

뇌졸중 유발 백서모델에서 환경강화와 말초신경전기자극이 중추신경계의 신경성장인자에 미치는 영향

김사열, 김은정¹, 김계엽²

동신대학교 광주한방병원, ¹동신대학교 대학원 물리치료전공 박사과정, ²동신대학교 보건복지대학 물리치료학과

The Effects of Nerve Growth Factor Expression of Central Nerve System by Environmental Enrichment and Peripheral Nerve Electrical Stimulation in Brain Ischemia Model Rats

Sa-Youl Kim, PT, MS; Eun-Jung Kim, PT, MS¹; Gye-yeop Kim, VM, PhD²

Dongshin University Oriental hospital; ¹A Physical Therapy Doctor, Graduate School of Dongshin University; ²College of Health & Welfare, Dongshin University

Purpose: To investigate environmental enrichment and nerve stimulation follows in application times with the change of BDNF & Trk-B receptor in the motor cortex and spinal cord. **Methods:** Experimental groups were divided into the five groups. Group I: normal control group, Group II: experiment control group, Group III: sciatic never electrical stimulation after MCAO, Group IV: application of only environmental enrichment after MCAO, Group V: never electrical stimulation with environmental enrichment after MCAO. Histologic observation and coronal sections were processed individually in goat polyclonal antibody phosphorylated BDNF and rabbit polyclonal antibody Trk-B receptor. **Results:** In immunohistochemistic response of BDNF and Trk-B, group II were showed that lower response effect at postischemic 1 days, 3 days, and 7 days. Group V were showed that increase response effect at postischemic 3 days, 7 days and 14 days. Specially showed that the most response effect at postischemic 14 days. In neurobehavioral assessment, group V were significantly difference from other groups on between-subject effects. **Conclusion:** The above results suggest that combined environmental enrichment with peripheral nerve electrical stimulation in focal ischemic brain injury were more improved that the change of BDNF & Trk-B receptor expression than non treatment. (*J Kor Soc Phys Ther 2007;19(4):33-41*)

Key Words: Ischemic Stroke, Brain Derived Neurotrophic Factor, Tyrosin Kinase Receptor-B

1. 서론

신경학적 결손은 운동조절 능력의 상실, 감각 소실, 인지, 언어, 평형 장애 등의 증상이 나타나는 것을 말하며(Kotila 등, 1984), 심리학적 문제로

는 우울, 불안 등의 문제를 경험하게 되어 환자 뿐 아니라 가족까지도 어려움을 겪게 된다(Umphred,

논문접수일: 2007년 4월 20일
수정접수일: 2007년 6월 16일
게재승인일: 2007년 7월 15일
교신저자: 김계엽, kykim@dsu.ac.kr

1995). 그러므로 뇌졸중은 여러 분야에 걸친 재활 과정을 필요로 하게 되며 치료에 있어서 다양한 관점의 물리치료적 접근방법들이 적용되어지고 있다(O'sullivan과 Schmitz, 1994). Umphred (1995)는 뇌세포의 기능적인 발달에 있어 환경 경험의 중요성을 서술하였는데, 이는 뇌 손상 후 환경 강화가 제공된 상태에서 생활한 흰쥐의 뇌에서 회복에 따른 분자생화학적 변화가 보고됨으로써 지지를 받게 되었다(Klintsova 등, 2002). 이는 신경연접의 접촉 및 전달 신경세포의 크기 증가 등으로 학습이나 기억력이 강화되어 손상 후 회복 촉진 유발한다는 것이다. 결국 신경계는 지속적이고, 능동적으로 환경에 적응하기 때문에, 치료사는 효율적이고 목적 있는 운동 행동을 이끌기 위해 이들 환경을 조작해야 하며, 이러한 조작들을 환경 적응 훈련으로 고려할 수 있다(Horak, 1991, Olsson 등, 1994).

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(임진영 등, 2001). 이러한 전기자극은 정상 및 신경계 손상 환자들에게서 말초신경의 지속적인 흥분을 초래하여 골격근의 기계적, 조직화학적 특성을 변화시킨다(Gibson 등, 1988). 신경가소성에 의해 신경이 형태학적 구조 재생이 일어나기 위해 여러 단계의 생화학적 변화가 일어나야 하는데 손상 후 재생 과정에서 중요한 인자로 작용하는 신경영양인자인 BDNF는 신피질(neocortex), 해마(hippocampus) 등에서 높은 분포를 나타내며 학습, 기억 형성 및 신경계 가소성에 관련이 있다(Johanssen, 2000). 또한 BDNF는 Trk-B 수용기와 함께 성인중추신경계에 광범위하게 존재하며, glutamatergic neurons을 포함한 많은 neuronal subtype의 생존과 성장에 관여하고 시냅스 효율성과 신경학적 연결, 사용 의존 가소성의 주된 조절자이다(Cotman과 Berchtold, 2002). Kesslak 등(1998)은 운동과 학습이 운동피질, 소뇌 및 해마의 BDNF와 Trk-B 수용기의 증가를 유발한다고 하였으며, 이는 물리적 운동 및 복합적인 환경이나 학습에 의해 BDNF와 Trk-B 수용기는

뇌의 형태학상 가소성을 증가시켜 세포체와 축삭 돌기의 성장을 유발한다(Jones 등, 1999). 또한 신경조직에 전기자극을 주었을 경우 신경 시냅스에서 소포의 증가, 신경 시냅스 면적의 증가, 신경 전달물질의 분비증가, 신경활성도의 변화를 가져온다(Scherder 등, 2000). 최근 Alzheimer 환자 및 노인들에서 장기간동안의 경피 전기자극이 대뇌 피질, 해마, 시상하부를 직간접적으로 자극하여 인지능력, 암기력, 행동능력을 향상시켰다는 연구 결과가 발표되었으며(Scherder 등, 2000), 말초신경의 자극이 해마, 시상하부에 자극효과가 있다는 것으로 알려져 있다(Knash 등, 2003). 또한 전기 자극에 의한 명확한 근육의 사용증가는 운동 피질구역의 흥분성 증가와 피질영역의 확대를 유발한다(Liepert 등, 1995).

뇌혈관 질환 후 운동장애를 가진 환자에 있어 물리치료를 통한 운동기능 향상이 관찰되었으나 그 기전이 되는 뇌와 척수조직의 형태학적 변화, 신경학적 변화에 대한 연구는 많이 부족한 현실이다. 그러므로 백서를 대상으로 하여 실험적인 국소 뇌허혈을 일으킨 후 자발적인 운동을 유발시킬 수 있는 환경 강화와 신경에 직접 자극을 주기위하여 좌골신경에 전극을 대어 전기자극을 실시하였다. 운동기능회복에 영향을 미치는 신경영양인자인 BDNF와 Trk-B의 발현을 피질과 척수 후각에서의 확인하여 운동기능 회복을 이끄는 것에 대한 기전의 일부를 규명하는데 기여하고자 한다.

II. 연구방법

1. 실험동물

본 실험에서는 생후 10주령의 체중 250 ± 20 g의 Sprague-Dawley계 백서(웅성, 중앙실험동물) 100마리를 각 군당 20마리씩 5군으로 분류하여 사용하였다. 사육실의 온도는 25 ± 1 °C, 습도 $55 \pm 10\%$ 를 유지 하였으며, 명암은 12시간 주기로 하였다. 고형사료와 물은 자유롭게 먹도록 하였으며 실험동물의 분류는 Table 1과 같다

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

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. 총경동맥으로부터 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. 면역조직학적 평가를 확인하기 위하여 허혈성 뇌졸중 유발 후 1, 3, 7, 14일에 각 군당 5마리씩 할당하여 조사하였다.

3. 환경강화

Ohlsson과 Johansson(1995)의 연구에서 사용된 환경을 수정하여 환경 적응 훈련을 위해 사육장을 900 × 600 × 600mm 크기의 철재로 제작하였다. 바닥에는 아크릴판을 깔고 그 위에 밀짚을 깔았으며, 내부에는 폭 50 mm, 길이 1,000 mm의 긴 막대를 200 mm 높이로 수평하게 설치하였다. 사육장의 한쪽 면에 500 × 300 mm의 난간을 설치하고 먹이와 물을 두었으며, 체인은 약 60°로 약간

처지게 설치하였다. 중앙에는 두께 20 mm의 로프를 현수 시키고, 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

허혈성 뇌졸중 유발 백서의 손상 측 좌골신경에 전기자극을 실시하기 위하여 Ridding 등(2000)의 연구를 수정한 방법을 사용하였다. 좌골신경에 직경 0.45 mm의 테프론으로 피복된 강철선을 이용하여 만든 커프 전극을 신경에 손상을 가하지 않도록 신경주위에 고정시켰으며, 고정된 전선은 피하를 통해 백서의 경부까지 유도하고 체외로 노출시킨 후 고정하였다. 체외로 노출된 전선은 전기자극기에 연결하여 전기자극을 실시하였다. 이때 전기자극은 빈도는 1 Hz, 강도는 가시 수축이 일어나는 시점으로 하고, 맥동 폭은 200 μ s로 하였으며, 마취 후 주 5회 30분씩 적용하였다.

5. 면역조직학적 검사

파라핀 포매를 하여 5 μ m 두께로 박절한 관상 절편에서 면역조직화학 반응 검사를 실시하였다. 조직절편을 완충액 0.01M PBS로 세척한 후 남아 있는 고정액 성분을 제거하기 위하여 1% normal blocking serum 으로 1시간 처리하였다. 과산화수소 용액에 20분간 처리 후, 다시 0.01M PBS로 여

김사열 외 2인 : 뇌졸중 유발 백서모델에서 환경강화와 말초신경전기자극이 중추신경계의 신경성장인자에 미치는 영향

러 번 세척한 후 Novostain Super ABC Kit(Novocastra Lab, Benton Lane, UK.)를 사용하여 20분간 반응시키고, 각각 anti-BDNF(1:200, Chemicon, U.S.A.)와 anti-Trk-B(Santa cruz, U.S.A.)로 4 ℃에서 24시간 처리한 후 0.01M PBS로 수세하고, 이후 anti-rabbit IgG(Vector, Chemicon, U.S.A.)로 합성시킨 후 0.1% Triton X-100으로 90분 동안 반응시켰다. 다시 절편을 0.01M PBS로 10분씩 3회 수세한 후 PBS로 희석한 ABC Kit(Vector, U.S.A.)로 60분간 반응시켰으며, 0.01M PBS로 수세과정을 거쳐 10분간 DAB(3,3'-Diaminobenzidine, ZYMED Lab, Germany)으로 발색을 실시하였다. 최종적 보존적 조직검사를 위해 Hematoxylin(MHS-32, Sigma, U.S.A.)로 3분간 염색한 후 흐르는 물에서 수세하고 탈수 하였다. 모든 슬라이드에 mounting media를 이용하여 cover glass에 올렸다. BDNF와 Trk-B의 발현 정도는 면역조직화학법으로 처리한 조직절편을 광학현미경으로 관찰하였다.

III. 결 과

1. 뇌 조직의 면역조직화학적 평가

1) 뇌 조직의 BDNF 면역조직화학 반응

관찰 부위는 뇌손상 부위의 조직 손실로 관찰이 불가능하여 손상 인접 조직을 관찰하였다. 대조염색 결과 BDNF는 세포체와 긴 세포 돌기 모양이 진한 갈색으로 관찰되었다. I군에서는 BDNF 발현이 전혀 보이지 않았으며, II군은 3, 7일에 낮은 면역 반응이 관찰되었고, 14일에는 면역 반응이 증가됨을 보였다. III과 IV군은 1일과 3일에 낮은 면역 양성 반응을 보이다가 7일부터 증가되어 14일에는 많은 면역 반응을 보였다. V군은 낮은 면역 양성 반응을 보이다가 3일째부터 점차 증가하여 7일과 14일에는 상당히 증가되는 반응을 보였으며, V군이 다른 군들에 비하여 상대적으로 좀 더 높은 반응을 보였다(Table 2, Figure 1).

Table 2. Observation of BDNF immunoreactive neurons in brain

Group	1day	3days	7days	14days
I	-	-	-	-
II	-	+	+	++
III	+	+	++	+++
IV	+	+	++	+++
V	+	++	+++	+++

-: none, +: mild expressed, ++: moderate expressed, +++: highly expressed

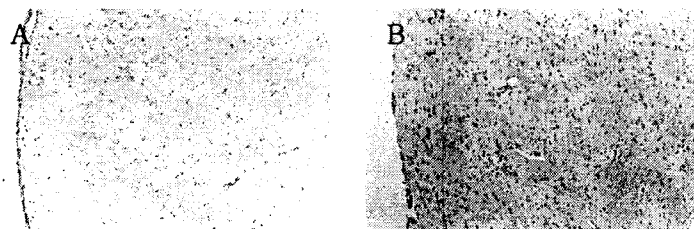


Figure 1. Immunoreactive with the BDNF antibody at 1 day(A) and 14 days(B) in Experimental Group II (immunohistochemical stain, brain × 100).

2) 뇌 조직의 Trk-B 면역조직화학 반응

대조염색 결과 Trk-B는 세포체와 긴 세포 돌기 모양이 진한 갈색으로 관찰되었다. I 군에서는 Trk-B 발현이 전혀 보이지 않았으며, II 군은 3일과 7일에 낮은 면역 반응이 관찰되었고, 14일에는 면역 반응이 증가됨을 보였다. III군과 IV군은 1일과 3일에 낮은 면역 양성 반응을 보이다가 7일

부터 증가되어 14일에는 많은 면역 반응을 보였다. V 군은 낮은 면역 양성 반응을 보이다가 3일째부터 점차 증가하여 7일과 14일에는 상당히 증가되는 반응을 보였으며, V 군이 I, II, III, IV 군들에 비하여 상대적으로 좀 더 높고 빠른 반응을 보였다(Table 3, Figure 2).

Table 3. Observation of BDNF immunoreactive neurons in brain

Group	1day	3days	7days	14days
I	-	-	-	-
II	-	+	++	++
III	+	+	++	+++
IV	+	+	++	+++
V	+	++	+++	+++

-: none, +: mild expressed, ++: moderate expressed, +++: highly expressed

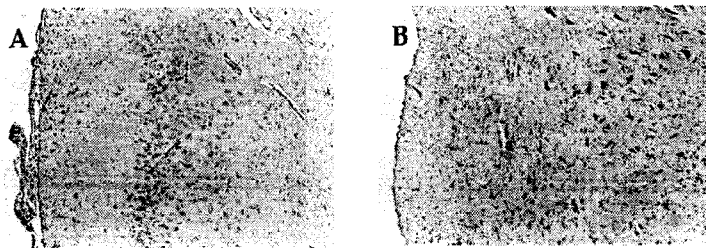


Figure 2. Immunoreactive with the Trk-B antibody at 1 day(A) and 14 days(B) in Experimental Group II (immunohistochemical stain, brain × 100).

2. 척수 조직의 면역조직화학적 평가

1) 척수 조직의 BDNF와 Trk-B 면역조직화학 반응

관찰 부위는 척수후각 부위를 관찰하였다. 대조염색 결과 BDNF와 Trk-B는 세포체와 긴 세포 돌기 모양이 진한 갈색으로 관찰되었다. I 군은 BDNF(Table 4, Figure 3), Trk-B(Table 5, Figure 4)

발현이 전혀 보이지 않았으며, II 군은 3일과 7일에 낮은 면역 반응이 관찰되었고, 14일에는 면역 반응이 증가됨을 보였다. III과 IV군은 1일과 3일에 낮은 면역 양성 반응을 보이다가 7일부터 증가되어 14일에는 많은 면역 반응을 보였다. V 군은 3일째부터 점차 증가하여 7일과 14일에는 빠르게 증가되는 반응을 보였다. V 군이 다른 군들에 비하여 높고 빠른 반응을 보였다(Figure3, 4).

김사열 외 2인 : 뇌졸중 유발 백서모델에서 환경강화와 말초신경전기자극이 중추신경계의 신경성장인자에 미치는 영향

Table 4. Observation of BDNF immunoreactive neurons in spinal cord.

Group	1day	3days	7days	14days
I	-	-	-	-
II	-	+	+	++
III	+	+	++	+++
IV	+	+	++	+++
V	+	++	+++	+++

-: none, +: mild expressed, ++: moderate expressed, +++: highly expressed

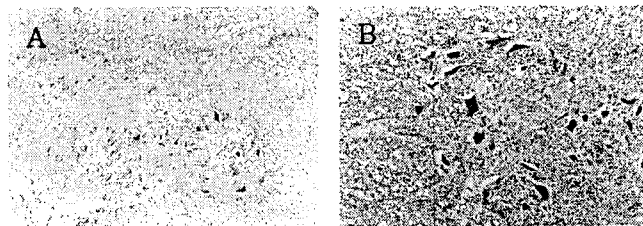


Figure 3. Immunoreactive with the BDNF antibody at 1 day(A) and 14 days(B) in Experimental Group II (immunohistochemical stain, spinal cord × 100).

Table 5. Observation of BDNF immunoreactive neurons in spinal cord.

Group	1day	3days	7days	14days
I	-	-	-	-
II	-	+	+	++
III	+	+	++	+++
IV	+	+	++	+++
V	+	++	+++	+++

-: none, +: mild expressed, ++: moderate expressed, +++: highly expressed

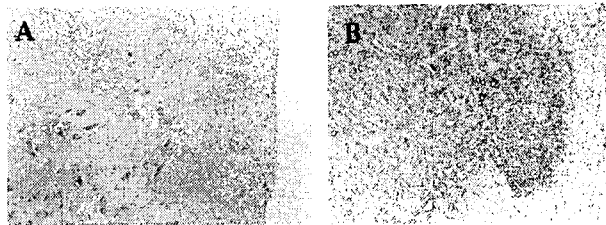


Figure 4. Immunoreactive with the Trk-B antibody at 1 day(A) and 14 days(B) in Experimental Group II (immunohistochemical stain, spinal cord × 100).

IV. 고찰

가소성 변화는 피질수준 뿐 아니라 시상, 뇌줄기 같은 피질 하 수준에서도 나타나며(Johanssen, 2000), 세포 수준에서 일어나는 변화와 주위 조직 내에 신경학적 회로를 재구성하도록 하여, 뇌기능을 재조직화 시키는 것으로 알려져 있다(Biernaskie와 Corbett, 2001). Van Praag 등(2000)은 환경 강화의 적용은 신경원의 크기와 밀도의 증가, 수상돌기 및 가지돌기의 밀도 증가, 대뇌피질의 조직 부피 증가를 일으켰고 이는 교 생성, 해마 신경원의 생존 및 학습과 관련이 있다고 하였으며, 신경전달 물질 체계의 변화와 신경영양인자 생산의 변화 및 뇌에서의 유전자 발현 변화를 야기 시킨다고 하였다(Ai와 Baker, 2002).

본 연구에서도 환경강화와 말초신경 전기자극을 하였을 경우 실험대조군에 비하여 피질의 손상회복의 정도와 신경원의 크기와 밀도, 신경연접의 수 및 크기, 조직 부피의 증가를 일으켜 선행연구와 유사한 결과가 나와 환경강화와 말초신경 전기자극이 조직학적 발달을 유발함을 확인할 수 있었다. Cotman과 Berchtold(2002)는 BDNF가 glutamatergic neurons을 포함한 많은 neuronal subtype의 생존과 성장에 관여하고 시냅스 효율성과 신경학적 연결, 사용-의존 가소성의 주된 조절인자라고 정의 하였다.

Ridding 등(2000)은 전기자극시 변연계 및 피질하부에서 신경세포가 흥분하고 BDNF와 Trk-B 수용체가 24시간 내에 발현되며, 피질척수로를 통해 피질하로 들어가 피질의 가소성을 증가시키고, 일차 운동 영역을 활성화시킨다고 하였다. 뇌손상 후 운동기능의 회복에 관여하는 신경전달물질로써 glutamate와 taurine이 있으며(Bland 등, 2001), 해마의 glutamate의 증가는 시냅신(synapsin)의 활성화로 인해 신경가소성이 촉진되어 시냅스의 효능을 증가시킨다(Griesbach 등, 2004). 또한 Trk-B는 BDNF에 의해 Trk-B수용체가 활성화되는데 다양한 세포내 신호 다단계 기전을 활성화하며 세포형질 내에 저장되어있는 Ca^{2+} 의 농도를 높이지게 하는 것으로 알려져 있다(Yan 등, 1997).

BDNF와 Trk-B수용체를 증가는 해마와 뇌 피질에서의 흥분성을 증가시키고, BDNF와 Trk-B 수용체의 상호작용은 축삭과 돌기의 확장과 시냅스의 정보를 활성화시킨다(Pitts와 Miller, 2000). 또한 이들의 증가는 교화된 뉴론의 시냅스 억제와 흥분의 정보의 형성을 유도하고 기능적 시냅스 연결의 수를 증가 시킨다(Scherder 등, 2000).

본 연구에서도 운동행동학적 변화와 관련하여 신경세포의 생존과 성장에 관여하는 BDNF와 Trk-B의 발현 정도를 뇌조직과 척수 조직에서 관찰하였다. 뇌허혈 유발 후 아무런 처치를 하지 않은 II군에서는 BDNF와 Trk-B가 3일과 7일에는 낮은 면역 양성 세포 반응을 보이다가, 14일째에 명확하게 증가된 면역 반응 양성 세포가 나타났으나, 말초신경 전기자극을 적용한 III군과 환경강화를 적용한 IV군에서는 BDNF와 Trk-B가 7일째부터 명확하게 증가된 면역반응 양성세포가 나타났을 뿐만 아니라 14일에는 양성세포의 수가 더욱 증가됨을 보였다. 하지만 환경강화와 말초신경 전기자극을 함께 적용한 V군에서는 BDNF와 Trk-B가 3일부터 명확한 면역반응 양성세포가 나타났으며, 시간이 지날수록 점차 증가하여 II, III, IV군에 비하여 더 선명하고 많은 면역반응 양성세포를 보였다. 뇌허혈 유발 후 아무런 처치를 하지 않은 II군에 비해 환경강화를 적용하거나 말초신경 전기자극을 적용한 군들은 초기에서부터 BDNF와 Trk-B의 발현 증가를 확인할 수 있었다.

이는 환경강화와 말초신경 전기자극이 대뇌의 신경활성도를 변화시키고 BDNF와 Trk-B를 포함한 여러 신경 성장인자와 신경 성장 인자 수용기를 촉진하는 여러 유전자를 촉진시켜 기능적 호전에 기여한다는 연구결과와 일치 하였다(Pham 등, 1999).

본 연구는 실험적으로 중대뇌동맥을 폐쇄시켜 유발된 허혈성 유발 백서모델을 대상으로 환경강화와 말초신경 전기자극이 신경영양인자인 BDNF와 Trk-B 수용기 발현에 미치는 영향을 시기에 따라 분석·관찰한 결과 환경의 차이와 말초자극이 신경영양인자의 변화를 유발함을 확인할 수가 있

김사열 외 2인 : 뇌졸중 유발 백서모델에서 환경강화와 말초신경전기자극이 중추신경계의 신경성장인자에 미치는 영향

었다. 그러나 본 연구에서의 얻어진 결과들은 실험동물을 대상으로 실시하였고, 운동기능향상의 원인이 되는 기전의 일부를 신경전달물질에 국한되어 변화를 관찰한 것이므로, 실제 뇌손상환자들의 치료의 환경과 운동기능 향상 결과를 뇌의 조직학적 및 화학적 변화와 함께 말초의 자극이 뇌에 끼치는 영향을 설명할 수 있는 임상적 연구 등이 다각적으로 이루어져야 할 것이다.

V. 결 론

본 연구는 뇌졸중 모델에서 전기자극과 환경강화를 통하여 뇌와 척수 조직에서 신경성장인자인 BDNF와 Trk-B의 발현을 면역조직화학법으로 관찰, 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

뇌의 형태학적 관찰결과 허혈성 뇌졸중 유발 8주 후 IV군을 제외한 모든 실험군에서 뇌조직의 신경세포 파괴와 감소, 변형, 연화반응 등의 소견이 관찰되었으며, 특히 II군에서 가장 심한 소견이 나타났다. III, IV, V군에서는 신경세포의 변성과 파괴, 연화반응 등이 호전되었으며, 그 중 V군이 I군과 비슷한 뇌조직의 형태가 관찰되었다.

뇌의 피질과 척수 조직에서의 신경인자인 BDNF와 Trk-B를 관찰한 결과 II군에서는 14일째에 진하고, 증가된 면역 반응 양성 세포가 나타났다. III, IV군에서 BDNF와 Trk-B는 7일부터 진하고, 증가된 면역반응 양성세포가 나타났으며, V군에서의 BDNF와 Trk-B는 3일부터 진한 면역 반응 양성세포가 나타났으며, 7일과 14일에는 점차 증가하여 II, III, IV군에 비하여 가장 진하고 많은 면역반응 양성세포를 보였다.

참고문헌

임진영, 김민선, 최명애 등. 흰쥐 해마에서 좌골신경의 전기자극에 의한 Brain-Derived Neurotrophic

Factor mRNA의 발현. 한국뇌학회지. 2001; 1(2):179-86.

Ai J, Baker A. Presynaptic hyperexcitability at cerebellar synapses in traumatic injury rat. Neurosci Lett. 2002;332(3):155-8.

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.

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

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.

Griesbach GS, Gomez-Pinilla F, Hovda DA. The upregulation of plasticity-related proteins following TBI is disrupted with acute voluntary exercise. Brain Res. 2004;1016(2):154-62.

Horak FB. Assumption underlying motor control for neurological rehabilitation. In: Foundation for physical therapy. Contemporary Management of Motor Control Problems:Proceeding of the II Step Conference. Virginia, Book crafters, Inc. 1991.

Johanssen BB. Brain plasticity and stroke rehabilitation: the willis lecture. Stroke. 2000;31(1):223-30.

Jones TA, Chu CJ, Grande LA et al. Motor skills training enhances lesion-induced structural plasticity in the motor cortex of adult rats. J Neurosci. 1999;19(22):10153-63.

Kesslak JP, So V, Choi J et al. Learning upregulates brain-derived neurotrophic factor messenger ribonucleic acid: a mechanism to facilitate encoding and circuit maintenance? Behav Neurosci. 1998;112(4):1012-9.

- 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.
- Knash ME, Kido A, Gorassini M et al. Electrical stimulation of the human common peroneal nerve elicits lasting facilitation of cortical motor-evoked potentials. *Exp Brain Res.* 2003;153(3):366-77.
- Kotila M, Waltimo O, Niemi ML et al. The profile of recovery from stroke and factors influencing outcome. *Stroke*, 1984;15(6):1039-44.
- Liepert J, Tegenthoff M, Malin JP. Changes of cortical motor area size during immobilization. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1995; 97(6):382-6.
- Ohlsson AL, Johansson BB. Environment influences functional outcome cerebral of infarction in rats. *Stroke.* 1995;26(4):644-9.
- Olsson T, Mohammed AH, Donaldson LF et al. Glucocorticoid receptor and NGFI-A gene expression are induced in the hippocampus after environmental enrichment in adult rats. *Brain Res Mol Brain Res.* 1994;23(4):349-53.
- O'Sullivan SB, Schmitz TJ. *Physical Rehabilitation: Assessment and Treatment.* 3rd ed. Philadelphia, Pa, F.A. Davis Co., 1994.
- Pham TM, Ickes B, Albeck D et al. Changes in brain nerve growth factor levels and nerve growth factor receptors in rats exposed to environmental enrichment for one year. *Neuroscience.* 1999; 94(1):279-86.
- Pitts A, Miller MW. Expression of nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor, and neurotrophin-3 in the somatosensory cortex of the mature rat: coexpression with high-affinity neurotrophin receptors. *J Comp Neurol*, 2000; 418(3):241-54.
- 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.
- Scherder EJ, Van Someren EJ, Bouma A et al. Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on cognition and behaviour in aging. *Behav Brain Res.* 2000;111(1-2):223-5.
- Umphred DA. *Neurological Rehabilitation.* 3rd ed. Mosby-Yeat Book, Inc., 1995.
- van Praag H, Kempermann G, Gage FH. Neural consequences of environmental enrichment. *Nat Rev Neurosci.* 2000;1(3):191-8.
- Yan Q, Radeke MJ, Matheson CR et al. Immunocytochemical localization of Trk-B in the central nervous system of the adult rat. *J Comp Neurol*, 1997;378(1):135-57.