

치매모델 쥐의 과제지향 훈련이 인지기능 회복과 중추신경계 가소성에 미치는 영향

김석범*, 김동현**

*제주한라대학교 작업치료과

**김천대학교 작업치료학과

— 국문초록 —

목적 : 본 연구는 치매모델 쥐에게 과제지향 훈련을 반복적으로 실시하고 그 결과로 인지기능과 중추신경계 가소성의 한 지표 물질인 아세틸콜린의 함량 변화를 관찰하여 치매의 개선 효과를 확인하는데 그 목적이 있다.

연구방법 : 스코폴라민을 투여한 치매모델 쥐에게 과제지향 훈련을 수행하지 않은 실험군 I 과 과제지향 훈련을 수행한 실험군 II로 구성하였다. 과제지향 훈련은 앞발의 뺨기, 잡기, 옮기기를 적용하였고 장애물 보행을 실시하였다. 인지기능은 기억력의 측정에 정량화된 수동회피검사를 실시하였고 중추신경계 가소성의 변화는 아세틸콜린의 함량의 변화를 비교하였다.

결과 : 연구의 결과는 다음과 같다. 첫째, 스코폴라민을 투여한 치매모델 쥐의 과제지향 훈련을 실시한 후 4일부터 인지기능의 유의미한 향상이 있었다(.00). 둘째, 스코폴라민을 투여한 치매모델 쥐에 적용한 과제지향 훈련은 아세틸콜린 함량의 유의미한 증가를 보였다(.00).

결론 : 본 연구에서는 작업치료 중재 중 임상에서 노인성 치매환자에게 많이 수행하고 있는 과제지향 훈련을 치매모델 쥐에게 수행함으로써 기억력 개선을 통한 인지기능 향상과 중추신경계 가소성을 확인할 수 있는 아세틸콜린의 함량 증가를 과학적으로 입증하였다.

주제어 : 과제지향 훈련, 아세틸콜린, 치매

I. 서론

인간의 수명이 증가함에 따라, 노화와 관련된 질환의 유병률이 증가하고 있다. 이러한 질병들 중 개인의 정신기능을 빼앗고 결국 주위에 의존하게 만드는 가장 힘들고 두려워하는 뇌 질환으로 치매가 있다. 노인의 치매는

엄청난 비율로 늘어나는 전염병이고 현대 의학의 위기이다(Howes와 Perry, 2011).

한국의 고령화는 타국보다 매우 빠른 속도로 진행되고 있으며 2017년 기준으로 65세 이상의 노인인구 중 한가지 이상의 만성질환을 가진 노인은 86.7%로 나타났다(Kim, Lee, Lee, Lee, Lee, 2019). 이 중 정신질환에 속하

교신저자: 김동현(dreamk22@naver.com)

접수일: 2019년 7월 31일 심사일: 2019년 8월 1일 게재승인일: 2019년 8월 23일

는 치매의 유병률은 2018년 기준으로 노인인구의 10%를 넘겼고 그 수는 75만명으로 추정하고 있다. 치매는 한국에만 국한된 노인의 문제가 아니다. Ferri 등(2005)에 따르면 전 세계적으로 2억 4,300만 건의 치매가 발생하며 연간 발생 건수는 460만 건에 이른다고 하였다. 추정치에 따르면, 그 수는 20년 마다 두 배로 늘어나 2040년까지 8,110만 명에 이를 것으로 보고 있다.

매년 증가하는 치매에 대하여 중요성이 높아지고 있는 치매에 대한 접근 및 중재에서의 작업치료는 독립성 확보와 사회참여에 주안점을 두고 있으며 이를 위한 일상생활활동의 수행능력의 향상을 촉진하여 행동수정을 이끌어 내는 역할을 하고 있다(Gitlin, Corcoran, Winter, Boyce & Hauck, 2001).

Kielhofner(1992)는 사람은 작업에서 기인하는 존재이므로 노인들이 목적을 가진 활동, 즉 작업활동에 참여함으로써 기대감과 만족감을 높일 수 있고 자존감을 높일 수 있다고 하였다. Arya 등(2012)은 기능향상을 위해 목적있는 과제수행의 훈련이 효과적이라 하였고 직접 수행하는 작업기반 훈련은 작업 성취의 효과적 방법이며 만족도 또한 향상할 수 있는 방법이라 하였다.

작업치료 중재에서 과제지향 훈련에는 팔의 뻗고 당기, 물건 잡기, 잡아서 옮기기 등과 이러한 유형에 물건의 모양을 다양하게 적용하는 팔 영역(Winstein, Rose, Lewthwaite, Chui, & Azen, 2004)과 트레드밀, 장애물 등을 설치하여 보행훈련을 시키는 다리 영역(Richards, Malouin, Wood-Dauphinee, Williams, Bouchard & Brunet, 1993)으로 구분하여 수행할 수 있다. 작업치료 중재에서 과제지향 훈련은 여러 영역에서 효과 입증의 연구보고가 있으며 임상에서는 예전부터 과제수행 중재를 시행하고 있다.

치매는 일반적으로 알츠하이머형 치매와 혈관성 치매, 그리고 기타 요인에 의한 치매로 구분할 수 있지만, 노인의 알츠하이머형은 혈관성 치매가 50% 이상을 담당하고 있고, 파킨슨 질환 치매와 루이소체 치매 모두를 가지고 있는 루이소체 형태의 치매가 나머지 비슷한 비율을 차지한다. 동일한 연령의 인지적으로 건강한 노인과 비교했을 때, 혈관성 치매와 루이소체형 치매 환자들에게서 노인반(플라크)과 신경섬유농축(tangles)이 더 흔하게 나타나고, 시누클레인(synuclein)/루이소체 축적이 흔한 생화학적 특징을 갖는다(Kovacs, 2008).

알츠하이머 치매는 점진적인 변화를 가지는 신경변성

질환으로 많은 노인들에게서 인지기능의 소실을 초래한다. 알츠하이머 치매의 뇌는 세포외 플라크에 아밀로이드 베타 단백질의 축적과 세포내 신경섬유 농축체의 타(tau) 단백질의 과인산화가 특징이다. 그리고 시냅스와 가지돌기의 변성과 기억 과정에 포함되는 신경세포의 점진적인 소실을 보인다. 이러한 변성의 원인은 현재 매우 활발히 연구가 되어지고 있고 유전적인 가설도 형성되었지만 발병 기전의 정확성에는 한계가 있다(Selkoe, 2001).

아밀로이드 베타 단백질은 뇌의 정상적인 시냅스 기능을 위해 필요한 단백질이다. 아밀로이드 베타 단백질의 자가응집(self-aggregates)이 다양한 크기의 소중합체가 되어 뇌실질과 혈관에 신경성 플라크를 형성한다. 알츠하이머가 진행되는 동안 플라크를 형성하는 아밀로이드 베타 단백질 응집 생성이 급증하여 신경계를 명확히 구분하기가 어렵게 된다. 그리고 아밀로이드 베타 단백질의 소중합체와 플라크는 효과적인 시냅스 독성물질로 시냅스 활성을 억제하고, 세포내 칼슘 수준을 변화시킴으로 산화 스트레스(oxidative stress)를 촉발하고 염증과정을 자극하여 신경 장애를 초래한다(Mathew, Yoshida, Maekawa, Sakthi, 2011).

1970년 중반부터 사후연구에서 알츠하이머 치매의 병인으로 콜린성 체계가 주목을 받으며 편도체와 해마, 대뇌겉질에 콜린아세틸트랜스퍼라제(choline acetyltransferase, ChAT)와 아세틸콜린에스테라제(Acetylcholinesterase, AChE)의 소실을 보여줬다. 더욱이 아밀로이드 베타 단백질 플라크의 증가와 인지감소가 콜린아세틸트랜스퍼라제 활성의 감소와 관계가 있다고 밝혀졌다(Perry, Tomlinson, Blessed, 1978). 신경전달물질인 아세틸콜린은 기억과 인지기능에 중요한 역할을 하는 것으로 알려졌다. 인지 손상 정도에 따라 9%에서 33% 범위로 아세틸콜린에스테라제 활성의 감소가 있었으며 콜린성 체계의 장애는 일화 기억보다는 작업기억과 집중에 관련 있다(Kadir, Almkvist, Wall, 2006).

치매 증상에 주로 포함되는 기준은 다발적(multiple) 인지 손상, 현저한 기억 소실(특히, 새로운 기억을 형성하는 능력), 집중력 관련 기능과 수행기능, 언어와 사회 기술이다(American Psychiatric Association, 2000).

치매의 특징은 여러 영역의 인지손상으로 수단적(도구적, instrumental)인 일상생활동작(Activities of Daily Living, ADL)능력 소실과 결부된다. 수단적 일상생활동작 훈련(Instrumental Activities of Daily Living, IADL)은 식사준비, 집안일 수행과 같이 고차원의 활동으로 사

회에서 독립적으로 기능하는데 필요한 것이다. 일상생활 동작 훈련을 위해서는 고도의 인지기능이 필요하고 초기부터 인지감소에 영향을 많이 받는다. 이로 인해 수단적 일상생활동작 훈련은 치매 초기에 영향을 많이 받고 이후 이러한 영향으로 점차적으로 인지기능이 감소하게 된다(Franssen, Reisberg, 1991). 치매 초기 특징은 인지감소 뿐만 아니라 특정(시각) 운동 기능의 결함도 가져온다. 치매 환자는 시각 자극에 더 늦게 반응하고 뺨기 과제 시 손 운동 시간이 지연된다. 이러한 결함들은 인지와 시각 운동 기능의 통합에 포함된 뇌 신경망의 변성이 원인이라 추측된다(Pettersson, Engardt, 2002). 눈-손 협응 동작의 정확한 조절은 많은 수단적 일상생활동작 훈련 수행을 안전하고 효율적으로 하는데 중요한 역할을 한다(Thomas, 2001).

일반적으로 치매 초기에 대부분 발견할 수 있는 기억 소실은 단편적인 현상이 아니라 광범위한 현상과 관련이 있다고 볼 수 있다. 예로, 치매 환자에게는 최소 두 가지 측면의 운동기억이 상대적으로 보존되어있다. 운동기억의 두 가지 측면이란 운동기술을 학습 할 수 있는 능력과 자가 생성(self-generated) 운동에 대한 인출(recall) 능력이다. 치매 환자가 이러한 능력을 갖고 있다는 사실은 일상생활동작 환경에서 환자가 일상생활동작 과제수행 활동을 “어떻게(how)” 수행하는지 아는 기억을 유지하지만, 자신이 “무엇을(what)” 해야 할 지 (예. 어떤 항목을 선택할지, 사물이 어디에 위치하는지)에 대해서는 알지 못한다. 왜냐하면 정보의 의식적인 회상(conscious recollection)이 어렵기 때문이다(Dick, 1992).

선택적인 기억 손상 외에도 치매 환자는 기능적 수행력을 제한할 수 있는 다른 인지적, 신체적 손상을 경험한다. 또한 고차원적인 인지의 결함은 계획하기, 시작하기의 손상, 판단, 적응, 결정하기의 어려움으로 나타나게 된다(Connolly와 Williams, 1993).

본 연구는 치매모델 쥐에게 작업치료 중재인 과제수행을 반복적으로 실시하고 그 결과로 인지기능의 변화를 확인하고 중추신경계 가소성의 한 지표 물질인 아세틸콜린의 함량 변화를 관찰하여 치매의 개선 효과를 확인하는데 그 목적을 두고 있다.

II. 연구 방법

1. 연구대상

본 연구는 2018년 12월 지역의 동물실험실에서 실시하였다. 치매모델 쥐는 200g의 Sprague-Dawley계 수컷 흰 쥐를 사용하였고 실험진행 기간 동안 적정량의 물을 제공하였으며 먹이는 실험군 I은 적정량을 공급하였고 실험군 II는 먹이를 이용하여 과제지향 훈련을 유도하였다. 실내온도는 $22\pm 2^{\circ}\text{C}$ 를 유지하였고 조명은 12시간을 기준으로 광주기, 암주기로 적용하였으며 스트레스 유발이 가능한 요소를 최대한 제거하였다.

실험대상은 실험군 I, 실험군 II로 구분하였고 각각 8마리씩 총 16마리로 구성하였다. 실험군 I은 스코폴라민(scopolamine) 투여 후 비중재군, 실험군 II는 스코폴라민 투여 후 과제수행 중재군으로 구성하였다. 치매모델 쥐는 스코폴라민을 투여하여 제작하였고 스코폴라민은 중추신경의 전달물질인 아세틸콜린 발현을 억제하고 기억 장애를 유발할 수 물질이다. 기억손상을 유발하기 위해 100g당 0.2mg의 스코폴라민(Sigma Co., USA) 복강투여를 실험 30분 전에 실시하였다. 사전실험을 거쳐 실험결과 도출은 4일로 구성하였다.

2. 연구도구

1) 과제지향 훈련

팔 영역의 과제지향 훈련은 먹이를 실험 쥐가 앞발을 뺨어 먹이를 먹을 수 있도록 거리를 두어 팔 뺨기와 잡기, 옮기기(입으로 가져오기) 과제를 50회 반복 수행하게 하였다. 그리고 시각정보의 활성을 위해 먹이의 위치와 높이에 움직임을 주어 매회 다르게 적용하였다. 다리 영역의 과제지향 훈련은 실험쥐 트레드밀에 중간 중간 장애물을 설치하고 트레드밀 뒷면은 전도체를 이용한 미세 전류 전달을 통하여 장애물을 넘어서 계속 보행하도록 유도하였다.

2) 인지기능 검사

실험동물의 기억력 행동검사인 수동회피검사(Van der Zee, Biemans, Gerkema & Daan, 2004)은 기억력의 측정에 정량화된 시험방법으로 설치류의 작업기억능력(working

memory ability)을 측정할 수 있다. 수동회피검사에 사용하는 도구는 셔틀박스(shuttle box, 50×15×40 cm, electric grid floor, Ugo, Italy)를 사용하여 칸막이 문으로 방이 나누어져 있다. 한쪽 방은 1500Lux 밝기의 조명을 켜고 나머지 방은 조명이 없는 어두운 방으로 구성되어 있다. 방과 방 사이에 칸막이 문이 있어 1500Lux 조명의 방의 실험 쥐는 중간에 개방된 칸막이 문을 통하여 다른 방으로 이동하면 칸막이가 닫히게 된다. 이때 조명 점등 시작부터 다른 방으로 이동 후 칸막이 문이 닫히는 시간(대기 시간; latency time)을 측정하였다. 10회의 학습을 통하여 기억하게 하였고 어두운 방으로 들어간 후 칸막이 문이 닫히면 바닥의 전도체 판을 통하여 3초 동안 3mA의 전류를 통하게 하여 전기쇼크를 유도하였다. 날이 경과됨에 따라 문이 열렸을 경우 조명이 있는 방에서 어두운 방으로 이동하는 시간을 측정하였다.

3) 중추신경계 가소성 검사

뇌조직의 아세틸콜린 함량 측정은 Hestrin(1949)의 방법에 기인하여 알카라인 하이드록실아민(alkaline hydroxylamine)을 가진 아세틸(acetyl) 유도물의 반응을 기초로 측정하였다. 뇌의 균질액 50 μ l를 1%의 하이드록실아민(hydroxylamine)을 첨가하여 혼합한 후 다시 염화철(FeCl)을 첨가하여 530nm의 흡광도를 측정하여 아세틸콜린 함량을 측정하였다.

3. 자료 분석

치매모델 쥐의 과제지향 훈련을 수행하지 않은 실험군 I, 과제지향 훈련을 수행한 실험군II의 실험 전 동질성 검사에서 정규성이 확인되어 모수검정을 실시하였다. 각군의 인지기능 향상의 비교는 one-way ANOVA를 이용하였고 사후분석은 Duncan's multiple test를 적용하여 분석하였다. 아세틸콜린 함량의 비교는 Paired t-test를 실시하여 그 결과 값을 분석하였다. 유의수준은 .05로 지정하였다.

Ⅲ. 연구결과

1. 인지기능 향상 비교

스코폴라민을 투여한 기억력 손상 치매모델 쥐의 과제지향 훈련 후 수동회피반사검사를 통한 대기시간을 비교한 결과, 과제지향 훈련을 수행하지 않은 실험군 I 과 과제지향 훈련을 수행한 실험군II의 비교에서는 과제지향 훈련을 수행한 실험군II의 4일 후 대기시간이 유의미하게 늘어남을 확인하였고, 실험군II의 일별 비교에서도 4일 후 대기시간이 유의미하게 늘어남으로 인한 기억 손상의 개선이 있음을 알 수 있었다(Table 1).

Table 1. Effect of the Task-oriented Training on Scopolamine-induced Memory Impairment Rat in Passive Avoidance Response Test during 4 Days (sec)

Group	1 day ^a	2 days ^b	3 days ^c	4 days ^d	p
experimental group I	229.44±8.03	224.70±8.89	226.37±7.92	231.20±8.11	.31
experimental group II	230.59±7.06	231.61±9.45	233.19±6.58	272.53±7.34	.00*
					(d > a,b,c)
p	.15	.32	.31	.00*	

*p <.05

Table 2. Change of the Acetylcholine after Task-oriented Training to Scopolamine-induced Memory Impairment Rats. (μ mol/mg)

	Acetylcholine concentration		p
	Task-oriented training (before)	Task-oriented training (after)	
experimental group I	24.98±2.51	24.23±3.04	.45
experimental group II	25.01±1.92	31.47±3.76	.00*

*p <.05

2. 뇌조직의 아세틸콜린 함량 비교

스코폴라민을 투여한 기억 손상 치매모델 쥐의 뇌조직 아세틸콜린 함량을 비교한 결과, 과제지향 훈련을 수행하지 않은 실험군 I에서는 유의미한 차이가 없었고 과제지향 훈련을 수행한 실험군 II에서는 유의미한 차이로 인한 중추신경계 가소성의 개선 효과를 확인할 수 있었다(Table 2).

IV. 고찰

노인의 행복한 노후를 위해서는 신체적, 정신적, 사회적, 환경적 지원이 필요하다. 특히 신체적인 부분에서는 건강한 신체를 위한 다각적인 지원이 개인적, 국가적으로 수행되어 지고 있지만 정신적, 사회적 지원이 활성화된 것은 최근의 일이다. 노인의 운동기능과 신체활동의 문제는 일상생활동작에 제한을 가져와 낙상의 위험도를 증가시켜 결국 사망을 예측할 수 있게 한다. 따라서 신체적인 상태는 건강의 매우 중요한 측면이다(Murphy, Williams, Gill, 2002). 그러나 뇌질환인 치매는 신체적 건강만으로 해결할 수 있는 문제가 아니다. 우리나라도 치매 노인의 증가와 국가적 의료예산의 증가를 이유로 이제 치매안심센터 운영과 같은 치료적, 예방적 차원의 지원을 수행하고 있다. 따라서, 치매노인을 위한 치료적 차원에서 작업치료의 중요성이 새롭게 부각되고 있다.

치매는 학습과 기억에 중요한 역할을 하는 콜린성 계통(cholinergic system)의 손상과 신경전달물질인 아세틸콜린의 감소로 인지기능이 나빠지는 질환이다(Giovanini, Casamenti, Bartolini, 1997).

초기 알츠하이머 치매의 주요 손상 부분은 일화(episodic) 기억 기능이고, 많은 연구자들은 집중과 수행기능 또한 손상된다고 했다(Perry와 Hodges, 1999). Boer, Pel, Steen, Rattace-Raso(2015)는 인지 손상 환자들에게서 수단적 일상생활동작의 기능과 관계있는 뺨기 과제 시 손동작의 지연이 나타난다고 하였다. 본 연구에서도 스코폴라민을 주입한 인지기능 손상 치매모델 쥐에게서 계속적인 과제 수행의 어려움을 보였다. 스코폴라민은 항 콜린성 물질로 신경의 시냅스에서 아세틸콜린의 활성을 감소시키는 물질로 노화로 인한 중추신경계 장애에서 기억 손상을 유도하는 연구에 주로 활용되어 왔다(Fan, Hu, Li, Yang,

Xin, Wang, Ding & Geng, 2005). 그러나, 실험 쥐는 야생성을 가지고 있기 때문에 약리적으로 용해도가 커서 작용 부위의 침투가 빠른 이점은 있으나 영구적인 손상을 시키기에는 한계가 있다. 그래서 본 실험에서는 스코폴라민을 투여하여 인지기능 손상을 유도하였고 단기간의 실험을 통하여 인지기능의 변화를 관찰하기에 적합한 단기기억 인지기능 검사 방법인 수동회피검사를 실시하여 긍정적인 인지기능의 기능적 변화를 확인하였다. 복잡한 수단적 일상생활동작을 안전하고 효율적으로 수행하기 위해서는 연속적인 선행 안구 운동이 생성되어야 하고(Land, 2006). 이러한 동작이 수행되는 동안 시각정보가 운동 활동으로 통합하는 능력이 매우 중요하다. 시각은 인간이 가지는 특수감각 중에서 가장 강하게 작용하는 감각이다. 본 연구에서는 먹이활동에서 위치와 높이의 움직임을 주어 강제로 시각정보의 활성을 유도하였다. 팔 뺨기와 잡기, 옮기기(입으로 가져오기) 과제에는 먹이에 집중하는 시각정보도 동시에 포함됨으로 이 또한 과제지향의 일부분이라 할 수 있을 것이다.

시각정보의 감각중추인 뒤마루엽 겹질은 이러한 과정에서 중요한 역할을 한다. 뒤마루엽 겹질에는 눈과 손의 시간과 공간 협응에 필요한 여러 영역을 포함하고 있다(Pierrot-Deseilligny, Milea, Muri, 2004). 최근 연구에서 치매 단계에 있는 인지 손상 환자에게서 마루엽의 기능적 변성이 일어났다는 보고가 있다(Jacobs, 2012). 뺨기와 같은 과제는 눈과 손의 수의적 운동을 생성하는 다발적 인지-운동 기능을 포함하고 있다. 이를 위해서는 마루엽과 이마엽 구조들의 정확한 소통과 활성이 필요하다(Pierrot-Deseilligny, Milea, Muri, 2004).

알츠하이머 치매의 신경병리학적 소견은 학습과 기억에 포함되는 대뇌 영역의 광범위한 신경세포 소실과 동반된 뇌 위축, 세포내 신경섬유 농축체 축적, 타우(tau)단백질의 축적, 뇌 세포의 플라크에 아밀로이드 베타 단백질 축적, 아밀로이드 혈관병증이다(Karch 등, 2012). 알츠하이머 치매는 뇌의 여러 영역에서 신경전달물질 체계의 결합이 있고, 특히 대뇌 콜린성 체계와 소마토스타틴(somatostatin)을 포함하고 있는 신경 체계가 가장 많이 손상받는다. 따라서 아세틸콜린 합성, 유리, 흡수, 콜린아세틸트랜스퍼라제(ChAT)와 아세틸콜린에스테라제(AChE)의 활성이 감소한다(Perry, 1986).

콜린성 체계는 인지 과정에 있는 대뇌 신경회로(circuits)

의 기능적, 구조적 재형성(remodelling)에 중요한 역할을 한다(Schliebs, Arendt, 2011). 바닥 앞뇌(basal forebrain)와 뇌줄기에서 상행하는 콜린성 체계의 기능부전과 대뇌겉질에서의 콜린성 신경전달물질의 소실은 인지기능 감소의 기본으로 제안된다(Bartus, Dean, Beer, 1982). 본 연구에서는 이러한 콜린성 체계의 기능회복과 콜린성 신경전달물질의 변화를 통한 중추신경계 가소성을 확인하기 위해서 뇌조직의 아세틸콜린 함량 변화를 검사하였다. 그리고 작업치료의 과제지향 훈련이 효과가 있음을 확인할 수 있었다.

작업치료의 과제지향 훈련의 목적은 운동행동을 극대화하여 작업 수행을 개선하기 위함이다(Bass-Haugen, Mathiowetz, Flinn, 2002). 이 접근법은 종종 신경재활 중재로 활용되고 이 중재를 경험한 환자들은 인지와 지각기능의 변화를 보인다. 그러므로 인지기능 소실을 보이는 뇌질환인 치매에서 작업치료사는 일반적으로 과제지향 훈련을 수행하고 있다. 본 연구에서는 이러한 과제지향 훈련이 치매의 인지기능 향상에 영향을 줄 수 있음을 과학적 실험을 통하여 증명하였다.

연구의 제한점은 아세틸콜린의 함량에 국한한 실험이었고 과제지향 훈련이 노인의 치매에 효과가 있음을 좀더 정밀하고 세부적으로 입증하기 위해서는 아세틸콜린에스테라제(Acetylcholinesterase)의 활성도 동시에 비교하는 것이 필요할 것이다. 그리고 단기간의 실험에 국한된 결과의 도출이었다. 따라서, 본 연구의 뒤를 이어 아세틸콜린에스테라제의 활성도를 비교하는 연속 연구와 영구적인 손상을 가진 유전자 변이 치매모델(PDAPP, Tg PDGFB-APPswelnd, Tg2576, App23 등) 쥐를 이용한 장기간의 과제지향 훈련 적용을 통한 연구 그리고 시각정보와 과제지향 훈련을 분리한 치매에 대한 다각적인 중재 접근의 연구가 필요할 것으로 사료된다.

V. 결 론

본 연구는 작업치료 중재에서 경증 치매환자에게 적용되는 여러 가지 방법 중 과제지향 훈련을 통한 과제수행이 기억향상에 어떠한 영향을 미치는지를 기억력 행동검사인 수동회피시험을 통하여 확인하였고 중추신경계의 개선 효과를 확인하기 위해서 뇌조직의 아세틸콜린 함량 변화를 통하여 과학적으로 증명하였다.

노인성 치매의 경우 다양한 작업치료 중재가 있지만 그 효과는 과학적 입증에 어려움이 있다. 본 연구에서는 작업치료 중재 중 임상에서 노인성 치매환자에게 많이 수행하고 있는 과제지향 훈련의 과제수행을 치매모델 쥐에게 수행함으로써 기억력 개선을 통한 인지기능 향상과 중추신경계 가소성을 확인할 수 있는 아세틸콜린의 함량 증가를 과학적으로 입증할 수 있었다. 본 연구의 결과에서 도출된 자료는 향후 치매의 작업치료 중재에 대한 과학적 근거마련과 기초자료로 사용이 가능할 것이다.

REFERENCES

- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th edition). Arlington, US: American Psychiatric Publishing Inc.
- Arya, K. N., Verma, R., Garg, R. K., Sharma, V. P., Agarwal, M., & Aggarwal, G. G. (2012). Meaningful task-specific training(MTST) for stroke rehabilitation: A randomized controlled trial. *Topics in Stroke Rehabilitation, 19*(3), 193-211.
- Bartus, R. T., Dean, R. L., Beer, B., & Lippa, A.S. (1982). The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science, 217*, 408-414.
- Bass-Haugen, J., Mathiowetz, V., & Flinn, N. (2008). Optimizing motor behavior using the occupational therapy task-oriented approach. In M. V. Radomski & C. A. Trombly Latham (Eds.), *Occupational therapy for physical dysfunction* (6th ed., pp. 598-617). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Boer, C., Pel, J. M., Steen, J., & Mattace-Raso, F. (2015). Delays in manual reaching are associated with impaired functional abilities in early dementia patients. *Dementia Geriatr Cogn Disord., 40*, 63-71.
- Connolly, N. K., & Williams, M. E. (1993). Plaques and tangles in approaching dementia. *Gerontologist, 33*, 133-135.
- Dick, M. B. (1992). Motor and procedural memory in

- Alzheimer's disease. In L. Backman(Ed). *Memory functioning in dementia*. 135-152. Amsterdam: North-Holland.
- Fan, Y., Hu, J., Li, J., Yang, Z., Xin, X., Wang, J., Ding, J., & Geng, M. (2005). Effect of acidic oligosaccharide sugar chain on scopolamine-induced memory impairment in rats and its related mechanisms. *Neurosci. Lett.*, *374*, 222-226
- Ferri, C. P., et al. (2005). Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*, *366*, 2112-2117.
- Franssen, E. H., Reisberg, B., Kluger, A., Sinaiko, E., & Boja, C. (1991). Cognition-independent neurologic symptoms in normal aging and probable Alzheimer's disease. *Arch Neurol.*, *48*, 148-154.
- Giovannini, M. G., Casamenti, F., & Bartolini, L. (1997). The brain cholinergic system as a target of cognition enhancers. *Behav. Brain Res.*, *83*, 1-5.
- Gitlin, L. N., Corcoran, M., Winter, L., Boyce, A., & Hauck, W. W. (2001). A randomized, controlled trial of a home environmental intervention effect on efficacy and upset incaregivers and on daily function of persons with dementia. *The Gerontologist*, *41*(1), 4-14.
- Hestrin, S. (1949). Thereaction of acetylcholine and other carboxylic and derivatives with hydroxylamine and its analytical application. *J. Biol Chem.*, *180*, 249-261.
- Howes, M. J. R., & Perry, E. (2011). The role of phytochemicals in the treatment and prevention of dementia. *Drugs Aging*, *28*(6), 439-468.
- Jacobs, J. I., Van Boxtel, M. P., Jolles, J., Verhey, F. R., & Uylings, H. B. (2012) Parietal cortex matters in Alzheimer's disease: an overview of structural, functional and metabolic findings. *Neurosci Biobehav Rev.*, *36*, 297-309.
- Kadir, A., Almkvist, O., & Wall, A. (2006). PET imaging of cortical 11C-nicotine binding correlates with the cognitive function of attention in Alzheimer's disease. *Psychopharmacology*, *188*, 509-520.
- Karch, C. M., Jeng, A. T., Nowotny, P., Cady, J., Cruchaga, C., & Goate, A. M. (2012). Expression of novel Alzheimer's disease risk genes in control and Alzheimer's disease brains. *PloS one*, *7*(11), e50976.
- Kielhofner, G. (1992). *Conceptual foundation of occupational therapy*(2nd ed.). Philadelphia: FA davis Co.
- Kim, D. R., Lee, S. Y., Lee, S. H., Lee, Y. J., & Lee, Y. J. (2019). Factors affecting social distance between nursing students and older adults with demetia: focusing on dementia knowledge, attitude and ageism. *Journal of Korea Convergence Society*, *10*(7), 373-381.
- Kovacs, G. G., Alafuzoff, I., Al-Sarraj, S., et al. (2008). Mixed brain pathologiesin dementia: The BrainNet Europeconsortium experience. *Dement Geriatr Cogn Disord.*, *26*(4), 343-350.
- Land, M. F. (2006). Eye movements and the control of actions in everyday life. *Prog Retin Eye Res.*, *25*, 296-324.
- Mathew, A., yoshida, Y., Maekawa, T., & Sakthi Kumar, D. (2011). Alzheimer's disease: Cholesterol a menace? *Brain Res Bull.*, *86*, 1-12.
- Murphy, S. L., Williams, C. S., & Gill, T. M. (2002). Characteristics associated with fear of falling and activity restriction in community-living older persons. *J Am Geriatr Soc.*, *50*, 516-520.
- Perry R. J., Hodges J. R. (1999). Attention and executive deficits in Alzheimer's disease: a critical review. *Brain*, *122*, 383-404.
- Perry, E. K. (1986). The cholinergic hypothesis - ten years on. *Br Med Bull*, *42*, 63-69.
- Perry, E. K., Tomlinson, B. E., & Blessed, G. (1978). Correlation of cholinergic abnormalities with senile plaques and mental test scores in senile dementia. *Br Med J.*, *2*, 1457-1459.
- Pettersson, A. F., Engardt, M., & Wahlund, L. O. (2002). Activity level and balance in subjects with mild Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.*, *13*, 213-216.
- Pierrot-Deseilligny, C., Milea, D., & Muri, R. M. (2004). Eye movement control by the cerebral cortex. *Curr*

Opin Neurol., 17, 17-25.

Richards C. L., Malouin F., Wood-Dauphinee S., Williams J. I., Bouchard J. P., Brunet D. (1993). Task-specific physical therapy for optimization of gait recovery in acute stroke patients. *Am Congr Rehabil Med Am Acad Phys Med Rehabil.*, 74, 612-620.

Schliebs, R., & Arendt, T. (2011). The cholinergic system in aging and neuronal degeneration. *Behav Brain Res.*, 221, 555-563.

Selkoe, D. J. (2001). Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. *Physiol. Rev.*, 81, 741-766.

Thomas, V. S. (2001). Excess functional disability among demented subjects? Findings from the

Canadian study of health and aging. *Dement Geriatr Cogn Disord.*, 12, 206-210.

Van der Zee, E. A., Biemans, B. A. M., Gerkema, M. P. & Daan, S. (2004). Habituation to a test apparatus during associative learning is sufficient to enhance muscarinic acetylcholine receptor immunoreactivity in rat supra chiasmatic nucleus. *J. Neurosci. Res.*, 78, 508-519.

Winstein, C. J., Rose, D. K., Tan, S. M., Lewthwaite, R., Chui, H. C., Azen, S. P. (2004). A randomized controlled comparison of upper extremity rehabilitation strategies in acute stroke: a pilot study of immediate and longterm outcomes, *Arch Phys Med Rehabil.*, 85, 620-638.

Abstract

Effect of Task-oriented Training on Cognitive Function Recovery and CNS Plasticity in Scopolamine-induced Dementia Rats

Kim, Souk-Boum*, Ph.D., P.T., Kim, Dong-Hyun**, Ph.D., P.T., S.W.

*Dept. of Occupational Therapy, Cheju Halla University

**Dept. of Occupational Therapy, Gimcheon University

Objective : The purpose of this study is to repeatedly conduct task-oriented training in scopolamine-induced dementia rats and as a result observe changes in the content of acetylcholine, a marker of cognitive function and central nervous system plasticity, to identify the improvement effect of dementia.

Methods : It consisted of two groups. One group I was that did not perform task-oriented training in scopolamine-induced dementia rats and the other group II was that performed task-oriented training. Task-oriented training involved stretching, grasping and moving arms and walking obstacles on the legs. We performed a quantified passive avoidance test in the measurement of memory for cognitive function and compared the change in the content of acetylcholine for the plasticity of the central nervous system.

Results : The results of the study are as follows:

First, there was a significant improvement in cognitive function since the 4th days after task-oriented training of scopolamine-induced dementia rats(.00). Second, task-oriented training applied to scopolamine-induced dementia rats showed a significant increase in acetylcholine content.

Conclusion : In this study, task-oriented training, which is often performed on senile dementia patients during occupational therapy intervention, was scientifically demonstrated in scopolamine-induced dementia rats by enhancement of cognitive function through memory improvement and increase in the content of acetylcholine confirming central nervous system plasticity.

Key words : Acetylcholine, Dementia, Task-oriented training