

# 체성운동영역이 제거된 편마비 흰쥐에서 억제 유도치료가 기능향상과 BDNF 발현에 미치는 효과

## Effect of CIMT on the Functional Improvement and BDNF Expression in Hemiplegic Rats Whose Somatomotor Area was Removed

임창훈\*, 황보각\*\*

동아대학교 의료원\*, 동주대학 물리치료과\*\*

Chang-Hun Lim(lim0521@hanmail.net)\*, Bo-Gak Hwang(hwangbo01@hanmail.net)\*\*

### 요약

억제유도치료는 건측 상지의 운동을 제한하고 환측 상지의 운동을 유도함으로써 손상된 상지의 기능 및 사용을 향상시키는 치료이다. 본 연구의 목적은 동물모델을 이용하여 억제유도치료의 효과를 운동행동검사와 면역조직 화학법으로 검증하기 위함이다. 본 연구에서는 Sprague-Dawley계 흰쥐 수컷 실험군 40마리 대조군 40마리를 사용하였다. 실험동물은 마취 후 체성운동영역을 제거하여 억제유도치료를 적용한 실험군과 적용하지 않은 대조군으로 나누었다. 실험동물은 수술 후 1일, 3일, 7일, 14일째 10마리씩 나누어 자세 반사 검사, 막대 걷기 검사, 앞다리 배치 검사, 면역조직 화학반응을 실시하였다. 결과는 실험군의 운동행동 검사에서 모두 유의하게 높았고( $p < .05$ ), BDNF 발현은 시간이 지날수록 실험군의 발현량이 높게 나타났다. 이와 같은 결과는 중추신경계의 가소성을 검증 하는데 기여하리라 생각된다.

■ 중심어 : | 억제유도치료 | 면역조직 화학법 | 동물모델 |

### Abstract

CIMT(Constraint Induced Movement Therapy) is to improve the function and use of damaged upper limbs by not only confinement of unaffected limbs' exercise but also inducement of affected limbs' one.

The purpose of the study is to verify the effect of CIMT by means of motor behaviour test and immunohistochemistry, using animal models. This study was analyzed using 40 male Sprague-Dawley rats as the experimental groups and 40 ones as the control groups. The rats were divided into two random groups : one group as an experimental group which was operated on under anesthesia and removed somatomotor regions with CIMT and the other as the control group without CIMT. Postural Reflex Test, Beam Walking Test, Limb Placement Test and Immunohistochemistry were run on the day 1, 3, 7 and day 14 following surgery to each 10 rat. As a result, this study demonstrates that CIMT might be an effect method to verify the plasticity of central nervous system as motor behaviour test made all high scores ( $p < .05$ ) and BDNF was high too in experimental groups.

■ keyword : | Constraint-induced Movement Therapy | Immunohistochemistry | Animal Model |

## I. 서론

뇌혈관 질환은 혈관의 병리학적 변화로부터 초래되는 뇌의 이상상태라 정의되는데 혈전이나 색전에 의한 혈관 폐색, 혈관 파열 및 혈관벽의 병변 등으로 야기될 수 있는 투과성의 변화, 혈액 내 점성 증가 및 다른 변화가 일어나는 것을 말한다[1]. 우리나라의 경우 매년 6만명의 뇌졸중 환자가 발생하는 것으로 보고되고 있고, 질병 중 5대 사망원인 중 뇌혈관 질환에 의한 사망률이 가장 높은 것으로 보고되고 있다[2].

뇌혈관 질환 이후 생존자의 70~75%에서 운동기능 손상, 인지기능 저하, 감각 손실 등의 후유 장애를 가지게 된다[1]. 현재 이러한 장애의 개선을 위해 전통적인 물리치료 접근법이 적용되어져 왔다. 중추신경치료 접근법으로는 신경발달치료(neurodevelopmental treatment; NDT)[3] 고유수용성 신경근 촉진법(proprioceptive neuromuscular facilitation; PNF) 등이 이용되어 왔다[4]. 그러나 집중적인 중추신경치료 접근법에 의한 물리치료에도 불구하고 많은 환자들에게서 기능적인 장애가 남게 된다[5]. 뇌혈관 질환 이후 일상생활에 있어 보행은 가능하지만 상지의 기능 장애는 집중적인 작업치료를 함에도 불구하고 남게 된다. 특히 인간에게 있어서 상지는 사회활동과 일상생활 그리고 문자의 언어 표현의 보조수단으로 뇌혈관 질환 환자는 일상생활의 대부분을 다른 보조수단이나 타인의 도움을 받아야 하는 절망감은 무엇보다 크다고 할 수 있다[6].

상지기능 장애가 지속되는 이유 중 하나는 학습된 비사용(learned nonuse) 현상으로 보고된 바 있다[7]. 일반적으로 편마비 환자들은 비교적 정상적인 관절가동범위와 근 긴장도 및 근력을 지닌 건측 상지에 의존하여 일상적인 활동을 수행하며 환측의 접촉과 사용은 회피하게 되는데 이러한 경향은 편마비의 침범기간이 길어질수록 환측 상지의 이용이 줄어들게 되고 이로 인하여 환측 상지의 기능은 점점 더 악화되는 결과를 초래하게 된다[8]. 또한 지나친 건측 상지를 이용한 일상생활 동작 수행은 환측의 운동기능회복에 나쁜 영향을 줄 수 있다[9].

억제유도치료(Constraint Induced Movement Therapy;

CIMT)는 단기간의 강도 높은 훈련을 특징으로 하며 건측 상지의 운동을 제한하고 환측 상지의 운동을 유도함으로써 손상된 상지의 기능 및 사용을 향상시키는 치료로 정의된다[9]. 환측 상지의 기능 회복을 위하여 건측 상지를 고정하는 방법으로는 팔걸이(sling) 안에 보조기(resting splint)를 착용하는 것이 효과적이라고 보고되었으며[9], 강도 높은 훈련을 반복하며 과제 난이도를 환자의 능력에 맞추어 점진적으로 증가시키고 집중적으로 치료하는 것이 효과적이다[10]. 그리고 손상 후 억제유도 치료를 통한 기능적인 변화와 더불어 신경의 형태학적 변화가 수반되는 신경가소성은 신경의 형태학적 구조가 재생하는 것인데 이를 위해서는 여러 단계의 생화학적 변화가 수반되고 이들 변화에는 신경영양성 인자의 작용이 중요한 것으로 알려져 있다[11]. 신경가소성 가설에 따라 세포수준에서 언급되는 여러 가지 기전들이 제시되는데 국소적인 신경영양성 인자의 활성화, 신경전달 물질의 방출, 연접 단백질합성, 성장세포의 변화 등이 연접 재형성을 촉진시키고 수용기 발현과 활성을 변화시키는 것이다[12]. 여러 신경영양성 인자 중 BDNF(brain derived neurotrophic factor)는 다른 인자들 보다 분포 부위가 넓고 신경 발달, 신경 손상 후 재생, 환경, 운동과 관련된 영향을 측정하는 지표로서 많은 연구가 진행되었다. 그리고 이들 인자는 신경의 발생, 기억, 손상 후 재생과정에 중요한 인자로 작용하는 것으로 알려져 있다[13].

억제유도치료가 상지기능 향상에 효과적이라고 보고가 많이 되고 있지만, 실제로 분자생물학적 관점에서 신경가소성 가설을 중심으로 객관화되고 과학적인 방법으로 해석하는 것이 절실하다. 그래서 많은 연구자들이 실험동물을 대상으로 손상과 손상 후 재생에 따른 세포의 형태학적 변화와 이러한 변화를 야기하는 생화학적 연구를 객관화된 결과로 보고하였다[14]. 따라서 억제유도치료 후 신경학적 회복과 기전을 객관화하는데 기초가 되는 BDNF 발현을 규명하여 억제유도치료를 이용한 물리치료의 기전을 객관화 하는데 기초가 될 것으로 사료된다.

따라서 본 논문은 뇌혈관 질환 환자에게 남게 되는 기능 장애 중 상지의 기능장애를 효과적으로 치료하기

위한 치료방법 중 억제유도치료를 통하여 상지의 운동 기능 향상과 운동기능이 향상됨으로 손상된 쪽의 뇌 활동이 증가하여 뇌가소성 지표 중의 하나인 BDNF 발현을 관찰하고자 하는 것이다.

뇌의 발달은 발생기에는 유전자 지도에 많은 영향을 받으나 자궁 내에 있을 때부터 자궁 환경의 영향을 받고 출생 후에는 주위 환경의 영향을 받으며 환경에 적응하게 된다고 하였다[15]. 따라서 치료 시 환자의 기능적 향상은 환자마다 처해진 환경과 과제수행이 달라서 치료의 효과도 환자 개개인 마다 다르다고 말할 수 있다. 그래서 환자들의 운동과 과제수행의 차이는 치료 후 병실에서 개개인 활동에서 차이가 나타나며, 또한 뇌손상의 정도와 휴식시간의 차이점, 손상범위의 차이에 따른 기능적인 능력과 심리적인 차이점은 일괄적인 통제에 제한점이 많아 본 연구에서는 흰쥐를 이용한 동물모델을 통해 같은 부위와 손상의 정도를 수술을 통해 같게 만들며 흰쥐의 회복과 움직임을 위한 환경을 같게 만들어 사육장에서 같은 조건으로 일괄적으로 통제하여 억제유도치료를의 결과를 분석하고자 하였다.

## II. 본 론

### 1. 실험 동물

본 연구에서는 생후 7~9주, 체중 250~300 g의 건강하고 신경학적으로 이상이 없는 성숙된 Sprague-Dawley계 흰쥐 수컷 실험군 40마리 대조군 40마리를 무작위로 나누고, 1일, 3일, 7일, 14일째 실험군과 대조군을 각각 10마리로 다시 무작위로 나누었다. 체성운동영역을 제거하기 전에 실험동물을 사육한 표준사육장은 290×430×180 mm 크기의 폴리카보네이트(polycarbonate) 재질로 만들어져 먹이와 물병을 넣을 수 있는 스테인레스 스틸 뚜껑이 장착된 표준 사육장에 3마리씩 넣어 사육되었으며, 염산케타민(Ketamine HCL, 유한양행)과 럼폰(Rompun, 바이엘 코리아)를 1:1 비율로 섞어 제조한 전신 마취제를 복강주사(0.4~0.6ml)하여 흰쥐를 마취하였다. 직장 온도계와 전기 열 패드를 이용하여 체온을 37℃ 내외로 유지하였다. 수술시간을 최소화하고

기능 회복시의 문제점을 줄이기 위해 혈압이나 혈중 가스검사를 위한 카테터는 삽입하지 않았다. 실험동물을 수술 현미경이 설치된 수술대 위에 복외위로 눕히고 대뇌 두경부를 제모한 후 수술용 할로겐 전등으로부터 안구를 보호하기 위해 젖은 거즈로 안구를 가렸다. 전두엽 피부를 시상면을 따라 약 3cm 길이로 절개하고 두개골을 보호하고 있는 막을 절개하여 두개골이 노출 되도록 좌·우로 젖혀 놓았다. 노출된 두개골의 정수리점(Bregma)을 기준으로 전방으로 2 mm, 후방으로 -4 mm, 그리고 오른쪽 외측으로 1~5 mm를 치과용 천공기를 이용하여 뇌에 직접 닿지 않도록 두개골을 조심스럽게 천공하였다. 천공 후 뇌를 보호하고 있는 경막을 25 G 주사침으로 절개하여 뇌를 노출 시킨 후 입체공간적 고정장치(stereotaxic)에 고정시켰다. 22 G 강철 와이어로 2×2 mm 형태로 만든 후 입체공간적 고정장치에 고정하여 천공된 흰쥐의 사각형모양의 두개골 아래 대뇌 피질로부터 깊이 2 mm 아래, 전·후 5 mm를 입체 공간적 고정 장치로 움직여서 흰쥐 뇌의 체성운동영역(somatomotor region)을 잘라내었다[16]. 잘라낸 후 출혈은 베타딘 용액으로 지혈하고 소독하여 봉합하였다. 전체 수술에 소요된 시간은 30분 내외였으며 수술 이후 급성기 회복을 위해 수술 후 마취에서 깨어나고 활동할 때까지 전기히터로 체온을 유지해 주었다. 이후 무작위로 실험군, 대조군으로 분리하여 각각의 사육장에서 생활하게 하였다. 연구에 이용된 흰쥐는 실험적으로 체성 감각영역을 제거하여 편마비와 같은 운동장애 모델을 만들고, 그 후 억제유도치료를 적용하기 위해 흰쥐의 건측 앞다리를 흉골에 마주 대하게 하고 자연스럽게 후인(naturally retraction)하여 한-소매 재킷(one-sleeved jackets)을 입은 것 같은 형태로 상체간과 앞다리에 석고붕대로 고정하여 체성운동영역을 제거한쪽 앞다리에 억제유도치료를 적용하였다[17]. 석고 고정된 흰쥐는 사육장에서 실험실 온도 21±1 ℃를 유지하며 1일 12시간의 광주기와 12시간의 암주기를 적용하여 사육하였다. 이들은 체성운동영역을 제거한 즉시 무작위로 사육장에서 석고붕대로 억제유도치료를 적용한 실험군 40마리와 적용하지 않은 대조군 40마리로 분리해 일상 생활을 하도록 하여 1일, 3일, 7일, 14일로 각각 10마리

씩 나누어 운동행동검사를 하고 면역조직 화학법 시행을 위해 희생하였다. 실험기간 중 물과 먹이는 제한 없이 공급하였다.

## 2. 평가

체성운동영역 제거 후 사육장의 실험군과 대조군의 신경학적 운동 장애 정도를 나타내는 행동검사를 통해 측정하였다. 측정에 대한 적응을 최소화하기 위해 평가를 3회 실시한 후 평균값을 기록하였다. 그리고 조직학적 검사는 흰쥐 뇌의 해마 부분을 절편하여 면역조직 화학반응을 관찰하였다.

### 2.1 자세 반사 검사(postural reflex test)

Bederson의 검사를 수정한 방법을 사용하였다[18]. 바닥에서 50 cm 위에 꼬리를 잡고 있으면 정상적인 흰 쥐는 양쪽 앞다리를 탁자를 향해 뻗어주는 반면, 손상을 받은 흰쥐에서는 손상된 반구의 반대쪽 앞다리가 굴곡 되는 것을 볼 수 있었다. 행동검사 척도는 양쪽 앞다리를 신전시키면 3점, 마비측 앞다리가 굴곡되지만 다른 비정상성은 보이지 않으면 2점, 자유롭게 움직이도록 두었을 때에 마비측을 향해 원을 그리면 1점을 주었다. 지속적으로 원을 그리는 흰쥐는 앞발이 굴곡 되고 외측 밀기에 대한 저항이 감소되었다.

### 2.2 막대-걷기 검사(beam-walking test)

Goldstein과 Davis의 검사를 수정한 방법을 사용하여 운동의 통합과 협응성을 검사하기 위해 실시하였다 [19]. 높이 800 mm 폭 400 mm의 종이상자 두개를 연결하여 바닥에서 높이 300 mm에 구멍을 양쪽으로 뚫어서 길이 1800 mm, 폭 30 mm의 막대를 걸쳐 놓았다. 올려놓은 즉시 바닥으로 떨어지면 0점, 막대를 건너갈 수는 없지만 그 위에 앉아 있으면 1점, 걷다가 떨어지면 2점, 막대를 건너지만 전진하는데 마비측 다리를 거의 사용하지 않으면 3점, 막대를 건너지만 마비측 다리를 사용하며 전진하면 4점, 50 %이상 미끄러지면서 건너면 5점, 전혀 미끄러지지 않으면서 건너면 6점을 주었다.

### 2.3 앞다리 배치 검사(forelimb placing test)

앞다리 배치 행동의 불균형은 배치 검사를 이용하여

평가하였다. De Ryck의 검사를 수정한 방법을 사용하여[20], 검사 테이블에서 약 10 cm위에 검사자가 부드럽게 실험동물을 잡고 있다가 테이블을 향해 내려놓으면 정상 쥐는 양쪽 앞다리를 신장시키면서 테이블 위에 내려놓게 된다. 검사에 대한 척도는 즉각적으로 정확하게 배치시키면 3점, 불완전하지만 2초 이상 지연된 이후 내려놓으면 2점, 한쪽 앞다리만 내려놓으면 1점, 전혀 내려놓지 않으면 0점을 주었다.

## 1.4 면역조직 화학반응

사육장에서 사육하여 석고봉대로 억제유도치료를 시행한 실험군과 석고봉대로 억제유도치료를 시행하지 않은 대조군 각각 10마리씩을 1일, 3일, 7일, 14일째로 나누어 운동행동학적 검사를 실시한 후 염산케타민과 럼폰을 1:1 비율로 섞어서 만든 전신 마취제를 복강주사(0.4~0.6 ml)하여 실험동물을 마취한 후 생리식염수(NaCl)로 심장관류를 실시한 다음 4 % paraformaldehyde로 전 고정을 실시하였다. 이후 단두하여 골절단기를 이용하여 두개골을 제거하고 시신경, 후각신경 및 그 외 뇌신경을 절단한 후 뇌를 적출하였다. 적출한 뇌는 4 % paraformaldehyde로 후 고정을 24 시간 동안 실시하였다. 이후 극저온 냉동기를 이용하여 영하 20 °C 냉동상태에서 젤라틴 겔을 적출한 뇌에 입혀서 해마가 나타나는 부위부터 시작하여 해마가 끝나는 부위까지 30  $\mu$ m두께의 관상 절편을 미세박절기(Microtome, Leica, USA)를 이용하여 만들었다. BDNF 발현을 알아보기 위해 30  $\mu$ m 두께의 절편에 면역조직 화학법을 실시하였다. 형태학적 관찰은 광학 현미경(Olympus BX50, Japan)을 이용하였고 현미경에 장착된 CCD 카메라(Toshiba, Japan)와 컴퓨터로 연결시켜 자료를 전송하였으며, 디지털화된 자료는 Image-pro plus ver 4.0 for window(Media Cybernetics, USA)를 이용하여 촬영과 영상분석(image analysis)을 시행하였다.

## 1.5 면역조직 화학반응 결과 판독

본 연구에 사용된 일차 및 이차항체는 수용체의 세포를 인지하기 때문에 세포에 염색되는 부위를 200배 광학현미경으로 관찰하여 판독하였는데, 단위 면적

0.3072mm<sup>2</sup>에서 다섯 군(-: 전혀 군 염색이 안된 군, ±: 세포 내에서 약하게 또는 부분적으로 관찰되는 군, +: 세포 내에서 염색이 완전하게 나타난 부위가 관찰되는 군, ++: 5% 이상의 세포에서 세포 내 염색이 나타난 군, +++: 10% 이상의 세포에서 세포 내 염색이 나타난 군)으로 나누어 판독하였다.

### 3. 분석 방법

통계 분석을 위한 도구로는 윈도우용 SPSS version 12.0을 이용하여 반복요인이 하나인 반복측정으로 산출하였으며, 유의수준  $\alpha=.05$ 로 하였다.

## III. 결 과

### 1. 자세 반사 검사 변화

신경학적 행동 검사에서 자세 반사검사의 결과는 1일째와 3일째를 제외하고 억제 유도치료를 실시한 그룹에서 점수가 높게 나타났다[표 1]. 억제유도 치료가 시간이 경과함에 따라 효과가 있었으며, 억제 유도치료와 시간 간에 상호작용이 있고[표 2], 억제 유도치료의 적용과 비적용의 차이도 있는 것으로 나타났다[표 3].

표 1. 시간의 경과에 따른 자세 반사 검사의 평균점수

	1일	3일	7일	14일
억제유도치료 적용(n=10)	2	2	2.3	3
억제유도치료 비적용(n=10)	2	2	2	2

표 2. 자세 반사 검사에서 시간과 억제 유도치료 사이의 개체내 효과

효과	평균제곱	F	p
시간	.333	8.000	.003
시간×억제유도치료	.333	8.000	.003

표 3. 자세 반사 검사에서 억제 유도치료의 적용과 비적용에 따른 효과

	평균차	표준오차	유의확률
억제유도치료의 적용과 비적용	.333	.083	.016

### 2. 막대 걷기 검사 변화

막대 걷기 검사에서는 1일째, 3일째에서 억제 유도치료를 적용한 그룹에서 점수가 높게 나타났고, 7일째와 14일째에서는 점수가 같았다[표 4]. 억제유도 치료가 시간이 경과함에 따라 효과가 있었으며[표 5], 억제 유도치료와 시간 간에 상호작용이 있고, 억제 유도치료의 적용과 비적용의 차이도 있는 것으로 나타났다[표 6].

표 4. 시간의 경과에 따른 막대 걷기 검사의 평균점수

	1일	3일	7일	14일
억제유도치료 적용(n=10)	2	3	6	6
억제유도치료 비적용(n=10)	1.7	1.7	6	6

표 5. 막대 걷기 검사에서 시간과 억제 유도치료 사이의 개체내 효과

효과	평균제곱	F	p
시간	30.931	318.143	.000
시간×억제유도치료	.597	6.143	.009

표 6. 막대 걷기 검사에서 억제 유도치료의 적용과 비적용에 따른 효과

	평균차	표준오차	유의확률
억제유도치료의 적용과 비적용	.417	.083	.007

### 3. 앞다리 배치 검사 변화

앞다리 배치 검사에서는 1일째와 3일째를 제외하고 억제유도치료를 실시한 그룹에서 점수가 높게 나타났다[표 7]. 억제유도 치료가 시간이 경과함에 따라 효과가 있었으며[표 8], 억제 유도치료와 시간 간에 상호작용이 있었고, 억제 유도치료의 적용과 비적용의 차이도 있는 것으로 나타났다[표 9].

표 7. 시간의 경과에 따른 앞다리 배치검사의 평균점수

	1일	3일	7일	14일
억제유도치료 적용(n=10)	2	2	3	3
억제유도치료 비적용(n=10)	2	2	2	2.3

표 8. 앞다리 배치 검사에서 시간과 억제 유도치료 사이의 개체내 효과

효과	평균제곱	F	p
시간	1.000	24.000	.000
시간×억제유도치료	.333	8.000	.003

표 9. 앞다리 배치 검사에서 억제 유도치료의 적용과 비적용에 따른 효과

	평균차	표준오차	유의확률
억제유도치료의 적용과 비적용	.333	.083	.016

#### 4. BDNF 발현

체성운동영역을 제거한 흰쥐의 해마 부분에서 억제 유도치료를 적용하지 않은 그룹 보다[그림 1] 억제유도치료를 적용한 그룹에서 시간이 지날수록 BDNF의 발현이 높게 나타났다[그림 2].

억제유도치료를 실시한 실험군, 억제유도치료를 실시하지 않은 대조군의 뇌 조직 절편 중에서 해마(hippocampus)가 관찰되는 두개골의 정수리점(Bregma)를 기준으로 후방으로 -2.30 mm부터 -4.52 mm 부위의 절편들을 골라 BDNF 면역조직화학 반응을 실시하였다. 광학현미경 관찰에 대한 결과 해마의 CA3 영역에서 높은 면역조직화학 반응이 관찰되었다. [그림 1][그림 2]는 실험군과 대조군의 해마 CA3 영역의 BDNF 면역조직화학 반응을 영상 분석한 결과이다.

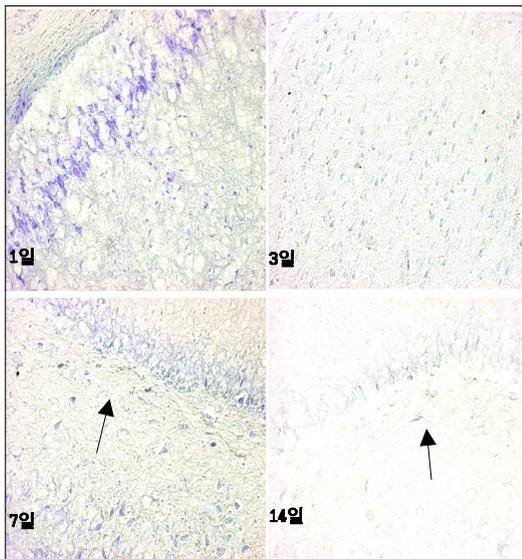


그림 1. 억제유도치료를 적용하지 않은 흰쥐의 해마에서의 BDNF 발현

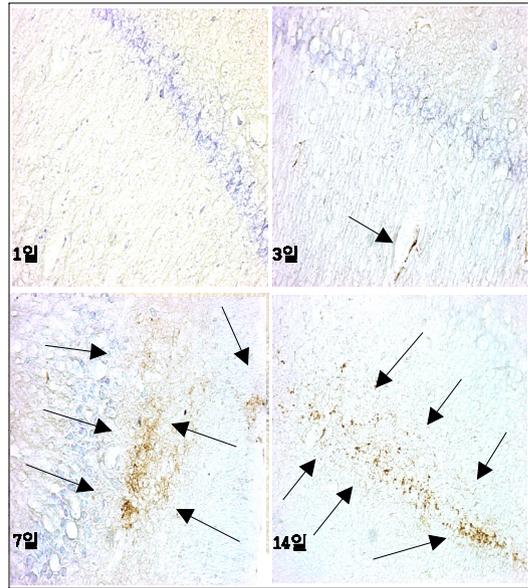


그림 2. 억제유도치료를 적용한 흰쥐의 해마에서의 BDNF 발현.

1일째에서는 모든 그룹에서 BDNF 발현이 나타나지 않았다. 3일째에서는 실험군의 해마에서 BDNF의 발현이 관찰되었으며 대조군의 해마에서는 발현하지 않았다. 7일째에서는 실험군과 대조군의 해마에서 발현되었지만 억제유도치료를 실시한 그룹에서 발현이 높았다. 14일째에서는 실험군과 대조군의 해마에서 발현되었지만 억제유도치료를 실시한 그룹이 억제유도치료를 실시하지 않은 그룹보다 단위면적당 발현이 높게 나타났다[표 10].

표 10. 억제유도 치료 적용과 비적용에 따른 흰쥐의 해마에서의 단위면적당 BDNF 발현량(/0.3272mm<sup>2</sup>)

억제유도 치료	1일	3일	7일	14일
비적용	-	-	±	±
적용	-	±	++	+++

- : 단위면적당 발현이 거의 나타나지 않음  
 ± : 단위면적당 발현이 조금 나타남  
 ++ : 단위면적당 발현이 다소 높음  
 +++ : 단위면적당 발현이 아주 높음

#### IV. 고 찰

본 연구는 중추신경계 손상 이후 억제유도치료가 운

동 행동 기능향상과 신경영양성 인자의 발현에 미치는 영향을 연구하는데 있다. 본 연구의 모델은 단순운동만을 제공한 실험군의 연구에서 신경학적 운동 수행력과 신경영양성인자의 발현이 높았다는 연구[13]와 억제유도치료를 적용한 환측 상지에서 수행 시간 및 움직임의 질이 향상되었다는 연구[9]를 모델로 하였다. 그래서 두 가지 방법을 모두 적용하였을 경우 그 결과를 알아보기 위해 실험을 설계하였다. 억제유도치료를 건측을 억제하고 환측을 사용하도록 유도하여 상지의 기능을 향상시키는 치료방법이다. 환측 상지만을 강조한 치료방법들은 효과의 지속성, 운동마비와 감각장애, 환측에 대한 거부감 등으로 장기적인 치료효과를 얻지 못하였고, 학습된 비사용으로 인해 환자의 환측 무시(neglect)와 신체상에 변화를 가져온다[21]. 반면에 억제유도치료를 효과의 지속성이 유지되어 만성 뇌졸중 환자들에 있어서 매우 큰 효과가 있고, 감각장애에 효과적인 치료방법으로 연구 되었으며, 뇌졸중 후 만성 실어증 환자에게도 효과가 있었으며[22], 쥐의 뇌출혈 후 억제유도치료를 통해 운동 결손이 향상되었다고 보고되었다[23].

본 연구에서 실험적 중추신경계 흰쥐 모델은 체성 운동 영역을 제거하여 편마비를 만들었지만 수술 후 초기에는 흰쥐들의 움직임이 활동적이지는 않았다. 이는 뇌손상 후 쇼크에 의한 움직임의 제한으로 생각되며, 본 연구의 결과를 보면 시간이 경과 하여 쇼크에서 회복이 되면 억제유도치료가 많은 영향을 미친다고 말할 수 있다. Crocker 등은 비 환측 상지의 강제적 고정으로 심리적 압박감, 좌절, 피부손상, 보호신전반응 감소로 인한 낙상가능성이 증가한다고 보고 하였지만[24] 본 연구에서는 상지 고정 직후에는 균형조절과 석고고정으로 인한 움직임의 제한성이 나타났으나, 시간이 경과할수록 움직임의 제한성은 줄어들었다.

본 실험에서 흰쥐의 체성운동영역 제거 후 신경학적 운동 행동검사의 자세반사 검사에서 억제유도치료를 적용과 비적용에 따른 차이는 7일 이후부터 있는 것으로 나타났다. 이는 3일까지의 손상 초기에는 손상 후 쇼크로 인하여 쥐의 움직임이 제한적이라 억제유도치료를 적용과 비적용에 따른 차이는 없는 것으로 생각되어 지고 시간이 지나갈수록 손상 후 7일과 14일에서는 억

제유도치료를 적용과 비적용에 따른 차이가 나타나 억제유도치료가 효과가 있는 것으로 생각된다. 이러한 이유는 상지 고정 직후에는 석고고정으로 인한 움직임의 제한성이 나타났으나, 시간이 경과 할수록 환측에 대한 보호신전 반응이 촉진되어 환측의 상지를 이용한 팔 뻗기가 증가하였으며, 억제유도치료를 적용한 실험군에서 보호신전반응의 정도를 나타내는 자세반사검사와 앞다리 배치검사에서 높게 나타나는 것으로 관찰되었다.

막대 걷기 검사에서는 손상 후 초기에는 억제유도치료를 적용한 실험군의 점수가 높았다. 그리고 1일째와 3일째의 경우를 제외하고 7일째부터는 실험군과 대조군 모두 최고 점수를 유지하였다. 이는 7일째부터는 천장 효과(ceiling effect)가 나타나 검사방법이 더욱 세분화된 보완된 막대 걷기 검사의 필요성을 나타내었다. 막대 걷기 검사는 균형수행력을 알아보는 검사인데 체성운동영역 제거 후 초기 3일까지는 억제유도치료를 효과에 있는 것으로 나타났지만, 손상 후 7일째와 14일째에서는 균형수행력이 같게 나타났다. 이는 손상 후 초기에는 억제유도치료가 균형수행력에 영향을 미치는 것으로 나타나 손상 초기에 균형수행력을 높이기 위해 억제유도치료를 적용해야 할 것이라 생각된다.

앞다리 배치 검사에서는 사육장의 종류와 억제유도치료를 적용과 비적용의 상관없이 모두 비슷하게 점수가 나왔다. 3일까지는 기능회복이 나타나지 않았으나 7일째부터 기능회복이 나타났다. 이와 같이 3가지 운동 행동 기능검사를 통해 본 결과로는 손상 초기인 3일까지는 기능회복 속도가 느리게 나타나다가 7일부터 기능회복이 진행되는 것으로 나타난 것이다. 이러한 결과는 반복되는 단순한 운동은 혈관신생(angiogenesis)을 나타내지만 신경연접재생(synaptogenesis)은 일어나지 않는다는 연구에서 보듯이 건측을 억제하고 환측을 강조하여 훈련을 하는 환경에서 생활한 쥐가 수행능력이 뛰어났다[25].

본 연구에서는 시간이 경과할수록 환측에 대한 보호신전반응이 촉진되어 환측의 상지를 이용한 팔 뻗기가 증가하였으며, 억제유도치료를 적용한 실험군에서 보호신전반응의 정도를 나타내는 자세반사검사와 앞다리 배치 검사에서 높게 나타나는 것으로 관찰되었으며, 뇌

가소성과 관련이 있는 신경영양성물질 BDNF의 발현이 높게 나타나 기능행동적 측면과 뇌가소성에 의한 신경연접재생이 활발하게 나타나는 것으로 생각된다.

Cotman과 Berchtold는 행동 가소성(behavioral plasticity)의 개념을 발전시켜 세포, 분자, 계통에서 가소성을 연구하였다. 그리고 행동 가소성은 해부학적, 생리학적, 생화학적 변화가 우선되어야 한다고 주장하였다[17]. 이러한 연구에 더하여 운동수행 능력이 향상될수록 신경전달물질의 변화와 신경 영양성 인자 생산의 변화 및 뇌에서의 유전자 발현을 야기 하였고[26], 인지 회복과 손상부위의 부피감소가 일어나 부종이 감소하였으며[27], 정서적으로 안정된 영향을 미친다고 하였다[28].

본 연구에서는 체성운동영역 제거 후 억제유도치료가 운동수행 능력을 향상시켰고 신경영양 물질인 BDNF의 발현은 해마의 CA3 영역에서 증가한 것으로 나타났으며, 이는 세포 수준에서 일어난 형태학적, 생화학적 변화가 우선되어 신경 가소성에 의한 운동수행 능력의 증가라고 생각된다. 해마는 운동기억 및 정서적인 장기기억의 창고 같은 역할을 한다. 그리고 정서는 여섯 번째 감각이라고 했다[14]. 그래서 해마에서의 신경영양 물질의 발현은 정서에도 영향을 미친다고 할 수 있는 것이며, 해마의 CA3 영역에서는 기억된 운동을 대뇌피질로 보내주는 역할을 한다. Allen등은 BDNF가 손상초기에 많이 발현된다고 보고하였지만 [29]본 연구에서는 14일째에서 가장 많이 발현되었다. 그 이유는 수술로 손상을 유발하여 치료중재를 하지 않고 신경학적 운동행동 검사만을 연구한 보고에서 시간이 지날수록 증가하며, 20일 이후에는 완만하게 증가한다고 한 보고[14]로 미루어 볼 때 본 연구와는 다른 외상성 뇌손상 모델을 이용했기 때문이라 생각되어진다. 그래서 본 연구에서도 선행된 연구와 비슷한 결과가 나와 억제유도치료 효과에 대한 근거를 뒷받침한다고 말할 수 있다.

그래서 체성운동영역 제거 후 운동손상이 유발되었으나 억제유도치료를 통하여 운동기능의 향상이 되었으며 분자생물학적 관점에서 확인된 해마에서 BDNF 발현의 증가와 수상돌기의 증가는 손상의 회복을 위해 BDNF가 합성되고 이로 인해 수상돌기가 증가되었다

고 가정할 수 있는 것이다. 이와 같은 결과로 억제유도 치료는 신경영양성 인자의 발현을 증가시키고, 운동 수행력을 향상시키며 중추신경계의 가소성을 밝히는 여러 가지 기전 중 일부분이 될 것으로 사료된다.

## V. 결론

억제유도치료가 중추신경계 손상에 미치는 영향을 알아보기 위해 흰쥐의 체성운동영역 제거 후 중추신경계 손상 모델을 만들었다. 실험동물은 두 개의 그룹으로 나뉘었는데 체성운동영역 제거 후 억제유도치료를 실시하여 사육한 실험군, 체성운동영역 제거 후 억제유도치료를 실시하지 않고 사육장에서 사육한 대조군으로 나누어 1일, 3일, 7일, 14일 동안 각 그룹의 신경학적 운동검사인 자세반사 검사, 막대걸기 검사, 앞다리 배치 검사, BDNF의 발현을 검사하였고, 결과는 다음과 같다.

1. 실험군과 대조군의 자세반사 검사 결과는 1일, 3일 경과한 경우에는 차이가 없었지만 7일, 14일 경과한 이후에는 억제유도치료가 중재적 요소로서 작용하였으며 억제유도 치료와 시간과의 상호작용도 있었다( $p < .05$ ).
2. 실험군과 대조군의 막대걸기 검사 결과는 1일, 3일 경과한 초기에 중재적 요소로서 작용하였고 억제유도 치료와 시간과의 상호작용도 있었다. 7일째 부터는 천장효과가 나타났다( $p < .05$ ).
3. 실험군과 대조군의 앞다리 배치 검사 결과는 1일, 3일 경과한 경우에는 차이가 없었지만 7일, 14일 경과한 경우에는 억제유도치료가 중재적 요소로서 작용하였으며, 억제유도 치료와 시간과의 상호작용도 있었다( $p < .05$ ).
4. 억제유도치료를 실시한 실험군이 치료를 하지 않은 대조군보다 시간이 경과함에 따라 흰쥐 뇌의 해마에서의 BDNF 발현이 증가하는 것으로 나타났으며 7일 경과 후부터 두드러진 양상으로 관찰되었다.

본 연구에서 억제유도치료를 한 모든 그룹에서 기능

회복의 정도가 억제유도치료를 하지 않은 그룹보다 높게 나타났으며 신경영양성 인자인 BDNF의 발현도 증가하여 치료가 효과적인 것으로 나타났고 통계적으로도 유효성이 있는 것으로 나타났다. 따라서 본 연구의 결과로 볼 때 임상적으로 적용하면 인간의 경우에도 뇌손상 후 전통적인 중추신경계 물리치료를 시행함과 동시에 뇌손상 초기부터 억제유도치료를 같이 하는 것이 효과적이라 생각된다.

### 참 고 문 헌

- [1] 아담스 신경과학 편찬위원회, 신경과학, 정담, 1998.
- [2] <http://www.kosis.kr>
- [3] B. Bobath, Adult Hemiplegia: Evaluation and treatment, Heinemann Medical Book, 1990.
- [4] D. E. Voss, M. K. Ionta, and B. J. Myers, Proprioceptive Neuromuscular Facilitation: Patterns and techniques, Harper & Row Publishers, 1985.
- [5] 남명호, “재활치료를 받은 뇌졸중 환자의 일상생활 동작평가”, 대한재활의학회지, 제15권, 제3호, pp.295-308, 1991.
- [6] C. A. Trombly, Occupational Therapy for Physical Dysfunction, Williams & Wilkins, 1995.
- [7] J. Liepert, W. H. Miltner, H. Bauder, M. Sommer, C. Dettmers, E. Taub, and C. Weiller, “Motor cortex plasticity during constraint-induced movement therapy in stroke patient,” *Neurosci Lett*, Vol.250, No.1, pp.5-8, 1998.
- [8] 김미영, “뇌졸중 상지 기능 평가에 대한 고찰”, 대한작업치료학회지, 제2권, 제1호, pp.19-26, 1994.
- [9] E. Taub, N. E. Miller, T. A. Novack, E. W. 3rd Cook, W. C. Fleming, C. S. Nepomuceno, J. S. Connell, and J. E. Crago, “Technique to improve chronic motor deficit after stroke,” *Arch Phys Med Rehabil*, Vol.74, No.7, pp.347-354, 1993.
- [10] S. Katzmann and C. Mix, “Improving functional independence in a patient with encephalities through behavior modification shaping techniques,” *Am J Occup Ther*, Vol.48, No.3, pp.259-262, 1994.
- [11] 송주민, 김진상, “외상성 뇌손상의 손상기전과 신경가소성에 대한 고찰”, 대한물리치료학회지, 제16권, 제2호, pp.90-98, 2004.
- [12] B. B. Johansson, “Brain plasticity and stroke rehabilitation,” *Stroke*, Vol.31, No.1, pp.223-230, 2000.
- [13] C. W. Cotman, and N. C. Berchtold, “Exercise a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity,” *Trends Neurosci*, Vol.25, No.6, pp.295-301, 2002.
- [14] G. V. Allen and T. Chase, “Induction of heat shock proteins and motor function deficits after focal cerebellar injury,” *Neuroscience*, Vol.102, No.3, pp.603-614, 2001.
- [15] M. S. Rao and M. Jacobson, Developmental Neurobiology, Kluwer Academic, 2005.
- [16] J. F. Brederode, M. K. Helliesen, and A. E. Hendrickson. “Distribution of the calcium-binding proteins parvalbumin and calbindin-D28k in the sensorimotor cortex of the rat,” *Neuroscience*, Vol.44, No.1, pp.157-171, 1991.
- [17] T. A. Jones and T. Schallert, “Use-dependent growth of pyramidal neurons after neocortical damage,” *Neuroscience*, Vol.14, No.4, pp.2140-2152, 1994.
- [18] J. B. Bederson, L. H. Pitts, M. Tsuji, M. C. Nishimura, R. L. Davis, and H. Bartkowski, “Rat middle cerebral artery occlusion: evaluation of the model and development of a neurologic examination.” *Stroke*, Vol.17, No.3, pp.472-476, 1986.
- [19] L. B. Goldstein and J. N. Davis, “Influence of lesion size and location on amphetamine-facilitated recovery of beam-walking in rats,” *Behav Neurosci*, Vol.104, No.2, pp.320-327, 1990.

[20] M. De Ryck, J. Van Reempts, and M. Borgers, "Photochemical stroke model: Flunarizine pervent sensorimotor deficits after neocortical infarcts in rat," *Stroke*, Vol.20, No.10, pp.1383-1390, 1989.

[21] J. Carmick, "Clinical use of neuromuscular electrical stimulation for children with cerebral palsy," Part 2: Upper extremity. *Phys Ther*, Vol.73 No.8, pp.514-522, 1993.

[22] F. Pulvermüller, B. Neininger, and T. Elbert, "Constraint-induced therapy of chronic aphasia after stroke," *Stroke*, Vol.32, No.7, pp.1621-1626, 2001.

[23] S. B. DeBow, M. L. Davies, H. L. Clarke, and F. Colbourne, "Constraint-induced movement therapy and rehabilitation exercises lessen motor deficits and volume of brain injury after striatal hemorrhagic stroke in rats," *Stroke*, Vol.34, No.4, pp.1021-1026, 2003.

[24] M. D. Crocker, M. Mackay-Lyons, and E. McDonnell, "Forced use of the upper extremity in cerebral palsy: A single-case design," *Am J Occup Ther*, Vol.51, No.10, pp.824-833, 1997.

[25] A. Y. Klintsova, C. Scamra, M. Hoffman, R. M. Napper, C. R. Goodlett, and W. T. Greenough, "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*, Vol.937, No.1-2, pp.83-93, 2002.

[26] T. M. Pham, B. Winblad, A. C. Granholm, and A. H. Mohammed, "Environmental influences on brain neurotrophins in rats," *Pharmacol Biochem Behavior*, Vol.73, No.1, pp.167-175, 2002.

[27] M. J. Passineau, E. J. Green, and W. D. Dietrich, "Therapeutic effects of environmental enrichment on cognitive function and tissue

integrity following severe traumatic brain injury in rats," *Exp Neurol*, Vol.168, No.2, pp.373-384, 2001.

[28] E. Nikolaev, L. Kaczmarek, S. W. Zhu, B. Winblad, and A. H. Mohammed, "Environmental manipulation differentially alters c-Fos expression in amygdaloid nuclei following aversive conditioning," *Brain Res*, Vol.957, No.1, pp.91-98, 2002.

[29] G. V. Allen, D. Gerami, and M. J. Esser, "Conditioning effects of repetitive mild neurotrauma on motor function in an animal model of focal brain injury," *Neuroscience*, Vol.99, No.1, pp.93-105, 2000.

저 자 소 개

임 창 훈(Chang-Hun Lim)

정회원



- 1996년 2월 : 대구대학교 재활과 학대학 물리치료학과(이학사)
- 2000년 8월 : 대구대학교 재활과 학대학원 재활과학과(이학석사)
- 2007년 2월 : 대구대학교대학원 재활과학과(이학박사)

▪ 1997년 8월 ~ 현재 : 동아대학교 의료원 물리치료사  
 <관심분야> : 보건, 임상운동학, 정형물리치료

황 보 각(Bo-Gak Hwang)

정회원



- 1993년 2월 : 대구대학교 재활과 학대학 물리치료학과(이학사)
- 1996년 8월 : 대구대학교 재활과 학대학원 재활과학과(이학석사)
- 2004년 2월 : 대구대학교대학원 재활과학과(이학박사)

▪ 2001년 3월 ~ 현재 : 부산 동주대학 물리치료과 교수  
 <관심분야> : 물리치료학, 임상운동학