 유지하는 작용을 할 것으로 생각된다¹⁰⁾.

아세틸콜린(acetylcholine)은 GAN에서 생성되며 선조체에서 신경 연결 전에서 도파민의 분비를 조절하는 것으로 알려져 있다¹¹⁾. 따라서 GAN은 흑질-선조체(nigrostriatal) 섬유의 말단에서 도파민을 지속적으로 분비하게 한다.

2. 선조체의 병렬처리 모델

인간의 운동에 관계하는 운동회로 중 기저핵을 중심으로 볼 때 선조체망(striatal net), 담창구/시상복측핵망(globus pallidus/subthalamic nucleus net) 그리고 시상망(thalamic net)의 세가지로 나눌 수 있다. 이들은 서로 신경섬유를 주고받으며 망들 사이에 정보가 전달되는 데 선조체망의 출력은 담창구/시상복측핵망의 입력이 되고, 담창구/시상복측핵망의 출력은 다시 시상망의 입력이 된다. 시상망의 출력은 운동에 대한 명령의 집합으로 생각되는 아마도 초보적인 운동 프로그램 또는 그러한 프로그램의 주소(address)를 가리키는 포인터(pointer)로 이루어져 있을 것으로 추측된다. 이 중 선조체는 대뇌 피질의 모든 영역, SNc와 시상의 centromedian nucleus와 parafascicular nucleus 등으로부터 섬유를 받는데 대뇌 피질에서 오는 신경섬유의 축색 말단은 선조체에서 나가는 원심성 신경섬유의 수상 돌기 두부(heads of the dendritic spines)에 연결되

고, 이와는 달리 SNc에서 오는 신경섬유의 축색말단은 선조체 원심성 신경섬유의 수상돌기 경부(necks of the dendritic spines)에 연결하여 대뇌 피질로부터 오는 입력을 조절하는 것으로 생각된다. 시상으로부터 오는 섬유의 연결 부위는 아직 정확히 알려져 있지 않다. 이를 도시하면 다음과 같다(Fig. 1).

Fig. 1에서 SNc에서 오는 섬유는 선조체의 수상돌기의 경부에 연결하여 두부에 연결하는 대뇌 피질로부터의 입력에 대하여 역치를 주는 역할을 할 수 있다. 각 부위에서의 입력과 출력을 2진 벡터 1과 0으로 표시하면 Hebbian learning rule에 의해

$$\Delta w_{ij} = a_i * o_j$$

의 공식으로 나타낼 수 있다. 여기서 a_i 는 연결후 신경원(postsynaptic neuron) 즉 선조체 신경세포의 출력(활성도)을 말하고 o_j 는 연결전 신경원(presynaptic neuron) 즉 대뇌 피질에서 오는 신경섬유의 활성 도를 표현한다. Δw_{ij} 는 연결 전후 신경원간의 연결 강도라고 할 수 있다¹²⁾. 여기에 역치(θ)를 두면 최종 출력은

$$a_i = (\sum o_j * w_{ij}) - \theta$$

이 되는데, 여기서 w_{ij} 는 입력 i (즉 대뇌 피질로부터 오는)와 출력 j (즉 조가비핵으로부터 담창구로 가는) 사이의 연결 가중치(connected weight)가 된다.

Fig. 2에서 보면 대뇌 피질에서의 입력과 선조체 신경원의 수상돌기에 연결되어 있고 연결 부에 있는 작은 원 내에 빗금 친 부위가 이 입력들을 받아들이는 연결이 되

며 속이 비어 있는 원은 대뇌 피질의 입력을 받아들이지 않는 연결이다. 대뇌 피질의 입력은 1,0,1,0,1이 되고 각 입력의 합이 2,3,3,1,2가 되며 도파민을 신경전달물질로 하는 흑질-선조체 신경섬유에 의한 역치(θ)가 2로 되어 있다고 하면 피개에서 담창구로 가는 출력은 0,1,1,0,0이 된다.

Fig. 3을 보면 역치가 1로 낮아져 있어 대뇌 피질에서의 입력은 여전히 2,3,3,1,2인데도 선조체에서의 출력은 1,1,1,0,1이 된다. 여기서 역치가 낮아졌다는 것은 흑질에서 선조체로 오는 도파민의 양이 적어졌다는 것을 의미한다. 만약에 역치가 1이하로 낮아졌다면 출력은 1,1,1,1,1로 되어 선조체의 세포들은 지속적으로 발화될 것이다. 이러한 경우의 대표적인 경우는 파킨슨씨병이다.

선조체에서의 출력은 직접 담창구의 internal segment(GPi)로 가거나 또는 담창구의 external segment(GPe)로 갔다가 거쳐 시상복측핵을 지나 담창구의 GPi로 가는 간접적인 경로를 거치기도 한다. 선조체에서와는 달리 담창구와 시상복측핵의 신경세포들은 한 가지 형태로 이루어져 있고 GABA를 신경전달물질로 사용하고 있다¹³⁾¹⁴⁾. GPe와 시상복측핵의 상호 연결은 입력층(input layer)과 출력층(output layer) 사이의 중간층 즉 은닉층(hidden layer)으로서 생각할 수 있다. 따라서 이는 exclusive/or-(XOR-) 형태의 논리를 따르게 된다.

여기에는 학습 규칙(learning rule)으로 델타 규칙

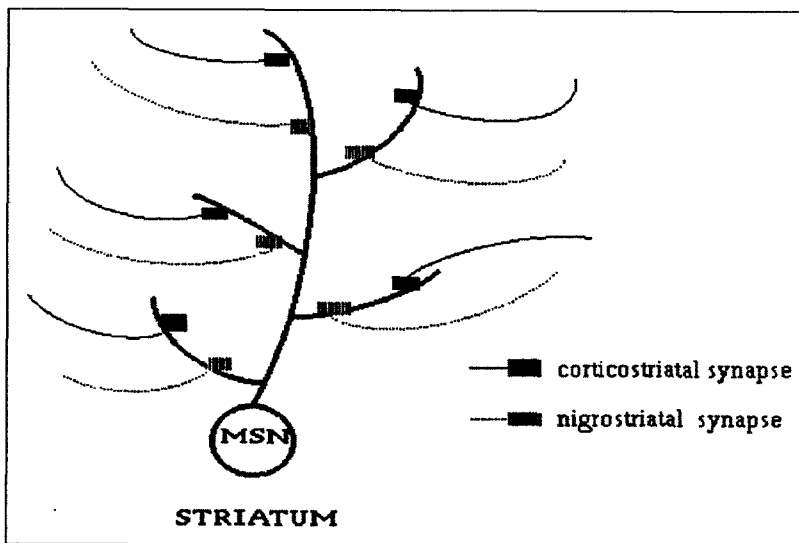


Fig. 1. Distribution of synapse of corticostriatal and nigrostriatal fiber in the striatum. MSN, medium spiny neuron.

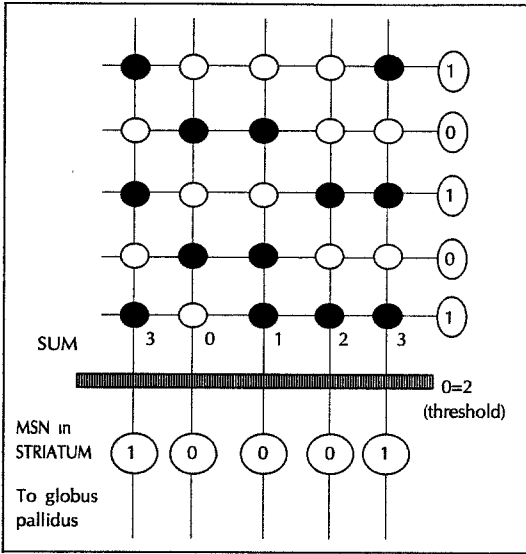


Fig. 2. Threshold effect of nigrostriatal fibers on MSN. MSN, medium spiny neuron.

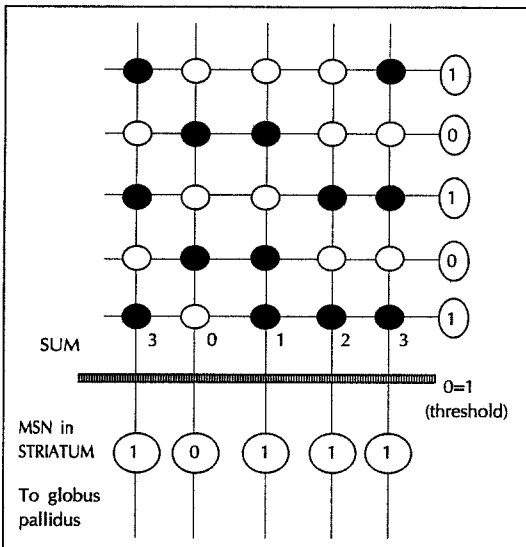


Fig. 3. Increased firing of striatal output in case of dopamine deficiency.

(delta rule)이 적용되어야 할 것으로 생각된다.

즉 $\Delta w_{kj}(n) = \eta e_k(n) x_j(n)$ 에서

w_{kj} 는 연결 가중치이며 $\Delta w_{kj}(n)$ 은 n 시점에서의 연결 가중치, η 는 학습률(learning rate)을 나타내는 양의 상수이다. 그러나 이 규칙을 그대로 담창구에 적용하기에는 담창구 내에서의 변화에 대한 지식이 아직은 부족한 것으로 생각된다.

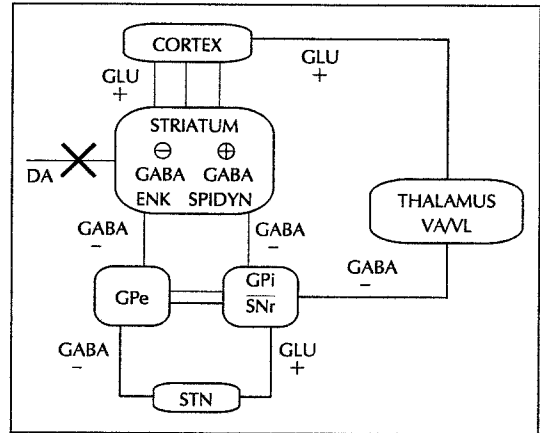


Fig. 4. Diagram of the direct and indirect striatofugal pathways, and their activities following lesion of the substantia nigra pars compacta.

고찰

앞에서 보인 모델은 파킨슨병에서의 선조체의 병태생리학적 성질의 일부를 표현해 줄 수 있는 것으로 생각된다. 전기 생리학적 연구에 의하면 영장류의 파킨슨양 증후군에서 선조체의 출력이 상당히 증가되어 있는 것으로 보고되어 있다^{15),16)}. 파킨슨병에서처럼 SNc에서 선조체로 오는 도파민이 부족해지면 즉 Fig. 3에서 보여주듯이 역치가 1로 저하되면 대뇌 피질로부터 오는 일정한 형태의 입력에 대한 반응이 증가하게 된다. 이를 도식화된 운동회로(motor circuit)로 표현하면 Fig. 4와 같다. 이는 MPTP로 영장류에 파킨슨양 병소를 만들어 전기 생리학적으로 증명이 가능하다. 그러나 이러한 모델은 선조체로 들어오는 도파민 신경섬유의 성질을 아주 단순화한 것으로 실제로는 선조체에서 직접 GPi로 가는 경로와 GPe를 거쳐(또는 STN을 거쳐) GPi으로 가는 간접 경로에 대한 효과가 다를 것으로 추측되어지고 있다. 아직 확인된 것은 아니지만 지금까지의 연구로는 GPi으로 가는 직접 경로를 내는 MSN은 활성화를 시키고 간접 경로를 취하는 섬유를 내는 MSN에 대해서는 억제하는 역할을 할 가능성이 많다. 이러한 가정 하에 모델을 만들어 본다면 수의적 운동은 기저핵에서의 ventrolateral thalamus의 특정 부위에 대한 탈 억제(disinhibition)에 의해 촉진되며 이는 직접 경로의 phasic enhancement에 의하거나 간접 경로의 phasic suppression에

의해 또는 이들의 조합에 의해 것으로 추측된다. 바꾸어 말하면 직접 경로의 활성화의 감소나 간접 경로의 활성화의 증가는 수의 운동을 억제한다고 생각할 수 있다. 그러나 대뇌 피질로부터 오는 신경섬유가 직접 경로 또는 간접 경로에 관여하는 선조체의 신경원에 각각 어떤 분포로 연결되어 있는지, 또 이 두 경로가 GPi 내에서 서로 길항적으로 작용하는지, 상보적으로 작용하는지는 아직 밝혀져 있지 않다¹⁷⁾.

기저핵 병변에 의한 운동장애에 대한 근래의 연구에 의하면 시상 탈 억제 모델¹⁸⁾이 점차 확인되고 있는 추세이다. 이 모델에 의하면 기저핵에서의 과도한 출력이 운동기능 감소 상태(hypokinetic state)가 되며 도파민의 직접 경로와 간접 경로에 대한 상반 효과(reciprocal effect) 때문에 선조체에서 도파민이 부족하게 되면 GPi/SNr과 마찬가지로 STN의 신경원들도 과도하게 방전하게 되는 데 MPTP를 이용한 동물실험에서 전기생리적 검사 결과 확인이 되었으며 이 때 STN에 선택적으로 병변을 만들면 수의 운동이 다시 가능해 지며 GPi의 방전이 정상에 가까워진다고 한다¹⁹⁾. 이는 실제로 파킨슨 환자에서 GPi에 선택적으로 병변을 만들어 주면 증상이 어느 정도 완화되는 현상으로도 알 수 있다. 이 탈 억제 모델은 또 운동 과다증(hyperkinesia)에 대해서도 설명을 해 줄 수 있는데 기저핵의 출력이 저하되면 해당 부위의 시상에 과도한 탈 억제를 초래해 불수의 운동이 나타나게 된다는 것이다. 임상적인 경험으로나 실험적 결과를 보아도 STN에 병변이 있으면 이상운동증(dyskinesia)이 나타나며 전기 생리적으로는 GPi에서의 자발적 방전(spontaneous discharge)의 감소에 의한다는 것이 밝혀져 있다. 그러나 기저핵에서 시상으로 출력을 시키는 신경원에 손상을 받아도 이상운동증이 생기지 않는 등의 아직까지 설명이 되지 못하는 점이 많아 완전한 모델이라고는 할 수 없다.

그러나 이러한 기저핵을 비롯한 뇌의 작용 기전에 대한 포괄적이고 시험 가능한 이론이 없이 신경생물학적인 방법만으로 시스템으로서의 뇌의 기능을 밝힌다는 것은 어려운 것으로 생각된다. 병소에 의해 나타나는 기능의 관찰은 대부분 병소가 생긴 부위가 없을 때의 나머지 부위들의 기능을 알려주는 역할을 하게 될 뿐이어서 병소 부위의 기능을 직접적으로 이해할 수 있는 경우는 거의 없다. 그 외에 전기생리학적 방법이 있고 또 최근에 팔복

할 만한 발전을 보이고 있는 영상 기법(positron emission tomography 또는 functional magnetic resonance imaging등)이 뇌기능의 파악에 이용되고 있으나 이들 역시 현상을 발견해 내는 데에는 새로운 성과를 보여주어 있으나 인과적인 연관성을 해석하는 데에는 한계가 있다. 기존의 알려진 해부학적, 생리학적 지식을 이용하고 여러 생물학적인 결과를 토대로 뇌 또는 특정 부위의 구조와 기능을 시뮬레이션하여 실험을 하고 뇌의 회로망과 비교를 통해 뇌의 기능을 밝히는 데에 한 분야를 이룰 수 있을 것으로 생각된다.

결 론

파킨슨병의 원인이 되는 도파민 부족 현상에 의한 운동장애 모델로 선조체의 신경원연접과 신경전달 물질의 상호 작용을 병렬처리 모델로 설명하고 이에 대한 고찰을 하였다.

References

- 1) Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM : *Principles of neural science. Elsevier Science publishing Co., New York 1991 : p229-245*
- 2) DeLong MR, Georgopoulos AP : *Motor function of the basal ganglia. In : Handbook of Physiology. vol 2, chap 21. American physiological Society 1981*
- 3) Crutcher MD, DeLong MR : *Single cell studies of the primate putamen I. functional organization. Exp Brain Res 1984 ; 53 : 233-243*
- 4) Shepherd GM : *The synaptic organization of the brain. Oxford University Press, New York 1990 : p 279-316*
- 5) Kimura M, Rajkowski J, Evarts E : *Tonically discharging putamen neurons exhibit set-dependent responses. Proc Natl Acad Sci USA 1984 ; 81 : 4998-5001*
- 6) Heinonen E, Leino M, Akerman KEO : *Low affinity binding to glutamate receptor sites correlates with depolarizing responses induced by glutamate and quisqualate in striatal synaptoneurosome. Neuroscience 1990 ; 37(2) : 295-299*
- 7) Leviel V, Gobert A, Guibert B : *The glutamate-mediated release of dopamine in the rat striatum :*

- further characterization of the dual excitatory-inhibitory function. *Neuroscience* 1990 ; 39(2) : 305-312
- 8) Calabresi P, Mercuri N, Stanzione P, Stefani A, Bernardi G : *Intracellular studies on the dopamine-induced firing inhibition of neostriatal neurons in vitro : evidence for D₁ receptor involvement*. *Neuroscience* 1987 ; 20(3) : 757-771
 - 9) Williams GV, Millar J : *Concentration-dependent actions of stimulated dopamine release on neuronal activity in rat striatum*. *Neuroscience* 1990 ; 39(1) : 1-16
 - 10) Connolly CI, Burns JB : *A model for the functioning of the striatum*. *Biol Cybern* 1993 ; 68 : 535-544
 - 11) Glowinski J : *Recent findings on dopaminergic transmission in the basal ganglia*. In : *Parkinson's disease : anatomy, pathology and therapy*. *Advances in neurology*. Raven Press. New York 1990 ; 53 : 235-254
 - 12) Mitchell IJ, Brotchie JM, Brown GDA and Crossman AR : *Modelling the functional organization of the basal ganglia*. *Movement Disorders* 1991 ; 6(3) : 189-204
 - 13) Francois C, Yelnic J, Percheron G : *A golgi analysis of the primate globus pallidus*. *J Comp Neurol* 1984 ; 227 : 200-213
 - 14) Francois C, Yelnic J, Percheron G : *Golgi study of the primate substantia nigra*. *J Comp Neurol* 1987 ; 65 : 473-493
 - 15) Mitchell IJ, Clarke CE, Boyce S : *Neural mechanisms underlying parkinsonian symptoms based upon regional uptake of 2-deoxyglucose in monkeys exposed 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)*. *Neuroscience* 1989 ; 32 : 213-226
 - 16) Augood SJ, Emson PC, Mitchell IJ : *Cellular localization of enkephalin gene expression in MPTP-treated cynomolgus monkeys*. *Mol Brain Res* 1989 ; 6 : 85-92
 - 17) Alexander GE : *Basal ganglia*. In : *The handbook of brain theory and neural networks*(eds). MIT Press Massachusetts 1995 : p139-144
 - 18) DeLong MR : *Primate models of movement disorders of basal ganglia origin*. *Trends Neurosci* 1990 ; 13 : 281-285
 - 19) Bergman H, Wichmann T, DeLong MR : *Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus*. *Science* 1990 ; 249 : 1436-1438