

환경강화와 말초신경 전기자극이 뇌손상 백서의 기능회복에 미치는 영향

김사열, 김태열¹, 오명화², 김용익¹, 장미경³, 심기철³, 김계엽¹

동신대학교 한방병원, ¹동신대학교 보건복지대학, ²동강대학 다이어트 건강관리과, ³동신대학교 대학원 물리치료전공 석사과정

The effect of Environmental Enrichment and Peripheral Nerve Electrical Stimulation on Functional Recovery after Brain in rats

Sa-Youl Kim, PT, MS; Tae-Youl Kim, PT, PhD¹; Myung-Hwa Oh, PT, PhD²; Young-Eok Kim, MD¹; Mee-Kyung Chang, MS³; Ki-Cheol Sim, PT, MS³; Gye-Yeop Kim, VM, PhD¹

Dongshin University Oriental hospital; ¹College of health & welfare, Dongshin University; ²Department of diet & health management, Dongkang college; ³A Physical Therapy Master, Graduate School of Dongshin university

Purpose: To investigate and analyze effects of environmental enrichment(EE) and nerve stimulation that follows in application times with change of functional recovery(1, 3, 7 and 14 days). **Methods:** Focal ischemic brain injury was produced in 100 Sprague-Dawley rats through middle cerebral artery occlusion(MCAO). Neurobehavioral assessment were selected, such as tilting plane testing, horizontal wire testing, vestibulomotor function testing and complex neuromotor function test, then they were randomly divided into five groups; Group I: Sham group, Group II: MCAO group, Group III: MCAO and ES group, Group IV: MCAO and EE group, Group V: MCAO and EE and ES group. **Results:** In neurobehavioral assessment, group V were significantly difference from other groups on between-subject effects. **Conclusion:** Our findings suggest that in focal ischemic brain injury, combined environmental enrichment and peripheral nerve electrical stimulation is more improved that the improvement of exercise function recovery than non treatment group. (*J Kor Soc Phys Ther* 2007;19(1):33-44)

Key Words: Focal ischemic brain injury, Environmental enrichment(EE), Electrical stimulation(ES), Function recovery

1. 서론

뇌졸중이란 혈액순환 장애로 인한 뇌혈관계 질환이 나타난 경우로서 국소적인 혹은 전반적인 신경학적 결손의 증상이 24시간 이상 지속되는 것을 의미

한다(Garrison 등, 1977).

뇌졸중은 뇌 영역을 중심으로 연결된 많은 부위에 서 복합적으로 문제가 발생 되는데, 손상 받은 뇌세포의 구조와 생리학적 기능이 변경됨으로써 신경학적 및 심리학적 장애가 유발된다(Sabari, 1997).

이러한 장애가 보이는 뇌졸중은 여러 분야에 걸친 재활 과정을 필요로 하게 되고, 보다 정상에 가까운 사회생활로 통합시키는 것이 재활의 목표가 되고 있으며(Umpfired, 1995), 재활에 있어서 신경생리학,

논문접수일: 2006년 10월 1일
수정접수일: 2006년 12월 27일
게재승인일: 2007년 1월 25일
교신저자: 김계엽, kykim@dsu.ac.kr

운동조절, 운동학습, 운동발달 및 인지 훈련 등 (Montgomery와 Connolly, 1991) 다양한 관점에서 물리치료적 접근방법 등이 많이 적용되어지고 있다 (O'sullivan과 Schmitz, 1994).

Umpfired(1995)는 뇌세포의 기능적인 발달에 있어 환경 경험의 중요성을 서술하였는데, 신경계는 고정된 구조가 아니라, 환경적인 필요와 요구에 의해 지속적으로 새로운 형태를 취한다고 하였다. 이는 뇌손상 후 여러 조건의 환경 강화가 제공된 상태에서 생활한 흰쥐의 뇌에서 회복에 따른 분자생물학적 측면과 생화학적 변화가 보고됨으로써 지지를 받게 되었다(Klintonova 등, 2002). 이는 최종적으로 신경계가 지속적이고, 능동적으로 환경에 적응하기 때문에 치료사는 효율적이고 목적 있는 운동행동을 이끌기 위해 이들 환경을 조작할 수 있으며, 이러한 조작들이 환경 적응 훈련으로 고려할 수 있다(Horak, 1991).

신경가소성이란 기능적, 화학적 및 구조적 변화를 일으키는 신경원의 능력을 말한다(Singh 등, 2000). 이는 감각 입력뿐만 아니라 습관화(habituation), 학습과 기억 및 손상 후 세포 회복에 따른 중추신경계의 재조직화와 수정을 나타내는 것으로 뇌졸중후 운동조절과 재학습도 이러한 신경가소성에 의해 가능하다(Gharbawie 등, 2005). 신경 영양성 인자는 환경 강화, 운동, 감각 자극 및 학습에 의해 증가될 수 있으며, 신경계 손상 후 회복을 위하여서도 증가된다(Johansson과 Belichenko, 2002). 이는 뇌에서 생화학적 가소성과 해부학적 가소성을 야기하는데 신경원의 크기나 유전자 발현의 조절, 신경원 생성을 위한 뉴런의 가지돌기와 신경연결의 수에 영향을 미친다(Johanssen, 2000). 뇌가소성에 영향을 줄 수 있는 여러 가지 외부 자극들 중 전기자극은 기계화시키기 쉽고, 임상적으로 사용하기 용이한 장점이 있어 중추신경계 손상 후 운동기능의 상실을 회복할 목적으로 많이 사용되고 있다. 이러한 전기자극은 정상 및 신경계 손상 환자들에게서 말초신경의 지속적인 흥분을 초래하여 골격근의 기계적, 조직화학적 특성을 변화시킨다(Gibson 등, 1988).

말초에서의 전기자극을 통하여 대뇌의 운동영역을 활성화시킬 수 있다는 보고가 있으며(Scherder 등,

2000), 신경조직에 전기 자극을 주었을 경우 신경 시냅스에서 소포의 증가, 신경 시냅스 면적의 증가, 신경 전달물질의 분비 증가, 신경 활성도의 변화를 가져온다(Scherder 등, 1995). 또한 말초신경의 전기자극은 원심성 신호를 발생시킬 뿐 만 아니라 척수 및 뇌의 중추신경계에 전달되는 구심성 신호를 발생시키고 척수의 감각 및 운동 뉴런들을 지속적으로 흥분시켜 시냅스에서 신경전달물질의 분비를 증가시키고 신경가소성을 유발하여 신호전달을 촉진시키는 것으로 알려져 있다(Jeftinija와 Urban, 1994).

본 실험에서는 중대뇌동맥 폐쇄 동물모델을 이용하여 뇌혈관 질환 유도 후 운동장애를 가진 실험동물에게 환경 강화와 말초신경 전기자극이 신경행동학적 측면에서 신경가소성에 미치는 효과를 알아보기 위하여 신경행동학적 변화를 비교 분석하였다.

II. 연구방법

1. 실험동물

본 연구에서는 생후 10주령의 체중 250 ± 20 g 내외의 Sprague - Dawley계 백서 (웅성, 중앙실험동물) 100마리를 각 군당 20마리씩 5군으로 분류하였다. 사육실의 온도는 25 ± 1 °C, 습도 $55 \pm 10\%$ 를 유지 하였으며, 명암은 12시간 주기로 하였다. 고형사료와 물은 자유롭게 먹도록 하였다.

실험동물은 허위 수술을 실시한 정상대조군은 I군(n=20), 허혈성 뇌졸중 유발 후 표준사육장에서 생활한 실험대조군은 II군(n=20), 허혈성 뇌졸중 유발 후 표준사육장에서 생활하고 말초신경 전기자극한 군은 III군(n=20), 허혈성 뇌졸중 유발 후 환경강화 사육장에서 생활한 군은 IV군(n=20), 허혈성 뇌졸중 유발 후 환경강화 사육장에서 생활하고 말초신경 전기자극한 군은 V군(n=20)으로 나누었다. 실험동물은 허혈성 뇌졸중 유발 후 운동 행동학적 검사를 통해 신경학적인 증상이 나타남을 확인하여 사용하였으며, 신경학적 행동평가를 확인하기 위하여 허혈성 뇌졸중 유발 후 1, 3, 7, 14일에 각 군당 5마리씩 할당하여 측정하였다.

Table 1. Classification of experimental groups

Group(n=20)	Treatment
I (Sham)	Sham operation
II (MCAO)	Middle cerebral artery occlusion
III(MCAO+ES)	MCAO with electrical stimulation of sciatic nerve
IV(MCAO+EE)	MCAO with environmental enrichment
V (MCAO+EE+ES)	MCAO with EE and electrical stimulation of sciatic nerve

MCAO : middle cerebral artery occlusion.

2. 뇌졸중 유발

백서를 이용하여 뇌허혈 모델을 제작하기 위해 Bland 등(2001)의 방법에 따라 중대뇌동맥폐쇄 수술을 실시하였다. 70% N₂O와 28.5% O₂ 가스에 1.5% enflurane을 혼합한 마취가스로 전신마취 후 수술을 실시하였다. 백서 목의 중앙선을 따라 절개한 다음 왼쪽 총경동맥을 미주신경과 분리하고 노출시켰다. 총경 동맥으로부터 외경동맥과 내경동맥을 주변 신경과 분리해내고, 총경동맥과 외경동맥을 실로 결찰한 후 내경동맥 분지의 기시부를 절개하여 1.5 cm 길이의 4-0 나일론 수술용 봉합사에 실리콘(Xantopren, Bayer Dental, Germany)으로 16 mm 길이로 코팅하여 만든 프로브를 내경동맥 쪽으로 밀어 넣고 내경동맥을 실을 묶어 프로브를 고정하고 미세클립을 제거하였다. 수술이 끝난 후 수술부위를 봉합, 소독하였다.

3. 환경강화

환경 적응 훈련을 위해 사육장은 Ohlsson과 Johansson(1995)의 연구에서 사용된 환경을 수정하여 900×600×600mm 크기의 철재로 사각틀을 만들어 철망으로 감쌌다. 바닥에는 아크릴판을 깔고 그 위에 밀짚을 깔았다. 내부에는 폭 50mm, 길이 1,000mm의 긴 막대를 200mm 높이로 수평하게 설치하였으며, 한쪽 면에 500×300mm의 난간을 설치하고 먹이와 물을 두었다. 또한 체인은 약 60°로 약간 처지게 설치하였다. 중앙에는 두께 20mm

의 로프를 현수 시켰다. 바닥에는 지름 50 mm, 길이 100 mm 정도의 T자 모형의 터널을 설치하였다. 중대뇌동맥폐쇄로 허혈성 뇌졸중을 유발한 직후부터 환경 강화 사육장에서 생활 하도록 하였다.

4. 전기자극

Ridding 등(2000)의 연구를 수정한 것으로 허혈성 뇌졸중 유발 백서의 손상 측 좌골신경에 전기자극을 실시하기 위하여 백서의 둔부 쪽에서 근을 절개한 다음 좌골신경을 확인하고 직경 0.45 mm의 테프론으로 피복된 강철선을 이용하여 만든 컵 전극을 신경에 손상을 가하지 않도록 신경 주위에 고정시켰으며, 고정된 전선은 피하를 통해 백서의 경부까지 유도하고 체외로 노출시킨 후 고정하였다. 체외로 노출된 전선은 전기자극기에 연결하여 전기자극을 실시하였다. 이때 전기자극은 빈도는 1Hz, 강도는 가시수축이 일어나는 시점으로 하고, 맥동 폭은 200 μ s로 하였으며, 마취 후 주 5회 30분씩 적용하였다.

5. 실험방법

1) 신경학적 행동평가(Neurobehavioral assessment)

허혈성 뇌졸중 유발 후 신경학적 다양한 행동 검사를 통해 행동 변화를 알아보려고 1, 3, 7, 14 일에 측정 및 평가 하였으며, 검사는 각 항목 당 3회 반복 측정하여 평균값을 기록하였다.

(1) 경사판 검사(Tilting plane testing)

White(2002) 등의 연구를 수정한 것으로, 백서의 균형을 검사하기 위하여 실시하였다. 검사 방법은 61×24×20cm의 나무상자에 유리를 깔고 유리 위에 백서를 올려놓은 후 백서의 머리의 반대쪽을 들어올려 머리가 아래쪽으로 향하도록 유리판을 높였을 때 백서가 미끄러져 내려오기 직전까지의 바닥과 유리판의 높이를 측정하였다.

(2) 철사 잡기 검사(Horizontal wire testing)

Andersen (1990) 등의 연구를 수정한 것으로, 앞다리의 감각 운동성을 검사하기 위하여 실시하였다. 검사방법은 테이블위에 철사(1×50mm)를 놓은 후, 백서의 꼬리를 잡고 앞발을 아래를 향하게 하여 철사를 잡게 한 후 살짝 꼬리를 들어올린다. 행동검사 척도는 처음부터 손상두부의 반대쪽 앞발로는 잡을 수 없으면 0점, 양쪽 앞발로 잡았다가 꼬리를 당기기도 전에 금방 손상두부의 반대쪽 앞발을 놓게 되면 1점, 양손을 다 잡았다가 꼬리를 당기면 손상두부의 반대쪽 앞발의 힘이 약해져 철사를 놓게 되면 2점, 양쪽 앞발을 다 잡고 지속적으로 유지하면 3점을 주었다.

(3) 전정 운동 기능 검사

(Vestibulomotor function testing)

Markgraf(1992) 등의 검사를 수정한 것으로 백서의 전정 운동기능을 검사하기 위해 실시하였다. 검사방법은 바닥에서 450mm 높이에 있는 좁은 막대(30×150mm)위에 올려놓은 후 백서의 행동을 검사하였다. 행동검사 척도는 균형을 잡지 못하고 바로 떨어지면 0점, 막대위에 걸렀다가 떨어지면 1점, 떨어지기 전 균형 잡기를 시도하면 2점, 막대위에서 3발이 미끄러지면 3점, 막대위에서 1발 혹은 2발이 미끄러지면 4점, 막대의 옆쪽에 발이 올라와있으면 5점, 막대의 정중앙에 4발로 균형을 잡고 있으면 6점을 주었다.

(4) 복합 신경운동 기능 검사

(Complex neuromotor function testing)

Grabowski(1993) 등의 검사를 수정한 것으로 운

동의 통합과 협응성을 검사하기 위해 실시하였다. 검사방법은 바닥에서 450mm 높이의 의자 두개를 900mm 길이의 공간을 두고 마주보게 놓고 막대(900×40×150mm)를 걸쳐 놓은 다음 한쪽에는 상자를 놓은 뒤 막대 위를 걷게 하여 상자 안으로 들어가게 하였다. 행동검사 척도는 올려놓자마자 바닥으로 떨어지면 0점, 상자까지 들어가는 데 15초 이상 걸린다면 1점, 11~15초 사이에 들어오면 2점, 8~10초 사이에 들어오면 3점, 5~7초 사이에 들어오면 4점, 4초 이전에 들어오면 5점을 주었다.

2) TTC (2,3,5-triphenyltetrazolium chloride) 염색

허혈성 뇌졸중 유발 확인을 위해 TTC 염색을 이용하였다. 단두대를 이용하여 두경부를 분리한 후 골절단기를 이용해 두개골을 제거한 다음 전체 뇌를 적출하였다. 5분간 냉각된 인공 뇌척수액에 보관 후 적출한 뇌는 rodent brain matrix (RBM-4000C, ASI Instruments, Warrin, MI, USA)를 이용하여 전두부로부터 2 mm간격으로 두정면을 따라 절편 하였다. 절편들은 phosphate-buffered saline(PBS)을 포함하는 2% TTC(Sigma, Inc., St. Louis, MO, USA)에 약 30분간 염색한 후 10% 중성포르말린으로 고정하였다(Figure 1).

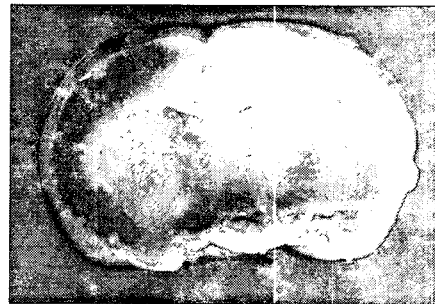


Figure 1. Histological change of cerebrum of preischemic brain (TTC stain × 100).

6. 통계방법

본 연구의 모든 통계는 SPSS 12.0 ver. for windows[®]을 사용하였다. 각 실험 결과 값은 평균과 표준편차로 나타내었으며, 각 실험군의 시기

별 신경행동학적 변화의 유의성 검정을 위하여 일요인분산분석(One-way ANOVA)을 실시하였으며, 각 실험군들 간의 시간대별 신경행동학적 변화의 차이를 알아보고자 반복측정분산분석(repeated measures analysis of variance)을 실시하였으며, 사후 검정은 Tukey`s multiple range test로 실시하였다. 분석 시 유의수준은 $\alpha=0.05$ 로 설정하여 검정하였다.

III. 결 과

1. 신경학적 행동적 변화

1) 경사판 검사(tilting plane testing)

실험 군들의 시간에 따른 경사판 검사의 변화를 반복측정 분산분석을 한 결과 측정시간의 차이에서 매우 유의한 차이를 보였으며($p<0.001$), 실험군간의 차이를 비교한 결과에서도 유의한 차이를 보였다($p<0.05$). 시기별 군들간의 차이를 비교한 결과 각 시기별 많은 유의성을 보였다($p<0.001$). 각 시기별 군간의 차이를 비교하기 위하여 사후 검정한 결과 7, 14일에서 II군과 III, IV, V군에서 큰 유의한 차이를 보였으나($p<0.001$), III, IV, V군들 간의 유의성을 확인 할 수가 없었다(Table 2)(Figure 2).

Table 2. Changes of tilting plane testing in each groups (cm)

Group	1day	3days	7days	14days	F-value(time)
I	31.48±0.89 ^{a)***}	31.54±0.90 ^{a)***}	31.80±0.67 ^{a)***}	31.94±0.79 ^{a)***}	583.64 ^{***}
II	24.96±0.89	24.62±1.00	26.26±0.85 ^{***}	27.78±1.01 ^{***}	
III	25.42±0.61	26.02±0.97	28.28±0.83	31.18±1.00	
IV	24.96±1.04	25.10±0.97	28.36±0.78	31.76±1.16	
V	24.46±1.02	25.92±0.84	28.32±0.70	32.44±0.54	
F-value(group)	6.35 [°]				

All value are showed Mean±SD ^{a)} significantly different from each groups statistically significant of the between group * $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$

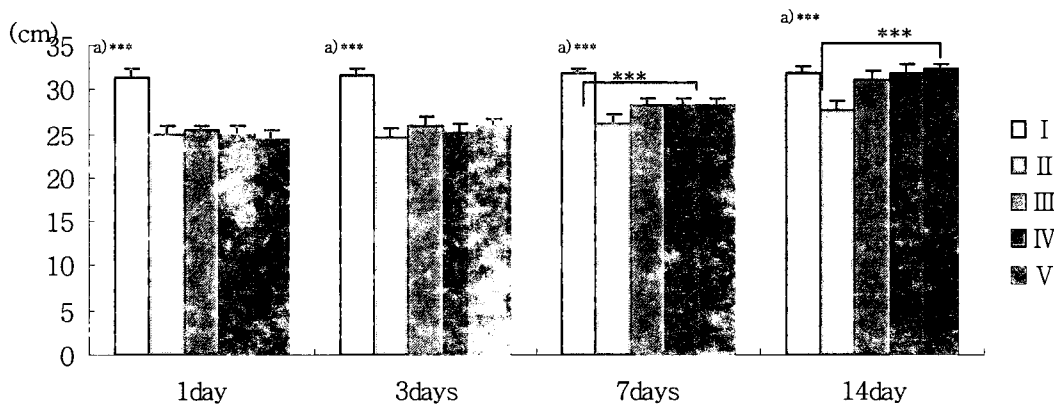


Figure 2. Changes of tilting plane testing in each.

2) **철사 잡기 검사(horizontal wire testing)**

실험 군들의 시간에 따른 철사 잡기 검사의 변화를 반복측정 분산분석을 한 결과 측정시간의 차이에서 매우 유의한 차이를 보였으며(p<0.001), 실험군간의 차이를 비교한 결과에서도 유의한 차이를 보였다(p<0.001). 시기별 군들간의 차이를 비교한 결과 1, 3일에 큰 유의성을 보였으며

(p<0.001), 7일에서도 유의성의 보여 차이가 있음을 확인 할 수 있었다(p<0.01). 각 시기별 군간의 차이를 비교하기 위하여 사후 검정한 결과 7일에서 II군과 V군에서 유의한 차이를 보여 가장 빠른 회복을 보임을 확인할 수 있었다(p<0.001)(Table 3)(Figure 3).

Table 3. Change of horizontal wire testing in each groups

Group	1day	3days	7days	14days	F-value(time)
I	2.80±0.45 ^{a)***}	2.80±0.45 ^{a)***}	2.80±0.45 ^{a)***}	2.80±0.45	109.7 ^{***}
II	0.80±0.45	0.60±0.45	1.20±0.45	2.20±0.45	
III	0.40±0.55	0.60±0.55	1.40±0.55	2.60±0.55	
IV	0.40±0.55	0.80±0.45	2.00±0.71	2.60±0.55	
V	0.40±0.55	0.80±0.45	2.40±0.55 ^{***}	2.80±0.45	
F-value(group)	1.18 ^{***}				

All value are showed Mean±SD ^{a)} significantly different from each groups statistically significant of the between group * p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001

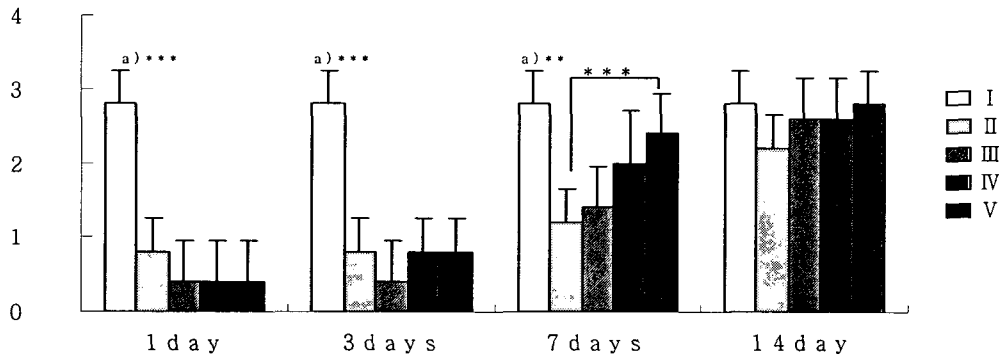


Figure 3. Change of horizontal wire testing in each groups.

3) **전정운동 기능검사 (vestibulomotor function testing)**

실험 군들의 시간에 따른 전정운동 기능검사의 변화를 반복측정 분산분석을 한 결과 측정시간의 차이에서 매우 유의한 차이를 보였으며

(p<0.001), 실험군간의 차이를 비교한 결과에서도 유의한 차이를 보였다(p<0.001). 시기별 군들간의 차이를 비교한 결과 1, 3, 7일에 유의성의 보여 차이가 있음을 확인할 수 있었다(p<0.001). 각 시기별 군간의 차이를 비교하기 위하여 사후 검

정한 결과 7일에서 II군과 IV군에서 유의한 차이를 보였으며(p<0.05), II군과 V군에서 더 큰 유

의성을 보여 다른군에 비해 빠른 회복을 보임을 확인할 수 있었다(p<0.01)(Table 4)(Figure 4).

Table 4. Changes of vestibulomotor function testing in each group

Group	1day	3days	7days	14days	F-value(time)
I	5.40±0.55 ^{a)***}	5.60±0.55 ^{a)***}	5.80±0.45 ^{a)***}	5.80±0.45	315.51 ^{***}
II	0.60±0.55	1.40±0.55	2.80±0.84	5.00±0.71	
III	0.80±0.45	1.40±0.55	4.00±0.71	5.40±0.55	
IV	0.80±0.45	1.60±0.55	4.20±0.84 [*]	5.60±0.55	
V	0.80±0.45	1.80±0.84	5.00±0.71 ^{**}	5.60±0.55	
F-value(group)	3.58 ^{***}				

All value are showed Mean±SD ^{a)} significantly different from each groups statistically significant of the between group * p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001

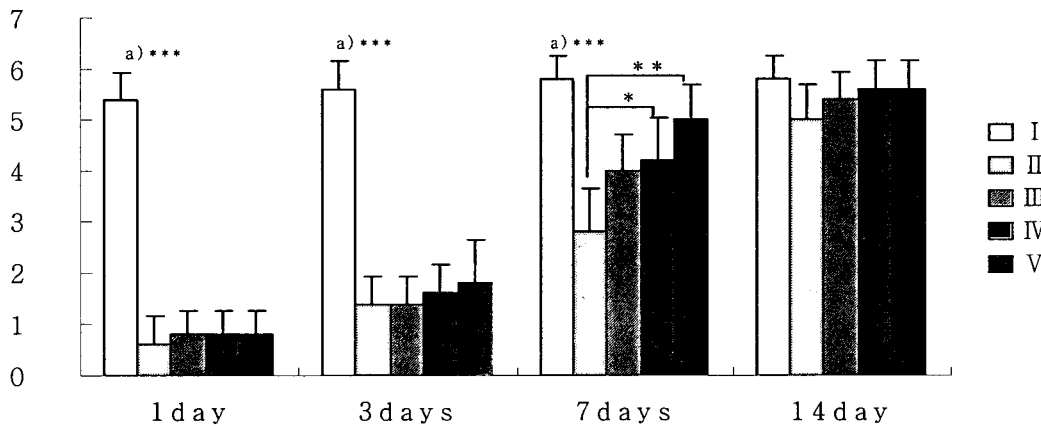


Figure 4. Changes of vestibulomotor function testing in each group.

4) 복합신경 운동기능 검사

(complex neuromotor function testing)

실험 군들의 시간에 따른 복합신경 운동기능 검사의 변화를 반복측정 분산분석을 한 결과 측정시간의 차이에서 매우 유의한 차이를 보였으며(p<0.001), 실험군간의 차이를 비교한 결과에서도 유의한 차이를 보였다(p<0.001). 시기별 군들

간의 차이를 비교한 결과 1, 3일에 큰 유의성을 보였으며(p<0.001), 7일에서도 유의성의 보여 차이가 있음을 확인할 수 있었다(p<0.01). 각 시기별 군간의 차이를 비교하기 위하여 사후 검정한 결과 7일에서 II군과 V군에서 유의한 차이를 보여 가장 빠른 회복을 보임을 확인할 수 있었다(p<0.05)(Table 5)(Figure 5).

Table 5. Changes of beam walking testing in each group

Group	1day	3days	7days	14days	F-value(time)
I	4.6±0.55 ^{a)***}	4.8±0.45 ^{a)***}	4.8±0.45 ^{a)**}	4.8±0.45	214.84 ^{***}
II	0.4±0.55	1.4±0.55	3.2±0.45	4.4±0.55	
III	0.8±0.45	1.6±0.55	3.4±0.55	4.4±0.55	
IV	0.6±0.55	1.6±0.55	3.6±0.55	4.4±0.55	
V	0.6±0.55	2.4±0.55	4.2±0.84 [*]	4.8±0.45	
F-value(group)		4.24 ^{***}			

All value are showed Mean±SD ^{a)} significantly different from each groups statistically significant of the between group * p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001

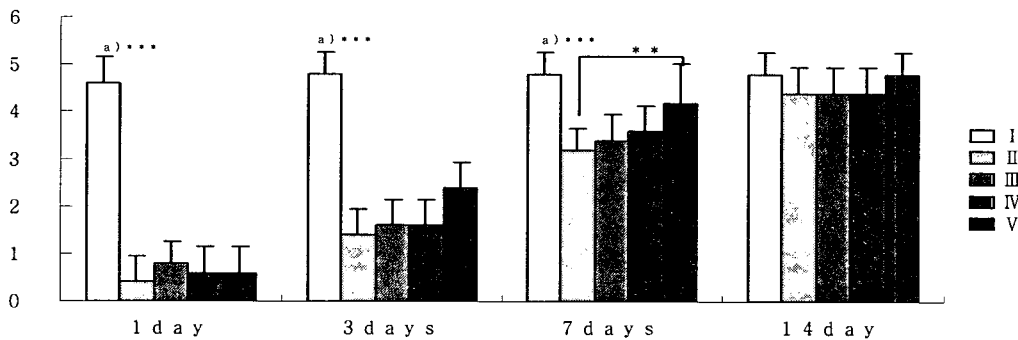


Figure 5. Changes of beam walking testing in each group.

IV. 고 찰

뇌졸중 발병 후 회복은 신경학적 회복과 기능적 회복으로 분류되며, 신경학적 회복은 3개월 이내에 최대로 회복이 이루어지며, 기능적 회복은 외부환경, 운동의 중재 유무, 환자의 의지력 등에 의해 좌우된다(Anderson, 1990). 이러한 것을 이해하기 위해서 중추신경계 손상 후 신경계의 변화와 행동의 변화에 대한 연구가 이루어지고 있다(Biernaskie와 Corbett, 2001).

그 결과 중추신경계는 다시 재생될 수 없다는 고전적인 중추신경계의 개념에서 재생이란 용어보다는 재구성(reorganization)이란 용어를 사용하

게 되었으며, 손상 후 뇌신경의 기능이나 구조가 재구성될 수 있는 능력을 가소성이라 정의하고 있다(Craik, 1991).

뇌가소성에 관여 할 수 있는 외부 자극들은 감각을 통한 자극, 전기자극, 약물, 운동, 생활환경과 환자 내부로부터의 모든 자극이 뇌가소성에 관여할 수 있다(Feeney 등, 1982). 그중 풍부한 환경과 감각자극은 더 많은 수상돌기를 성장시키고, 신경원 연결을 증가시켜서 더 많은 유전인자를 발현하고 피질 재조직화를 수정하는데 도움이 된다고 하였다(Johansson, 2000).

Cotman과 Beretoid(2002)는 인간의 행동학적 측면에서 의미 있는 변화를 일으킬 수 있는 능력의

가장 중요한 한 부분으로 행동 가소성(behavioral plasticity)의 개념을 설명하였다. 가소성 변화는 피질수준 뿐 아니라 시상, 뇌줄기 같은 피질 하 수준에서도 나타나며, 세포 수준에서 일어나는 변화와 주위 조직 내에 신경학적 회로를 재구성하도록 하여, 뇌기능을 재조직화 시키는 것으로 알려져 있다(Biernaskie와 Corbett, 2001).

본 연구에서는 신경의 재조직화를 알아보기 위하여 뇌졸중 모델 백서를 대상으로 신경계가 지속적이며, 능동적인 영향을 받을 수 있도록 강화된 환경과 좌골신경을 전기 자극을 한 결과 기능학적 회복에 어떠한 영향을 주는지 평가하여 임상적 위한 행동생리학적 기초 자료로 제공하고자 실시하였다.

최근 많은 연구에서 뇌손상 후 강화된 환경적 요소가 약물과 일반적 치료보다 더 좋은 신경 가소성과 행동학적 회복을 보였다고 보고되었으며(Biernaskie 등, 2004), 강화된 환경의 노출은 여러 가지 감각운동 과제(sensorimotor task)에 대한 행동학적 결과증진을 가져온다고 하였다(Johansson과 Ohlsson, 1996).

Varty 등(2000)은 강화된 환경 속에서 생활한 백서들이 일반적 실험실 환경에서 생활한 백서들에 비해서 기능적 활동력이 더 뛰어나다고 하였으며, 신경 성장 인자와 신경 성장 인자 수용기를 변화시킨다고 하였다(Pham, 1999). 이러한 운동 환경은 건강한 백서에서 뿐만 아니라 뇌경색을 일으킨 백서에서도 기능적 행동과 신경 성장 인자의 유전자 발현에 영향을 미친다고 하였다(Dahlqvist 등, 1999). 또한 신경 조직에 전기 자극을 주었을 경우, 신경 시냅스에서 소포의 증가, 신경 시냅스 면적의 증가, 신경전달물질의 분비 증가, 신경활성도의 변화 등을 유도할 수 있다고 하였다(You 등, 1998).

Catro-Alamancos와 Borrell(1995)도 백서에서 말초 전기자극을 주어 대뇌운동영역의 재구성을 유도하거나 촉진 시킬 수 있다고 하였다. 또한 특별한 근육의 기능적 증가를 위한 신경자극은 피질의 영역의 확장을 수반하였다(Traversa 등, 1997). Hirashima 와 Yokota(1997)도 말초신경에

자극을 주었을 경우 시상을 통하여 대뇌의 운동영역을 활성화시킬 수 있다고 하였다. 이는 감각의 구심성 자극이 뇌손상 후 피질의 변화에 기여하고 운동기능의 부분적 회복을 이끌며, 적절한 자극은 피질의 재조직화의 패턴에 영향을 주어 약화된 근의 조절을 증가시킬 수 있을 것이라 하였다(Bland 등, 2002).

본 연구는 뇌졸중 유발 백서모델에서 환경강화와 말초신경 전기자극이 신경행동학적 회복에 어떠한 영향을 주는지를 평가하기 위하여 경사판 검사, 철사 잡기 검사, 전정 운동 기능 검사, 복합 운동신경 검사를 실시하였다.

각 검사 결과 시간이 지남에 따라 운동기능의 회복됨을 확인 할 수가 있었으며, 각 검사 항목에서 II군에 비하여 III, IV, V군에서 더 좋은 점수를 보였다. 특히 II군에 비하여 환경강화와 전기자극을 같이 실시한 V군에서 경사판 검사, 전정 운동 기능 검사, 복합 운동신경 검사에서 높은 유의한 차이를 보였다.

날짜 별 실험군간의 값을 비교한 결과 1일차에서는 각 군들에서 유의성이 없었으나 7일차에서 V군이 II군에 비하여 경사판 검사, 전정 운동 기능 검사, 복합 운동 신경 검사에서 유의성을 보여 다른 군에 비하여 빠른 신경행동학적 회복을 보임을 확인 할 수 있었으며, 전정 운동 기능 검사에서 환경강화만 적용한 IV군에서 7일차에 유의성을 보여 말초신경 전기자극만 적용한 III군에 비하여 신경행동학적 회복이 조금 더 빠름을 확인할 수 있었으나 다른 검사에서는 유의성이 보이지 않아 두 군간에 많은 차이를 보이지는 않았다.

결과적으로 환경 강화와 신경 자극이 뇌손상 후 신경행동학적 회복에 효과적이라는 선행된 연구와 일치 하였으며, 강화된 환경과 말초신경 전기자극을 함께 하였을 경우 가장 좋은 신경행동학적 회복을 보임을 확인 할 수 있었다.

본 연구는 실험적으로 중대뇌동맥을 폐쇄시켜 유발된 허혈성 유발 백서모델을 대상으로 환경강화와 말초신경 전기자극이 신경행동학적 회복에 미치는 영향을 시기에 따라 관찰한 것으로, 그

결과 환경의 차이와 말초자극이 운동행동학적 변화를 이끌어 내는 것을 확인할 수 있었다. 그러나 본 연구에서의 얻어진 결과들은 실험동물을 대상으로 실시한 것이며, 운동기능향상의 원인이 되는 기전 중에서 일부에 국한되어서 변화를 관찰한 것이므로, 실제 뇌손상환자들에게 영향을 미칠 수 있는 치료 환경과 말초 자극이, 운동기능향상의 결과를 가져오는 것을 설명할 수 있는 조직학적, 화학적 변화와 함께 임상적 연구가 다각적으로 이루어져야 할 것이다.

V. 결 론

본 연구는 실험적 국소 뇌허혈 백서 모델을 대상으로 환경강화와 말초신경 전기자극이 신경행동학적 회복에 미치는 영향을 알아보기 위하여 신경행동학적 평가로 경사판 검사, 철사 잡기 검사, 전정 운동 기능 검사, 복합 운동신경 검사를 실시하여 다음과 같은 결과를 얻을 수 있었다.

1. 신경행동학적 검사결과 II군에 비하여 III, IV, V군에서 빠른 회복을 보였다. 그 중 V군이 II군에 비하여 7일 후 경사판 검사와 철사잡기 검사($p < 0.001$), 전정운동 기능검사($p < 0.01$), 복합 운동신경 검사($p < 0.05$)에서 유의한 차이를 보였으며, 시간에 따른 회복 양상에서도 3일 후 V군이 경사판 검사, 전정운동 기능검사, 복합 운동신경 검사에서 유의한 차이를 보였다($p < 0.05$).
2. III과 IV군을 비교한 결과 전정운동 기능검사에서 IV군이 II군에 비하여 7일차에 유의성을 보여($p < 0.05$) III군에 비하여 신경행동학적 회복이 조금 더 빠름을 확인할 수 있었으나, 다른 검사에서는 두 군 사이에 유의한 차이를 보이지는 않았다

이상의 결과로 신경학적, 행동학적 연구결과 뇌 손상 이후 강화된 환경과 말초신경 전기자극이 신경 가소성에 변화를 주었고 이로 인하여 신경행동학적 회복에 영향을 주는 것을 확인할 수 있었다

참고문헌

Anderson TP. Rehabilitation of patient with complete stroke. Krusen`s handbook of physical medicine and rehabilitation. 4th ed. Philadelphia, WB Saunders Co, 1990; 658-78.

Biernaskie J, Chernenko G, Corbett D. Efficacy of rehabilitative experience declines with time after focal ischemic brain injury. J Neurosci. 2004;24(5):1245-54.

Biernaskie J, Corbett D. Enriched rehabilitative training promotes improved forelimb motor function and enhanced dendritic growth after focal ischemic injury. J Neurosci. 2001;21(14):5272-80.

Bland ST, Pillai RN, Aronowski J et al. Early overuse and disuse of the affected forelimb after moderately severe intraluminal suture occlusion of the middle cerebral artery in rats. Behav Brain Res. 2001;126(1-2):33-41.

Castro-Alamancos MA, Borrell J. Functional recovery of forelimb response capacity after forelimb primary motor cortex damage in the rat is due to the reorganization of adjacent areas of cortex. Neuroscience. 1995;68(3):793-805.

Cotman CW, Berchtold NC. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. Trends Neurosciences. 2002;25(6):295-301.

Craik RL. Recovery processes: Maximizing function. Proceedings of the II STEP conference. In: Lister MJ. Eds, Contemporary management of motor control problems. Virginia, Bookcrafters, 1991;165-73.

Dahlqvist P, Zhao L, Johansson IM et al.

- Environmental enrichment alters nerve growth factor-induced gene A and glucocorticoid receptor messenger RNA expression after middle cerebral artery occlusion in rats. *Neuroscience*, 1999;93(2):527-35.
- Feeney DM, Gonzales A, Law WA. Amphetamine, haloperidol, and Experience interact to affect rate of recovery after motor cortex injury. *Science*. 1982;217(4562):855-7.
- Garrison SJ, Rolak LA, Dodaro RR. Rehabilitation of the stroke patient, rehabilitation medicine principles and practice. Philadelphia, Lippincott, 1977;565-9.
- Gharbawie OA, Gonzalez CL, Whishaw IQ. Skilled reaching impairments from the lateral frontal cortex component of middle cerebral artery stroke: a qualitative and quantitative comparison to focal motor cortex lesions in rats. *Behav Brain Res*. 2005;156(1):125-37.
- Gibson JN, Smith K, Rennie MJ. Prevention of disuse muscle atrophy by means of electrical stimulation: maintenance of protein synthesis. *Lancet*, 1988;2(8614):767-70.
- Grabowski M, Brundin P, Johansson BB. Paw-reaching, sensorimotor, and rotational behavior after brain infarction in rats. *Stroke*. 1993;24(6):889-95.
- Hirashima F, Yokota T. Influence of peripheral nerve stimulation on human motor cortical excitability in patients with ventrolateral thalamic lesion. *Arch Neurol*. 1997;54(5):619-24.
- Horak FB. Assumption underlying motor control for neurologic rehabilitation. In: Lister MJ. Eds, Contemporary management of motor control problems-proceeding of the II STEP Conference, Virginia, Book crafters, 1991:11-27.
- Jeftinija S, Urban L. Repetitive stimulation induced potentiation of excitatory transmission in the rat dorsal horn: An In Vitro Study, *J Neurophysiol*, 1994;71(1):216-28.
- Johanssen BB. Brain plasticity and stroke rehabilitation: the willis lecture. *Stroke*. 2000;31(1):223-30.
- Johansson BB, Belichenko PV. Neuronal plasticity and dendritic spines: effect of environmental enrichment on intact and postischemic rat brain. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2002;22(1):89-96.
- Johansson BB, Ohlsson AL. Environment, social interaction and physical activity as determinants of functional outcome after cerebral infarction in the rat. *Exp Neurol*. 1996;139(2):322-7.
- Klintsova AY, Scamra C, Hoffman M et al. Therapeutic effects of complex motor training on motor performance deficits induced by neonatal binge-like alcohol exposure in rats: II. A quantitative stereological study of synaptic plasticity in female rat cerebellum. *Brain Res*. 2002;937(1-2):83-93.
- Markgraf CG, Green EJ, Hurwitz BE et al. Sensorimotor and cognitive consequences of middle cerebral artery occlusion in rats. *Brain Res*. 1992;575(2):238-46.
- Montgomery PC, Connolly BH. Motor control and physical therapy: Theoretical framework and practice applications. Chattanooga group Inc. 1991:87-95.
- Ohlsson AL, Johansson BB. Environment influences functional outcome of cerebral of infarction in rats. *Stroke*. 1995;26(4):644-

- 9.
- O'Sullivan SB, Schmitz TJ. Physical Rehabilitation. Assessment and Treatment. 3th ed. Philadelphia, FA Davis Co, 1994:78-90.
- Pham TM. Changes in brain nerve growth factor levels and nerve growth factor receptor in rats exposed to environmental enrichment for one year. *Neuroscience*. 1999;94(1): 279-86.
- Ridding MC, Brouwer B, Miles TS et al. Changes in muscle responses to stimulation of the motor cortex induced by peripheral nerve stimulation in human subjects. *Exp Brain Res*, 2000;131(1):135-43.
- Sabri JS. Motor control, motor recovery after stroke, Assessment in Occupational therapy and physical therapy. Philadelphia, Saunders Co, 1997;249-71.
- Scherder EJ, Bouma A, Steen AM. Effects of short term transcutaneous electrical nerve stimulation on memory and affective behaviour in patients with probable Alzheimer's disease. *Behav Brain Res*. 1995;67(2):211-9.
- Scherder EJ, Van Someren EJ, Bouma A et al. Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation on cognition and behavior in aging. *Behav Brain Res*. 2000;111(1-2):223-5.
- Singh A, Black SE, Herrmann N et al. Functional and neuroanatomic correlations in poststroke depression: The Sunnybrook Stroke Study. *Stroke*. 2000;31(3):637-44.
- Traversa R, Cicinelli P, Bassi A et al. Mapping of motor cortical reorganization after stroke. A brain stimulation study with focal magnetic pulses. *Stroke*. 1997;28(1):110-7.
- Umplred DA. Neurological rehabilitation. 3th ed. St. Louis, Mosby, 1995:45-51.
- Van Praag H, Kempermann G, Gage FH. Neural consequences of environmental enrichment. *Nat. Neurosci. Rev*. 2000;1(3):191-8.
- Varty GB, Paulus MP, Braff DL et al. Environmental enrichment and isolation rearing in the rat : Effects on locomotor behavior and startle response plasticity. *Biol Psychiatry*. 2000;47(10):864-73.
- White AM, Truesdale MC, Bae JG. et al. Differential effects of ethanol on motor coordination in adolescent and adult rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 2002;73(3):673-7.
- You ZB, Tzschentke TM, Brodin E et al. Electrical stimulation of the prefrontal cortex increases cholecystokinin, glutamate, and dopamine release in the nucleus accumbens: an in vivo microdialysis study in freely moving rats. *J Neurosci*. 1998; 18(16):6492-500.