

# 뇌손상 흰쥐에서 기억과 학습훈련이 해마의 신경 성장인자에 미치는 영향

Effects of Memory and Learning Training on Neurotrophic Factor in the  
Hippocampus after Brain Injury in Rats

허 명, 방요순  
광주대학교 작업치료학과

Myoung Heo(hmdong2@hanmail.net), Yoo-Soon Bang(ot5bang@hanmail.net)

## 요약

본 연구는 뇌손상 흰쥐에서 기억과 학습훈련을 통해 인지기능회복과 해마의 신경 성장인자에 미치는 영향을 알아보고자 하였다. 뇌손상은 Sprague-Dawley계 흰쥐 36마리를 중대뇌동맥(middle cerebral artery)을 폐색하여 유발하였고, 실험 군들은 3개 군으로 분류하였다; 실험 군 I은 뇌손상유발 군(n=12), 실험 군 II는 뇌손상 유발 후 트레드밀훈련 군(n=12), 실험 군 III은 뇌손상 유발 후 기억과 학습훈련 군(n=12)으로 나누었다. 인지기능 검사를 위해 수중모리스미로 습득검사와 과제검사를 실시하였으며, 조직학적 검사는 해마조직의 BDNF(brain-derived neurotrophic factor) 면역조직화학 반응을 관찰하였다. 수중모리스미로 습득 검사(Morris water maze acquisition test)는 시간과 군사이의 교호작용이 유의한 차이가 나타났고(p<.001), III군에서 9일에서 12일째까지 원형도피대를 찾는 시간이 I, II군에 비해 단축되었다. 수중모리스미로 과제검사(retention test)는 군 사이에서도 유의한 차이가 나타났으며(p<.001), 13일째 III군에서 원형도피대가 있었던 사분원에 배회하는 시간이 가장 길었다. 조직학적 검사는 III군에서 7일째 해마조직의 CA1에서 BDNF의 면역조직화학반응이 I, II군에 비해 면역양성반응의 증가를 관찰하였다. 뇌손상 흰쥐에서 기억과 학습훈련이 신경성장인자 발현 변화와 이로 인한 신경연접 가소성의 변화를 통해 인지기능회복에 더 좋은 영향을 주었다.

■ 중심어 : | 기억과 학습훈련 | 신경 성장인자 | 해마 | 뇌손상 |

## Abstract

This study was to investigate the effects of restoring cognition function and neurotrophic factor in the hippocampus according to memory and learning training in rats affected by brain injury. Brain injury was induced in Sprague-Dawley rats(36 rats) through middle cerebral artery occlusion(MCAo). And then experiment groups were randomly divided into three groups; Group I: Brain injury induction(n=12), Group II: the application for treadmill training after brain injury induction(n=12), Group III: the application for memory and learning training after brain injury induction(n=12). Morris water maze acquisition test and retention test were performed to test cognitive function. And the histological examination was also observed through the immunohistochemistic response of BDNF(brain-derived neurotrophic factor) in the hippocampus. For Morris water maze acquisition test, there were significant interactions among the groups with the time(p<.001). The time to find the circular platform in Group III was more shortened than in Group I, II on the 9th, 10th, 11th and 12th day. For Morris water maze retention test, there were significant differences among the groups(p<.001). The time to dwell on quadrant circular platform in Group III on the 13th day was the longest compared with other groups. And as the result of observing the immunohistochemistic response of BDNF in the hippocampus CA1, the response of immunoreactive positive in Group III on the 7th day increased more than that of Group I, II. These results suggested that the memory and learning training in rats with brain injury has a more significant impact on restoring cognitive function via the changes of neurotrophic factor expression and synaptic neuroplasticity.

■ keyword : | Memory and Learning Training | Neurotrophic Factor | Hippocampus | Brain Injury |

\* 본 연구는 광주대학교 대학연구비 지원으로 수행되었습니다.

접수번호 : #081014-002

접수일자 : 2008년 10월 14일

심사완료일 : 2008년 11월 18일

교신저자 : 방요순, e-mail : ot5bang@hanmail.net

## I. 서론

뇌졸중은 원인에 따라 크게 허혈성 뇌졸중인 뇌경색과 출혈성 뇌졸중인 뇌출혈로 구별하며, 그 중 허혈성 뇌졸중으로 인해 혈액을 공급받던 부위의 세포들이 사멸되어 운동장애, 감각장애, 지각 및 인지장애 등의 복합적인 문제가 발생된다[1-3].

인지기능의 장애는 허혈성 또는 출혈성 뇌졸중 환자에게서 20~37.1%로 흔하게 발생하고[4-6], 운동기능의 회복이 가능한 환자에게도 인지기능의 장애는 환자의 성공적인 재활을 어렵게 하는 요인 중의 하나이며, 뇌졸중 후 기능적 예후를 결정하는데 중요한 것 중의 하나이다[7]. 그러므로 뇌졸중 후 인지기능의 장애를 치료할 수 있는 조속한 중재적 접근이 필요하다.

최근 중추신경계 손상에 대한 중재적 이론은 의학의 발달로 많은 변화를 거듭해 오고 있다. 이 중에서 시스템이론은 다양한 시스템들이 역동적으로 상호작용하여 운동조절이 이루어진다는 이론이며, 다양한 환경 속에서 과제 특이적(task-specific)훈련을 통해 문제해결과 효과적인 보상전략으로 접근하기 때문에 과제 지향적 접근이라 한다[8]. 하지만 이러한 과제들은 인지손상의 환자들을 위한 회복에 목표를 두고 있지 않고, 신체적인 기능인 운동계에 기초를 두고 있으며, 개인의 지각과 인지적 측면의 통합적인 치료적 중재 방법에 대한 설계가 되어 있지 않다[9]. 그러므로 환자들의 인지 및 지각 기능들의 기초를 둔 접근법들이 요구되고 있다.

뇌 손상 후 신경화학적 변화는 병리 생리적 과정을 통하여 신경세포사(neuronal cell death)가 이루어지며, 또한 손상부위의 분자적, 세포학적 신경 수복기전도 함께 일어나는데, 수복기전의 하나로 신경세포 생성이 활성화된다. 수복기전의 중요한 인자로 BDNF, NGF(nerve growth factor), NT-3(neurotrophin-3), NT-4/5(neurotrophin-4/5), NT-6(neurotrophin-6) 등과 같은 신경성장인자(neurotropic factor)가 있다[10][11]. 그 중 BDNF는 신경발달 시 성장과 분화를 유도하고, 신경 손상 시 재생이나 운동과 관련된 영향을 측정하는 지표로 많이 사용되며[12], 운동과 학습이 운동피질, 해마의 BDNF의 증가를 유발하여, 뇌의 가소성

을 증가시켜 세포체와 축색돌기의 성장을 유발한다고 하였다[13]. 많은 뇌손상 동물실험모델에서 운동효과에 대해서 보고하고 있다[14]. 트레드밀훈련은 중대뇌동맥 폐색 흰쥐의 신경학적 결과에 유의한 향상이 있었고[15], 해마에서 세포생성이 증가된다고 하였다[16]. 하지만 이러한 연구들은 주로 운동을 통한 기능회복에 중점을 두고 있으며, 인지손상에 대한 치료적 중재가 거의 부족하다.

따라서 본 연구는 뇌손상 흰쥐에서 기억과 학습훈련을 통해 인지기능회복에 대해서 알아보고, 해마의 신경성장인자에 미치는 영향을 알아보고자 한다.

## II. 연구 방법

### 1. 실험동물

체중이 약 250±50 g의 Sprague-Dawley계 흰쥐(8주령, 웅성, 대한실험동물)를 36마리 사용하였고, 개체 선별을 위해 Bederson[17]의 방법으로 신경학적 검사를 실시하여 2등급 이상의 흰쥐를 사용하였다[표 1]. 인지 기능 검사는 수중모리스미로 습득검사(1, 9, 10, 11, 12 일)와 과지검사(13일)를 실시하였고, 면역조직화학적 검사는 7일, 14일에 6마리씩을 희생시켜 표본을 제작하여 검사 하였다. 훈련에 대한 스트레스를 감소시키기 위해 1주일간 환경적응 기간을 거치게 하였다. 실험동물은 실험 군 I은 뇌손상 유발 대조군(n=12), 실험 군 II는 뇌손상 유발 후 트레드밀훈련 군(n=12), 실험 군 III은 뇌손상 유발 후 기억과 학습훈련 군(n=12)으로 나누었다. 사육실의 온도는 25±1℃, 습도 55±10%를 유지하였으며, 명암은 12시간 주기로 하였다.

표 2. 손상정도의 신경학적 검사

정도	등급	상태
정상	0	관찰되는 결손이 없음
중간	1	앞다리의 굴곡이 나타남
심각	2	회전이 없고 편측 밀기와 앞다리 굴곡에 대해 저항이 감소됨
	3	회전을 하고 2등급과 같은 행동이 나타남

## 2. 실험방법

### 2.1 뇌손상유발

Nagasawa와 Kogure[18]의 방법에 따라 중대뇌동맥(middle cerebral artery : MCA) 폐색 수술을 시행하였다. 흡입전신마취 후 직장온도계와 전기 열 패드를 이용하여 체온을 일정하게 유지하였다. 우측 총경동맥(common carotid artery)을 미주신경(vagus nerve)과 분리시켜 총경동맥으로부터 외경동맥(external carotid artery)과 내경동맥(internal carotid artery)을 분리하여, 실로 느슨하게 걸어 놓은 후 총경동맥과 외경동맥은 미리 걸어 놓은 실로 결찰하고, 내경동맥 분지는 미세혈관클립을 사용하였다. 내경동맥 분지의 기시부를 절개하여 1.5 cm 길이의 4-0 나일론 수술용 봉합사에 실리콘(Xantopren, Bayer Dental, Germany)으로 코팅하여 만든 probe를 내경동맥 쪽으로 밀어 넣고 내경동맥에 걸어 둔 실을 묶어 probe를 고정하고 미세클립을 제거하였다. 수술부위는 봉합, 소독 후 다른 서식장에 넣어 회복시켰다. 재순환(reperfusion)은 중대뇌동맥 폐색 2시간 후 실리콘을 제외한 봉합사를 제거하였다.

### 2.2 트레드밀훈련

트레드밀 과제훈련 방법은 동물에게 스트레스를 최소화하기 위해서 선행연구에서 표준화 되어있는 방법[19]을 수정 보완해서 소형 rodent animal treadmill을 이용하여 1일 1회 2주간, 주 5일에 걸쳐 20 m/min의 속도로 20분씩 운동을 실시하였다.

### 2.3 기억과 학습훈련

기억과 학습훈련은 Hairston[20]의 방법을 수정하여 실시하였으며, 원형도피대를 보이지 않게 하여 입수시켜 120초간 10회 시행하여, 5회 시행까지 원형도피대를 찾지 못하면 중간에 10분간 쉬도록 하였다. 흰쥐가 원형도피대를 찾지 못할 때는 위치를 알려주어(guidance), 원형도피대에 30초 동안 머물게 하였다. 원형도피대는 처음 시행 시 수면보다 2 cm 낮게 위치하였다.

### 2.4 인지기능검사

#### 2.4.1 수중모리스미로 습득검사

Fukunaga[21]의 방법을 수정 보완해서 수중모리스미로로 습득검사와 파지검사를 실시하였고, 수중모리스미로로 이용되는 수조는 직경이 160 cm 높이가 50 cm인 원형 통으로 온도가 22±2℃ 되는 물을 30 cm 높이로 채웠으며, 원형도피대(circular platform)는 직경이 12 cm인 원형 투명 아크릴에 표면은 거스로 감싸서 수면보다 4 cm 아래로 위치시켜 육안으로 확인할 수 없게 하였다. 수중미로 바깥쪽에 실험대, 의사 및 실험자는 항상 동일한 장소에 있어 단서로 활용될 수 있도록 하였고, 수조내의 물은 검정 먹물을 풀어서, 원형도피대를 보이지 않게 하였다. 수중미로 안에서 움직이는 흰쥐는 video tracking system을 이용하여 기록하였다.

수중모리스미로는 4개의 동일한 사분원으로 나누어서 북동(NE), 북서(NW), 남동(SE), 남서(SW)로 구분하였고, 이 중 남동(SE) 사분원의 중심부에 원형도피대가 놓여지고, 나머지 중 하나를 출발위치로 사용하였는데, 수중모리스미로의 가장자리로부터 5 cm정도 떨어진 지점에서 흰쥐가 수중모리스미로의 벽면을 보게 하여 입수시켰다. 5일 동안 1일에 4회씩 흰쥐를 수중모리스미로에 입수시켜 원형도피대로 올라갈 때까지의 시간(latency of acquisition test)을 S-MART프로그램(Pab Lab, Spain)을 이용하여 측정하였다. 이때 90초가 지나도록 원형도피대 위에 올라가지 못한 흰쥐는 도피대 위치를 알려주어(guidance), 20초 동안 머물게 한 다음, 다시 시행 하였다. 수중모리스미로에 흰쥐를 투입하는 방향은 난수표를 이용하여 매번 다르게 실시하였다.

#### 2.4.2 수중모리스미로 파지검사

실험 마지막 13일째에는 원형도피대를 제거한 후, 습득훈련과 동일한 방법으로 도피대가 있던 반대 북서(between west and north)방향에서 흰쥐들을 입수하여 90초간 자유 수영검사를 실시하여 원형도피대가 있었던 사분원에 배회 하는 시간(dwelling time)을 측정하였다.

### 2.5 조직학적 검사(histological examination)

#### 2.5.1 조직 절편 제작

실험군은 국소허혈성 뇌손상 유발 7일째, 14일째에

럼푼(Rompun, 바이엘코리아)을 복강주사(0.6 mg/kg)하여 마취한 후, 심장관류를 통해 10% 중성 파라포름알데하이드(paraformaldehyde)로 전고정을 실시하였다. 그 후 두개골을 제거하고, 뇌신경들을 절단한 후에 뇌를 적출하여 10% 중성 파라포름알데하이드에 24시간 이상 후고정하고 파라핀 포매(paraffin embedding)를 거쳐 급속 냉동한 후 두께 5  $\mu\text{m}$ 로 박절하였다. 박절한 조직은 BDNF에 대한 면역 조직 화학염색을 실시하였다.

### 2.5.2 면역조직화학염색법

박절한 조직절편은 완충액 0.01 M phosphate buffered saline(PBS)로 여러 번 세척한 후 남아 있는 고정액 성분을 제거하기 위하여 1% normal blocking serum sodium borohydride로 1시간 처리하였다. 면역조직화학염색을 위한 전 처리 과정으로 0.3%의 과산화수소(hydrogen peroxide) 용액에 20분간 처리하였다. 다시 0.01 M PBS로 여러 번 세척한 후 Novostain Super ABC Kit(Novocastra Lab., Benton Lane, UK)를 사용하여 20분간 반응시키고 각각 anti-BDNF(ABI513, 1:200, Chemicon, USA)로 4°C에서 24시간 처리 한 후 0.01 M PBS로 수세하고, 이후 anti-rabbit IgG(vector, PI-1000, 1:3000 dilution)로 반응시킨 후 0.1% Triton X-100으로 90분 동안 반응시켰다. 다시 절편을 0.01 M PBS로 10분씩 3회 수세한 후 PBS로 희석한 ABC-Kit (Vector, USA)로 60분간 반응시켰으며, 0.01 M PBS로 수세과정을 거쳐 10분간 DAB(3,3'-Diaminobenzidine, 60382248, ZYMED Lab, Germany)로 발색을 실시하였다. 0.01 M PBS로 10분씩 3회, 증류수로 10분씩 3회 수세한 후 조직을 슬라이드에 올려 Hematoxylin(MHS-32, Sigma, USA)으로 3분간 염색한 후 흐르는 물에 5분간 세척하고 슬라이드 표본을 건조시킨 후 통상의 탈수과정을 거쳐 관찰할 수 있도록 봉입하였다.

### 2.5.3 형태학적 및 면역조직화학적 관찰

형태학적 관찰에는 광학현미경(Olympus Bx 50, Japan)을 이용하였고, 현미경에 장착된 CCD 카메라(Toshiba, Japan)로 해마 CA1 부위를 촬영하였다. 면역

조직화학염색 처리과정을 거친 절편들의 발현정도는 반정량적 방법(semiquantitative manner)으로 구분하여 저급 발현(+), 중급발현(++)으로 평가하였다.

## 3. 자료 분석

본 연구의 통계학적 분석은 SPSS 12.0 ver. for windows<sup>®</sup>을 사용하였다. 각 실험 결과 값은 평균과 표준오차로 나타내었으며, 수중모리스미로 습득검사의 시간에 따른 군 사이 변화의 비교를 알아보기 위하여 반복측정분산분석(repeated measures analysis of variance : ANOVA)을 실시하였다. 수중모리스미로 과지검사의 군 사이 비교는 일원분산분석(one-way ANOVA)을 실시하였고, 사후분석(post hoc)은 Tukey 검정을 실시하였다. 모든 통계학적 유의성을 검증하기 위해 유의수준  $\alpha$ 는 0.05로 하였다.

## III. 결과

### 1. 인지검사

#### 1.1 수중모리스미로 습득검사

수중모리스미로 습득검사의 변화를 반복측정분산분석 한 결과 군과 시간의 교호작용이 유의한 것으로 나타나 시간에 따른 군간 수중모리스미로 습득검사의 변화 패턴이 다른 것으로 나타났다( $F(8, 60)=32.469, p < .001$ )[표 2]. 1일째에는 모든 군에서  $90.00 \pm 0.00$ 초로 시작하여 9일째부터 12일째까지 I 군은  $90.00 \pm 0.00$ 초에서  $38.59 \pm 3.81$ 초로 완만하게 감소하는 패턴이었고, II 군은  $81.41 \pm 3.82$ 초에서 시작하여  $19.07 \pm 2.60$ 초로 I 군보다 감소하는 패턴이었으나 이에 비해 III 군은 원형도피대를 찾는 시간이 9일째부터 단축되어  $30.32 \pm 2.15$ 초에서  $11.78 \pm 0.94$ 초로 급격하게 감소하는 패턴이었다[그림 1][그림 2].

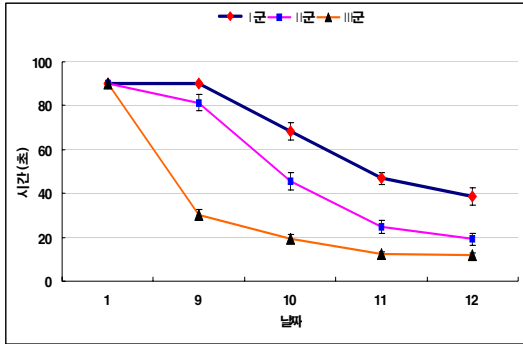


그림 1. 수중모리스미로 습득검사의 시간변화

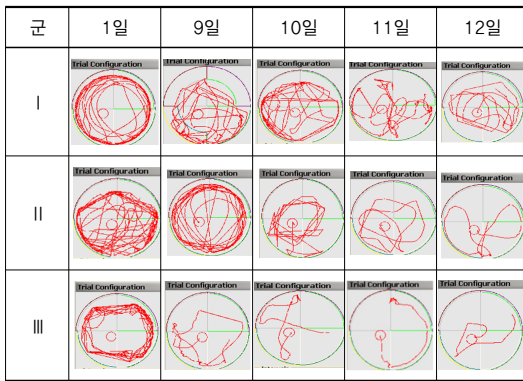


그림 2. 수중모리스미로 습득검사의 시간변화

표 3. 각 그룹 간 습득검사의 반복측정분산분석결과

소스	제III유형 제공합	자유도	평균제곱	F	유의확률
시간	56287.199	4	14071.799	444.731	0.000
시간×그룹	8218.861	8	1027.357	32.469	0.000
오차 (시간)	1898.470	60	31.641		
그룹	17379.710	2	8689.855	153.996	0.000
오차 (그룹)	846.437	15	56.429		

1.2 수중모리스미로 파지검사

수중모리스미로 파지검사를 위해 사분원에 배회하는 시간 변화를 일원분산분석 한 결과 군 사이 유의한 차이가 나타났다(F(2, 15)=75.269, p<.001)[표 3]. 사후 분

석 결과 원형도피대 분기에 배회 시간에는 I 군에서 14.68±1.27초, II 군에서 27.45±1.47초, III 군에서 36.69±1.04초로 모든 군에서 유의한 차이가 나타났고, II 군과 III 군 사이에서 유의한 차이가 나타났다[그림 3].

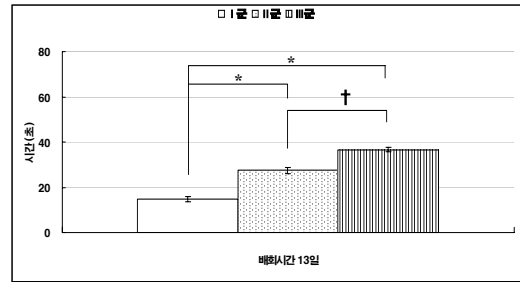


그림 3. 수중모리스미로 남동(SE) 사분원의 배회시간

표 4. 각 그룹 간 파지검사의 일원분산분석결과

소스	제공합	자유도	평균 제곱	F	유의확률	사후분석
집단간	1465.805	2	732.902	75.269	0.000	* †
집단 내	146.057	15	9.737			
합계	1611.862	17				

2. 해마조직의 BDNF 면역조직화학 반응

각 군의 절편들 중에서 해마 CA1 부위의 조직을 골라 BDNF에 대한 면역 반응을 검사하였다. [그림 4]에서 I 군은 7일과 14일에는 낮은 면역양성반응이 드물게 관찰되어 열게 염색되었고 II 군은 7일에 낮은 면역 양성 반응을 보이다가 14일에는 증가하였다. 하지만 III 군은 7일부터 면역양성반응이 증가되는 반응을 보였다 [표 4].

표 5. 해마조직의 BDNF 면역조직화학변화

군	7일	14일
I	+ <sup>1</sup>	+
II	+	++ <sup>2</sup>
III	++	++

+<sup>1</sup>:저급발현, ++<sup>2</sup>: 중급발현

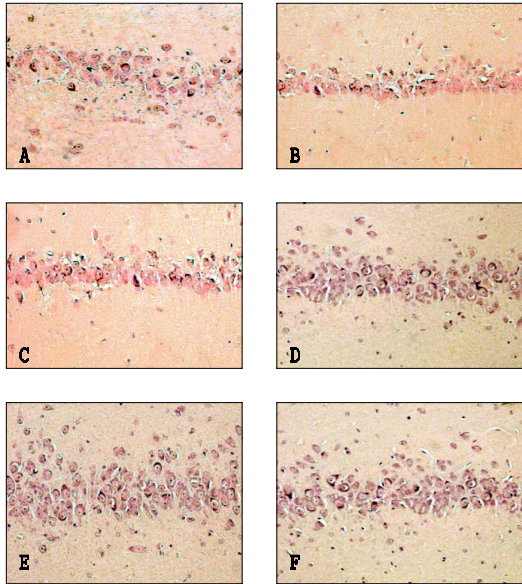


그림 4. 해마조직의 BDNF 면역조직화학 반응변화  
 A: I(유발 7일째,  $\times 200$ ), B: I(유발 14일째,  $\times 200$ ),  
 C: II(유발 7일째,  $\times 200$ ), D: II(유발 14일째,  $\times 200$ ),  
 E: III(유발 7일째,  $\times 200$ ), F: III(유발 14일째,  $\times 200$ ).

#### IV. 고찰

본 연구에서는 뇌손상 흰쥐에게 기억과 학습훈련을 실시하여 인지기능회복에 미치는 영향을 알아보고, 해마부위에서 신경성장인자인 BDNF의 발현을 통해 객관적인 근거를 제시하고자 하였다.

수중모리스미로는 학습과 기억을 평가하는 방법으로 흰쥐들의 인지기능 평가를 위해 많이 사용되고 있고, 행동신경과학(behavioral neuroscience) 분야에서 자주 사용되는 실험 도구이다[22]. 수중모리스미로는 외부시각단서와 공간적 위치를 강화해 나가는 습득(acquisition)훈련을 실시하며, 저장된 공간기억의 내용들을 회상해내는 과제검사를 실시한다. 국소 허혈성 뇌손상으로 인해 해마가 손상된 흰쥐들은 수중모리스미로검사시 공간학습능력에 장애가 생긴다[23].

본 연구에서도 뇌손상 유발 후 1일째 수중모리스미로 습득검사 시 모든 군에서 원형도피대를 찾는데 장애를 보였고, I 군은 9일째에도 동일한 결과를 얻었다. 하지

만 II군은 수중모리스미로 습득검사 시 시간이 지나면서 점차 원형도피대를 찾는 시간이 단축 되었으나, 조기부터 유사한 상황에서 기억과 학습훈련을 실시한 III군은 수중모리스미로 습득검사 시 I군과 II군보다 원형도피대를 찾는 시간이 9일째부터 단축되어 원형도피대를 찾아가는 수행력이 좋아졌다. 본 연구에서 수중모리스미로 습득검사 시 원형도피대의 높이를 수면보다 4cm아래로 설정하였는데, II군에서 원형도피대를 그냥 지나치는 경우가 많이 발생하여 찾는 시간이 길어졌고, III군은 원형도피대를 찾는 반복 학습을 통해 흰쥐들의 앞다리의 감각과 지각능력이 증가하여 원형도피대를 찾는 시간이 단축된 것으로 생각된다. 13일째는 공간학습능력과 기억능력을 평가하기 위해서 수중모리스미로 과제검사를 실시하여 원형도피대가 있던 사분면에서 배회하는 시간을 측정하였는데, I 군과 II군에 비해 III군에서 가장 증가하였다. 또한 I 군에 비해 II군에서도 증가하였는데, 이는 자발적인 운동(voluntary exercise)이 뇌졸중에 의한 공간학습과 기억능력을 증강시킨다는 보고와 일치하며[24], II군보다는 III군에서 수중모리스미로 과제검사 시 공간학습과 기억능력이 보다 향상된 것은 수중 모리스미로검사와 유사한 상황의 과제에서 훈련하였고, 원형도피대를 찾지 못할 때는 원형도피대를 찾을 수 있도록 적절한 피드백을 제공함으로써 의지적인 반복을 통한 인지훈련으로 공간학습능력과 기억능력들이 좋아진 것으로 생각된다.

뇌의 해마는 학습과 기억에 중추적인 역할을 담당하고 있으며[25], 운동은 해마에서 새로운 신경세포 생성을 증가시켜[16], 학습과 기억의 과제수행을 향상시킨다[26]. 본 연구에서는 트레드밀훈련에서 신경세포의 생성이 가장 효과가 있다는 선행연구 결과[19][27]를 근거로 II군은 20 m/min 속도로 트레드밀훈련을 부여하였고, 수중모리스미로 훈련이 흰쥐의 해마형성체에 신경세포수를 증가 시킨다는 보고[20][28]를 근거로 기억과 학습훈련을 실시하였다. 하지만 다른 연구들에서 수중모리스미로 훈련이 신경세포 수 증가에 효과가 없었다고 보고 하였는데[26][29], 이는 1일 2회 또는 4회 동안 수중모리스미로 훈련을 실시하여 수영 시간이 12-40초로써 중추신경계의 변화를 유발하기에는 짧은

시간을 사용한 것으로 생각된다. 또한 수중모리시미로 훈련 시 수중에서의 환경으로 인해 흰쥐들에게 스트레스로 작용해서 해마의 신경 세포수가 오히려 감소되었다고 보고하였는데[30], 본 연구에서는 흰쥐들에게 일주일간의 충분한 환경적응기간을 거쳤고, 기억과 학습 훈련 시 중간에 휴식시간을 제공하므로 인해 흰쥐들의 스트레스를 최소한 줄이게 하였으며, 또한 수중에서의 원형도피대를 찾는 훈련 시간을 충분히 반복하였다. 그로 인해 기억과 학습훈련을 통한 III군에서 해마의 뇌 신경세포가 조기에 많이 생성 하여 BDNF 발현 정도가 7일부터 면역반응이 증가하였고, 훈련을 받지 않은 I군은 7일과 14일에 낮은 면역반응이 관찰되었다. 또한 II군은 7일째에는 낮은 면역반응을 보였지만 14일째에 증가하는 반응을 보였는데, 이러한 결과는 신체적 활동과 운동이 뇌신경 세포를 많이 생성시키고[16], 해마의 BDNF를 촉진시키므로 기능적 호전에 기여함을 알 수 있었다[31]. 이를 통해 유사한 상황에서의 기억과 학습 훈련이 트레드밀훈련보다는 인지기능 회복에 더 효과적인 결과가 나타났는데, 이는 유사성(similarity)의 원칙에 기초를 두고[32], 유사한 상황에서 의도적 과제 연습을 통해서 과제습득을 성공적으로 전이(transfer)하며, 그로 인해 각자의 개인 기술(skill)의 운동학습을 촉진시킬 수 있다는 보고와 일치한 결과이다[33].

따라서 인지기능의 장애가 있는 뇌졸중의 중재 시 문제가 있는 인지적 측면의 문제접근을 기초로 할 때 인지기능 회복에 더 좋은 영향을 미칠 것이며, 인지적 접근의 중재방법에 대한 임상연구가 앞으로 지속적으로 필요할 것으로 생각된다.

## V. 결론

이상의 결과로 뇌손상 유발 이후 기억과 학습훈련은 해마의 신경성장인자 발현 변화와 이로 인한 신경연접가소성의 변화를 통해 인지 기능회복 향상에 더 좋은 영향을 주었다.

## 참고 문헌

- [1] M. Kotila, O. Waltimo, M. L. Niemi, R. Laaksonen, and M. Lempinen, "The profile of recovery from stroke and factors influencing outcome," *Stroke*, Vol.15, No.6, pp.1039-1044, 1984.
- [2] P. M. Pedersen, H. S. Jorgensen, H. Nakayama, H. O. Raaschou, and T. S. Olsen, "Orientation in the acute and chronic stroke patient: impact on ADL and social activities. The Copenhagen Stroke Study," *Arch Phys Med Rehabil*, Vol.77, No.4, pp.336-339, 1996.
- [3] N. R. Sims and M. F. Anderson, "Mitochondrial contributions to tissue damage in stroke," *Neurochem Int*, Vol.40, No.6, pp.511-526, 2002.
- [4] W. K. Tang, S. S. Chan, H. F. Chiu, G. S. Ungvari, K. S. Wong, T. C. Kwok, V. Mok, K. T. Wong, P. S. Richards, and A. T. Ahuja, "Frequency and determinants of prestroke dementia in a Chinese cohort," *J Neurol*, Vol.251, No.5, pp.604-608, 2004.
- [5] D. H. Zhou, J. Y. Wang, J. Li, J. Deng, C. Gao, and M. Chen, "Frequency and risk factors of vascular cognitive impairment three months after ischemic stroke in china: the Chongqing stroke study," *Neuroepidemiology*, Vol.24, No.1-2, pp.87-95, 2005.
- [6] Q. Tang, Q. Yang, Z. Hu, B. Liu, J. Shuai, G. Wang, Z. Liu, J. Xia, and X. Shen, "The effects of willed movement therapy on AMPA receptor properties for adult rat following focal cerebral ischemia," *Behav Brain Res*, Vol.181, No.2, pp.254-261, 2007.
- [7] Y. Fang, X. Chen, H. Li, J. Lin, R. Huang, and J. Zeng, "A study on additional early physiotherapy after stroke and factors affecting functional recovery," *Clin Rehabil*, Vol.17, No.6,

- pp.608-617, 2003.
- [8] M. J. Lister, *Contemporary Management of Motor Control Problems: Proceedings of the II STEP Conference*. Alexandria, Va: Foundation of physical Therapy, 1991.
- [9] C. J. Winstein, D. K. Rose, S. M. Tan, R. Lewthwaite, H. C. Chui, and S. P. Azen, "A randomized controlled comparison of upper-extremity rehabilitation strategies in acute stroke: A pilot study of immediate and long-term outcomes," *Arch Phys Med Rehabil*, Vol.85, No.4, pp.620-628, 2004.
- [10] B. Connor and M. Dragunow, "The role of neuronal growth factors in neurodegenerative disorders of the human brain," *Brain Res Brain Res Rev*, Vol.27, No.1, pp.1-39, 1998.
- [11] A. K. McAllister, L. C. Katz, and D. C. Lo, "Neurotrophins and synaptic plasticity," *Annu Rev Neurosci*, Vol.22, pp.295-318, 1999.
- [12] 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.
- [13] T. A. Jones, C. J. Chu, L. A. Grande, and A. D. Gregory, "Motor skills training enhances lesion-induced structural plasticity in the motor cortex of adult rats," *J Neurosci*, Vol.19, No.22, pp.10153-10163, 1999.
- [14] Z. Radak, T. Kaneko, S. Tahara, H. Nakamoto, J. Pucso, M. Sasvari, C. Nyakas, and S. Goto, "Regular exercise improves cognitive function and decreases oxidative damage in rat brain," *Neurochem Int*, Vol.38, No.1, pp.17-23, 2001.
- [15] Y. R. Yang, R. Y. Wang, P. S. Wang, and S. M. Yu, "Treadmill training effects on neurological outcome after middle cerebral artery occlusion in rats," *Can J Neurol Sci*, Vol.30, No.3, pp.252-258, 2003.
- [16] J. L. Trejo, E. Carro, and I. Torres-Aleman, "Circulating insulin-like growth factor I mediates exercise-induced increases in the number of new neurons in the adult hippocampus," *J Neurosci*, Vol.21, No.5, pp.1628-1634, 2001.
- [17] 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.
- [18] H. Nagasawa and K. Kogure, "Correlation between cerebral blood flow and histologic changes in a new rat model of middle cerebral artery occlusion," *Stroke*, Vol.20, No.8, pp.1037-1043, 1989.
- [19] Y. P. Kim, H. B. Kim, M. H. Jang, B. V. Lim, Y. J. Kim, H. Kim, S. S. Kim, E. H. Kim, and C. J. Kim, "Magnitude- and time-dependence of the effect of treadmill exercise on cell proliferation in the dentate gyrus of rats," *Int J Sports Med*, Vol.24, No.2, pp.114-117, 2003.
- [20] I. S. Hairston, M. T. Little, M. D. Scanlon, M. T. Barakat, T. D. Palmer, R. M. Sapolsky, and H. C. Heller, "Sleep restriction suppresses neurogenesis induced by hippocampus-dependent learning," *J Neurophysiol*, Vol.94, No.6, pp.4224-4233, 2005.
- [21] A. Fukunaga, K. Uchida, K. Hara, Y. Kuroshima, and T. Kawase, "Differentiation and angiogenesis of central nervous system stem cells implanted with mesenchyme into ischemic rat brain," *Cell Transplant*, Vol.8, No.4, pp.435-441, 1999.
- [22] J. Jolkkonen, N. P. Gallagher, K. Zilles, and J. Sivenius, "Behavioral deficits and recovery following transient focal cerebral ischemia in



- rats: glutamatergic and GABAergic receptor densities," *Behav Brain Res*, Vol.138, No.2, pp.187-200, 2003.
- [23] L. R. Squire and S. M. Zola, "Ischemic brain damage and memory impairment: a commentary," *Hippocampus*, Vol.6, No.5, pp.546-552, 1996.
- [24] C. X. Luo, J. Jiang, Q. G. Zhou, X. J. Zhu, W. Wang, Z. J. Zhang, X. Han, and D. Y. Zhu, "Voluntary exercise-induced neurogenesis in the postischemic dentate gyrus is associated with spatial memory recovery from stroke," *J Neurosci Res*, Vol.85, No.8, pp.1637-1646, 2007.
- [25] B. Milner, L. R. Squire, and E. R. Kandel, "Cognitive neuroscience and the study of memory," *Neuron*, Vol.20, No.3, pp.445-468, 1998.
- [26] H. van Praag, G. Kempermann, and F. H. Gage, "Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus," *Nat Neurosci*, Vol.2, No.3, pp.266-270, 1999.
- [27] H. Soya, T. Nakamura, C. C. Deocaris, A. Kimpara, M. Imura, T. Fujikawa, H. Chang, B. S. McEwen, and T. Nishijima, "BDNF induction with mild exercise in the rat hippocampus," *Biochem Biophys Res Commun*, Vol.358, No.4, pp.961-967, 2007.
- [28] B. Leuner, S. Mendolia-Loffredo, Y. Kozorovitskiy, D. Samburg, E. Gould, and T. J. Shors, "Learning enhances the survival of new neurons beyond the time when the hippocampus is required for memory," *J Neurosci*, Vol.24, No.34, pp.7477-7481, 2004.
- [29] M. D. Dobrossy, E. Drapeau, C. Arousseau, M. Le Moal, P. V. Piazza, and D. N. Abrous, "Differential effects of learning on neurogenesis: learning increases or decreases the number of newly born cells depending on their birth date," *Mol Psychiatry*, Vol.8, No.12, pp.974-982, 2003.
- [30] P. Mohapel, K. Mundt-Petersen, P. Brundin, and H. Frielingsdorf, "Working memory training decreases hippocampal neurogenesis," *Neuroscience*, Vol.142, No.3, pp.609-613, 2006.
- [31] M. W. Kim, M. S. Bang, T. R. Han, Y. J. Ko, B. W. Yoon, J. H. Kim, L. M. Kang, K. M. Lee, and M. H. Kim, "Exercise increased BDNF and trkB in the contralateral hemisphere of the ischemic rat brain," *Brain Res*, Vol.1052, No.1, pp.16-21, 2005.
- [32] J. Dickson, *Proprioceptive control of human movement*. London: Lepus Books, 1974.
- [33] D. H. Holding, *Principles of training*. London: Pergamon Press, 1965.

저 자 소 개

허 명(Myoung Heo)

정회원



- 2003년 2월 : 동신대학교 물리치료학과(물리치료학석사)
- 2008년 2월 : 동신대학교 물리치료학과(이학박사)
- 2008년 3월 ~ 현재 : 광주대학교 작업치료학과 전임강사

<관심분야> : 신경과학, 운동치료학

방 요 순(Yoo-Soon Bang)

정회원



- 2003년 2월 : 조선대학교 보건체육학과(보건체육학석사)
- 2008년 2월 : 조선대학교 보건학과(보건학박사수료)
- 2007년 3월 ~ 현재 : 광주대학교 작업치료학과 전임강사

<관심분야> : 신체장애 작업치료, 노인 작업치료