

## 감각 자극과 치료적 환경이 외상성 뇌손상 흰쥐의 BDNF 발현에 미치는 영향

송 주 민

울산과학대학 물리치료과

### The Effect of Sensory Stimulation and Therapeutic Environment on Expression of BDNF after Traumatic Brain Injury in the Rat

Ju-Min Song, P.T, Ph.D

*Dept. of Physical Therapy Ulsan Science College*

#### <Abstract>

**Purpose** : The purpose of this study was to test the effect of balance training for proprioceptive and vestibular sensory stimulation and therapeutic environment on expression of BDNF after traumatic brain injury in the rat.

**Subject** : Twelve Sprague-Dawley rats were randomly assigned into group I and group II. After traumatic brain injury, group I was housed in standard cage for 7 days. Group II was housed in therapeutic cage after balance training for 7 days.

**Method** : Traumatic brain injury was induced by weight drop model and after operation they were housed in individual standard cages for 24 hours. After 7th day, the rats were sacrificed and cryostat coronal sections were processed individually in goat polyclonal anti-BDNF antibody. The morphologic characteristics and the BDNF expression were investigated in injured hemisphere section from immunohistochemistry using light microscope.

**Result** : Immunohistochemical response of BDNF in lateral nucleus, purkinje cell layer, superior vestibular nucleus and pontine nucleus appeared very higher in group II than in group I

**Conclusion** : The present result revealed that simultaneously application of balance training for proprioceptive and vestibular sensory stimulation input and therapeutic environment in traumatic

**Key Words** : Sensory stimulation, Therapeutic environment, BDNF

### I. 서 론

외상성 뇌손상(traumatic brain injury)은 퇴행성이 아닌 교통사고나 스포츠손상 등 외부 충격에 의한 뇌의 손상으로 의식수준의 변화와 인지적 결함 및 편마비와 사지마비, 균형수행력 감소, 실조증 및 협응 장애 등의 운동장애를 초래하여, 심리·사회적 적응과 지역사회로의 재통합을 방해하는 손상을 야기한다(Bigler, 2001; Finfer과 Cohen, 2001; Kelly, 1999). 최근 들어 응급 구조 체계와 의학 기술의 발달로 외상성 뇌손상 환자의 생존 가능성은 더욱 높아지고 있으며, 손상의 정도와 병변의 위치에 따라 다르지만 회복은 손상 후 6개월 이전에 빠르게 일어나며, 신경손상부위가 일부 살아있어 뇌의 가소성(plasticity)이 뇌졸중 환자보다 크다는 점에서 기능적 회복이 더 좋으므로 초기에 적절한 재활치료의 적용은 환자의 예후에 좋은 영향을 기대할 수 있다(Carlidge과 Shaw, 1981; Jannett와 Teasdale, 1981).

외상성 뇌손상 환자를 위한 물리치료 목표는 환자를 최고 신체 기능 수준으로 사회에 복귀시키는 것이며, 이를 위해 근력, 지구력, 유연성의 증가, 적절한 운동 속도와 반응 시간의 획득을 위한 치료를 적용하고 있다(O'Sullivan과 Schmitz, 1994). 뇌손상 초기부터 감각 자극의 중요성은 제시되고 있는데 자세 인식과 운동감각, 위치감각, 중력감각, 근수축 타이밍과 신체의 움직임에 관여하는 고유감각(proprioceptive sensory)과 전정감각(vestibular sensory)은 서로 협조하여 균형을 유지하며 운동을 조절한다. 외상성 뇌손상환자들의 중재로 이들 감각 자극의 유입은 중추신경계에서 적절하게 통합되어 환경변화에 대해 빠르고 정확하게 반응할 수 있는 운동 출력을 가능하게 한다(Allum 등, 1998). 운동 출력 조절자의 역할에 상응하여 거의 모든 신체 영역으로부터 수입성 정보를 받아들이는 소뇌는 외상성 뇌손상에 의해 상해받기 쉽다(Kandael 등, 2001; Mautes 등, 1996).

최근 들어 뇌손상 후 재활을 위해 중재되는 치료적 전략의 효과를 관찰하기 위해 실험동물을 대상으로 수행된 연구에서 적용된 주된 방법은 강화된 환경, 신체적 운동 그리고 특수한 형태의 훈련을 들 수 있다. 이 중 강화된 환경은 운동 학습(motor learning), 공간 학습(spacial l.) 및 억제 학습(inhibitory l.)의 기회를 제공하여 신경계에서 사용-의존성 가소성(use-dependent plasticity)를 증진시켜 뇌손상 후 회복을 촉진하여 운동수행 능력을 향상시킨다고 보고 되었다(Will 등, 2004).

이러한 가소성은 신경성장인자(nerve growth factor)들에 의해 비활동연접(silent synapse)의 신경연접형성 촉진, 세포체의 크기 증가, 신경교세포의 증가, 신경연접전 소포(presynaptic vesicle)의 증가 및 뇌실하 영역 줄기세포(subventricular zone stem cell)의 손상부로의 이주(migration)에 의해 야기된다(Hicks 등, 2007). 신경성장인자 중 BDNF(brain derived neurotrophic factor)는 뇌와 척수의 신경원에 폭넓게 분포하는 인자로 tryosin kinase receptor B(Trk B)와 결합하여 활성화되며, 신경원의 생존과 선택적인 분화를 증진시키므로 뇌의 가소성 연구에서 많이 사용된다(Cotman과 Berchtold, 2002; Ekman, 2002; Legutko 등, 2001; Mattson 등, 2001; Therese 등, 2002).

치료에서 환자의 동기와 성취는 실생활과 비슷한 환경과 과제에서 향상될 수 있고(O'Sullivan과 Schmitz, 1994), 효율적이고 목적 있는 운동 행동을 이끌기 위해서 환경은 중요하다. 또한 치료적 중재와 연관된 환경은 환자가 자연스럽게 적응하면서 운동기능을 향상시킬 수 있는 기회를 제공할 수 있으며, 잘 짜여진 홈프로그램의 제공과 환자의 자발적 수행이 매우 중요하다.

본 연구는 흰쥐를 실험적으로 소뇌에 외상성 손상을 일으킨 후 고유감각과 전정감각 자극을 위한 훈련과 이와 연관된 치료적 환경을 적용하여 손상된 뇌의 신경원에서 BDNF의 발현 정도를 알아봄으로써 소뇌를 중심으로 한 신경학적 연결에서 어

때한 기전으로 운동 기능 회복을 일으켰는지를 객관적으로 관찰하고자 한다.

## II. 연구 방법

### 1. 실험 동물

실험적 외상성 뇌손상을 일으키기 위해 생후 7~8주, 체중 200~250g의 건강하고 신경학적으로 이상이 없는 성숙된 Sprague-Dawley계 수컷 흰쥐를 이용하였다. 실험 기간 동안 물과 먹이는 제한 없이 공급하였고, 실험실 온도는  $21\pm 1^{\circ}\text{C}$ 를 유지하였으며, 1일 12시간의 광주기와 12시간의 암주기를 적용하였다.

소뇌에 외상성 뇌손상 유발을 위한 수술 후 표준 사육장에서 아무런 처치 없이 사육한 군을 실험 I군으로 배치하였고, 실험 II군은 전정관 훈련, 막대 균형 훈련 및 1cm 간격의 수직 철망 훈련으로 구성된 균형 훈련을 적용시킨 후 균형 훈련에서 적용한 조건과 비슷한 치료적 환경의 사육장에서 사육된 군으로 배치하였다. I군은 5마리, II군은 7마리씩 배치하였다.

수술 후, 지면에서 높이 30cm에 고정된  $2\text{cm}\times 5\text{cm}\times 80\text{cm}$ 의 막대 위에 쥐를 올려놓았을 때 20초 이상 균형을 유지할 수 없거나 같은 자리에서 뒷다리를 축으로 돌아서 보행이 불가능한 쥐는 실험에서 제외하였다.

### 2. 실험방법

#### 1) 실험적 외상성 뇌손상 유발

실험적 외상성 뇌손상을 유발하기 위해 Allen과 Chase(2001)의 연구에서 사용된 Weight drop model을 변형하여 실시하였다. 염산 케타민(Ketamine HCL, 유한 양행)과 럼퐁(Rompun, 바이엘 코리아)을 1:1로 섞어 제조한 전신 마취제를 복강 주사(0.4~0.6ml)하여 흰쥐를 마취한 후 stereotaxic frame에 고정하였다. 후두부를 면도 후 정중선에서 절개하고 치과용 드릴을 사용하여 소뇌피질의 left lateral/paravermal region(rostral border: bregma 10.0 mm; medial border; lateral 2.5mm)에 직경 5mm의 구멍을 뚫은 후, 직경 13mm의 plexiglas guide

tube를 통해 12cm 높이에서 20g의 쇄공을 떨어뜨려 plexiglas guide tube에 내장된 직경 4mm의 둥근 팁이 소뇌 표면에서 충격을 가하도록 설계된 장치를 사용하여 외상성 뇌손상을 일으켰다. 뇌 손상 후 절개부를 봉합하고 가나마이신(중외제약) 0.03mg/100mg을 주사하였고 마취에서 깬 후 급성기 회복을 위해 24시간 개별 사육장에서 안정을 한 후 일반 사육장과 치료적 환경의 사육장에 넣고 물과 먹이를 자율적으로 먹을 수 있도록 하였다.

#### 2) 고유감각과 전정감각 자극을 위한 균형 훈련과 치료적 환경의 적용

고유감각과 전정감각 자극을 위한 균형 훈련은 전정판을 이용한 훈련과 막대 위에서의 균형 훈련 그리고 수직 철망 훈련으로 구성되었다.

전정판에서의 훈련은 White와 공동연구자(2002)의 연구에서 사용된 tilting plane apparatus를 수정하여 적용하였다.  $61\text{cm}\times 24\text{cm}\times 20\text{cm}$ 의 덮개가 없는 나무상자 안에 유리를 깔고 유리 위에 쥐를 올려놓고 전·후·좌·우 및 대각선 방향으로 기울여 주는데, 쥐가 미끄러져 내려오기 직전까지 상자를 기울여 주었다. 막대 위에서 균형 훈련은 지면에서 1m 높이에 설치된  $2\text{cm}\times 5\text{cm}\times 80\text{cm}$ 의 막대 위에 쥐를 올려 균형을 유지하고 있거나 걷게 하는 훈련이다. 수직 철망 훈련은  $80\text{cm}\times 100\text{cm}$  크기의 나무틀에 폭 1cm 간격의 철망을 조립하여 철망을 수직으로 세운 뒤, 쥐의 머리가 지면을 향하도록 위치시킨 후 쥐가 스스로 철망 위에서 균형을 잡으면서 걸어 올라가거나 내려가게 하는 훈련이다. 각각의 훈련 사이에는 적어도 20분 이상의 휴식 시간을 주었고 각 훈련은 5분씩 적용하였으며 수술 24시간 후부터 7일 동안 적용하였다.

실험적 외상성 뇌손상 쥐에게 제공된 치료적 환경 사육장은 Anna 등(2002)의 연구에서 사용된 환경을 수정하여  $90\text{cm}\times 60\text{cm}\times 60\text{cm}$  크기의 사육장에 바닥은 아크릴 판을 깔고 밀짚으로 덮었다. 사육장에  $2\text{cm}\times 2\text{cm}\times 60\text{cm}$ 의 좁은 막대와 직경 2cm의 로프를 수직으로 1개와 약  $45^{\circ}$ 로 1개를 설치하였다. 체인은 지면에서 약  $60^{\circ}$ 로 약간 쳐지게 설치하였고,  $30\text{cm}\times 15\text{cm}\times 2\text{cm}$ 의 나무판자 3장으로 H자형의 빔을 만들어 설치하였으며,  $1\text{cm}\times 10\text{cm}\times 60\text{cm}$ 의 경사대를  $30^{\circ}$ 로 설치하고,  $20\text{cm}\times 30\text{cm}$ 의 철망을 천

정에서 수직으로 현수시켰다. 또한 사육장의 바닥을 제외한 전체 면을 수직 철망 훈련에서 사용한 동일한 철망으로 감쌌다. II군은 고유감각과 전정감각 자극을 위한 균형 훈련을 수행한 후 치료적 환경의 사육장에서 7일 동안 활동하도록 하였다. I군은 수술 후 표준사육장에서 활동하도록 하였다.

### 3. 조직학적 검사

실험군은 수술 후 7일에 신경학적 운동 행동 검사를 실시한 후 전신 마취 후 심장 관류를 통해 4% paraformaldehyde로 전고정을 실시한 후 단독하여 뇌를 적출하였다. 절편으로 자르기 전 4% paraformaldehyde로 후고정을 시켰으며, 극저온 냉동기를 이용하여 조직을 영하 30°C로 급속 냉동시킨 다음 미세 박절기를 이용하여 30 $\mu$ m 두께로 관상 절편을 제작하였다.

#### (1) 면역 조직화학적 반응

BDNF의 면역 조직화학적 발현 양상을 관찰하기 위하여 30 $\mu$ m 두께의 절편에 면역조직화화법을 실시하였다. 먼저 일차 항체를 1:500으로 희석한 500 $\mu$ l mouse polyclonal anti BDNF(Santa Cruse, USA)에 0.003% Triton X-100와 0.02% normal donkey serum을 혼합한 뒤 염색조에 담아 조직을 부유시켜 실온에서 24시간 동안 반응시켰다. 일차 항체 적용 후 절편을 0.01M PB(phosphate buffer)로 10분씩 3회 수세한 후 이차 항체로 anti-mouse IgG(Vector Lab., USA)과 0.03% Triton X-100, 0.02% normal donkey serum을 혼합한 용액에 90분 동안 실온에서 반응시켰다. 다시 0.01M PB로 3회의 수세 과정을 거친 후 삼차 과정으로 PBST(phosphate buffer saline Triton X-100)로 희석한 ABC-kit(Avidine-biotin peroxidase complex)(Vector Lab., USA)로 60분간 반응시킨 후 0.01M PB로 3회 수세과정을 거치고, 기질액인 DAB(3,3'-Diaminobenzidine)로 10분간 발색 처리하였다. 0.01M PB로 10분씩 3회, 증류수로 10분씩 3회 수세한 후 조직을 젤라틴이 씌워진 슬라이드 위에 올렸다.

#### (2) 슬라이드 제작

절편을 젤라틴으로 처리한 슬라이드에 부착시켜 cresyl violet으로 염색한 후 70%, 80%, 90%, 95%에 각각 20번의 dipping 한 후에 100% I, 100% II 에탄올에 각각 1분과 2분씩 담귀 놓은 후 100% xylen I, 100% xylen II에 각각 10분씩 거쳐 투명화한 이후 보존적 조직 검사를 위해 permanent mounting media를 이용하여 봉입하였다.

### 4. 자료처리 및 분석

면역조직학적 처리과정을 거친 절편들은 형태학적 관찰을 위해 CCD카메라(Toshiba, Japan)가 장착된 광학현미경(Olympus BX, Japan)을 사용하였고, CCD카메라와 컴퓨터로 연결시켜 자료를 전송하며, 디지털화된 자료는 Image-pro plus ver 4.0 for window(Media Cybernetics, USA)로 촬영과 영상 분석을 시행하였다. BDNF발현을 나타낸 세포의 발현정도를 관찰하였다.

## III. 연구 결과

소뇌의 외측핵(lateral nucleus)와 푸르킨에 세포(purkinje cell)의 면역 화학적 반응 발현 정도를 표시하였고 또한 소뇌와 신경학적 연결을 하는 교뇌(pons)의 상전정핵(superior vestibular nucleus)과 교뇌핵(pontine nucleus)에서 면역 화학적 반응 발현 정도를 표시하였다.

1) 외측핵(lateral nucleus)에서의 BDNF의 발현  
외상성 소뇌 손상 유발 수술 후 표준 사육장에서 사육한 I군은 손상측의 외측핵 영역에서 일정한 세포 모양을 나타내고 있으나 수상돌기가 잘 관찰되지 않았으며, BDNF 면역화학적 반응 발현이 관찰되었으나 그 정도는 II군보다 낮았다. 고유감각과 전정감각 자극을 위한 균형훈련 후 치료적 환경의 사육장에서 사육한 II군은 일정한 세포 모양을 나타내고 핵과 수상돌기가 뚜렷하게 관찰되었으며, 발현 정도도 높았다(그림 1, 표 1).

2) 푸르킨에 세포층(purkinje cell layer)에서의 세포형태와 BDNF의 발현

I군의 손상측 푸르킨에 세포층에서 BDNF 면역

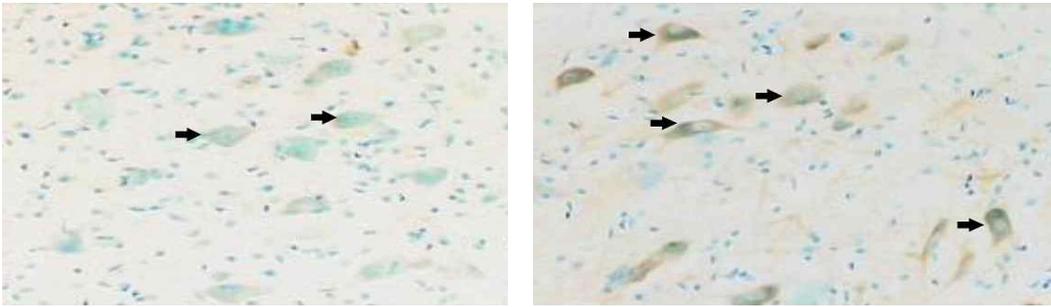


그림 1. Expression of BDNF at lateral nucleus area in group I (A) and group II (B). BDNF labeling was predominantly distributed in lateral nucleus of sensory input and therapeutic environment group (B, arrows). (X 200)

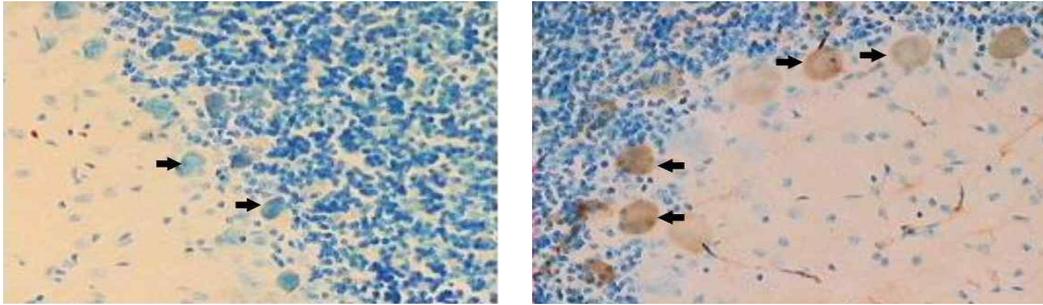


그림 2. Expression of BDNF at cerebral purkinje cells in group I (A) and group II (B). Sensory intervention and therapeutic environment-dependent BDNF upregulation was significantly observed in group II (B, arrows). (X 200)

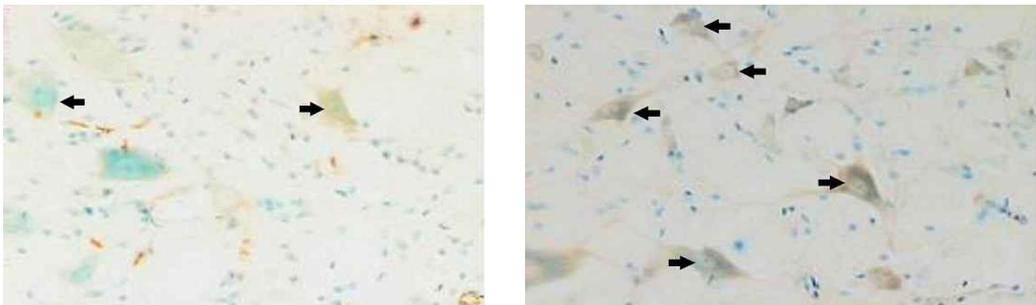


그림 3. Expression of BDNF at superior vestibular nucleus in group I (A) and group II (B). Group II shows a significant correlation between sensory intervention and therapeutic environment and BDNF expression. (B, arrows). (X 200)

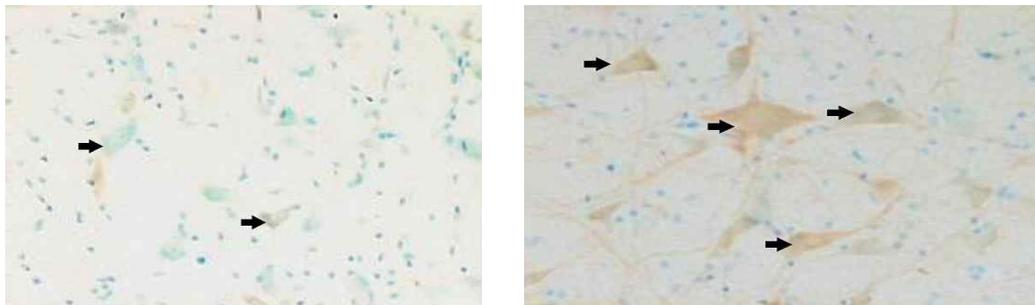


그림 4. Expression of BDNF at pontin nucleus in group I (A) and group II (B). Sensory intervention and therapeutic environment resulted in qualitative increase of BDNF expression. (B, arrows). (X 200)

화학적 반응이 관찰되었으나 발현 정도가 낮았고 II군의 푸르킨에 세포층의 세포는 핵과 수상돌기가 뚜렷하게 관찰되었으며 발현정도도 높았다(그림 2, 표 1).

3) 상전정핵(superior vestibular nucleus)에서의 세포 형태와 BDNF의 발현

상전정핵에서의 BDNF에 대한 면역화학적 반응의 결과, I군과 II군에서 BDNF 발현 정도의 차이가 관찰되었고, II군의 세포에서 발현정도가 높았으며 핵과 수상돌기가 뚜렷하게 관찰되었다(그림 3, 표 1)

4) 교뇌핵(pontine nucleus)에서의 세포 형태와 BDNF의 발현

교뇌핵에서의 BDNF에 대한 면역화학적 반응의 결과, I군과 II군에서 BDNF 발현 정도가 관찰되었고 II군의 세포에서 발현정도가 높았으며 뚜렷한 핵과 많은 수상돌기가 길게 뻗어있는 것이 관찰되었다(그림 4, 표 1).

표 1. The expression of BDNF in each group

	group I	group II
Lateral nucleus	+	++++
Purkinje cell	+	++++
Superior vestibular n.	+	++++
Pontine reticular n.	+	++++

group I : inactive

group II: proprioceptive and vestibular sensory intervention and therapeutic environment.

#### IV. 고찰

운동출력과 운동감각유입에 중요한 역할을 하는 소뇌에 실험적으로 외상성 뇌손상을 유발하여 운동출력의 기능적 증진을 위해 중재된 고유감각과 전정감각 자극 및 이와 관련된 치료적 환경이 외상성 소뇌 손상 흰쥐의 BDNF발현에 미치는 영향에 대해 연구하였다. 주된 결과는 수술 후 감각자극 중재를 위한 균형 훈련 후 치료적 환경에서 사육한 II군이 표준 사육장에서 별도의 중재를 받지 않은 I군보다 BDNF 발현 정도가 높게 나타났다.

수술로 손상을 유발한 후 적절한 중재 없이 신경학적 운동 행동 검사만을 한 연구에서는 약 20여일 이후에 운동 능력의 완만한 증가가 나타났으며(Allen과 Chase, 2000) 복합운동을 적용한 경우 뇌손상 6일 전후에서부터 운동기능의 완만한 증가를 보고한 선행된 논문들의 결과와 BDNF가 손상 초기에 많이 발현된다(Allen 등, 2000; Anna 등, 2002)는 보고에 의해 본 연구에서는 7일간의 중재를 적용하였다.

II군의 BDNF 발현 정도는 연구자의 선행된 연구에서 동일한 균형훈련을 실시한 후 표준사육장에서 사육한 외상성 뇌손상 흰쥐의 BDNF 발현정도보다도 높았으며, 세포핵이나 수상돌기의 모양도 뚜렷했으며 수상돌기 수도 많았다(송주민, 2006). 이는 고유감각과 전정감각 자극을 위한 균형 훈련만을 적용하는 것보다 균형 훈련과 이와 연관된 치료적 환경에서 동시에 제공하는 것이 더욱 운동 수행력의 증진에 효과적이라는 것을 의미한다. 임상에서 외상성 뇌손상 환자에게 치료적 중재를 제공할 때, 감각자극 중재는 물론 감각자극을 증가시킬 수 있도록 설계된 환경에서 자연스럽게 적용하면서 자발적으로 활동할 수 있는 기회를 제공하는 것은 중요하다고 생각된다.

1890년대에 Wiliam James는 인간의 행동 측면에서 의미 있는 변화를 일으킬 수 있는 능력의 가장 중요한 한 부분으로 행동 가소성(behavioral plasticity)의 개념을 설명하였다. 이 후 가소성의 개념은 더욱 발달하여 세포, 분자, 계통(system)에서의 가소성 연구 즉, 행동학적 가소성을 제공하기 위해 해부학적, 생화학적 변화가 선행되어야 한다는 점을 지지하기 위한 연구들이 활발하게 진행되고 있다(Cotman과 Berchtold, 2002). 이러한 선행 논문들에 의하면 환경 강화와 복합 운동 기술의 적용은 신경원의 크기와 밀도의 증가, 수상돌기와 가지돌기의 밀도 증가, 신경연접의 수 증가, 신경연접의 크기 증가, 대뇌피질의 조직 부피 증가를 일으켰고 이는 교생성, 혈관생성, 해마 신경원의 생존 및 학습과 관련이 있다고 했다(Kolb 등 1998; Van-Praag 등, 2000). 또한 신경전달물질 체계의 변화와 신경영양성 인자 생산의 변화 및 뇌에서의 유전자 발현 변화를 야기 시키고(Ai와 Baker, 2002; Pham 2002; Pham 등, 2002), 인지적 회복과 병소의 부피감소

도 관찰되었으며(Passineau 등, 2000), 정서적인 측면에도 영향을 준다고 한다(Nikolaev 등, 2002). 이러한 변화로 운동 기능의 증진이 나타난다.

본 연구에서 외상성 뇌손상 후 감각자극 중재를 위한 균형 훈련과 환경 강화 사육장이 제공된 II군에서 BDNF의 발현 정도가 높게 관찰되었으며 수상돌기 수의 증가가 관찰되었다. 이는 세포 수준에서 일어난 형태학적, 생화학적 변화 즉, 신경가소성에 의해 손상된 운동기능의 증진이 야기된 것으로 생각된다.

선택적인 외측핵 손상과 전반적인 심부핵이 손상된 실험동물은 균형과 평형의 기능 손상이 관찰되는데(Joyal 등, 2001), 본 연구의 II군의 외측핵에서 BDNF의 발현의 증가(그림 1)는 외측핵에서의 신경 재생을 의미하며, 특히 수상돌기의 증가는 푸르킨에 세포와 척수소뇌로, 올리브소뇌로, 외측망상핵으로부터 구심 정보의 입력을 받아들이는 신경연접의 재생을 의미하며, 이러한 정보를 시상과 적핵으로 보내줌으로써 균형 수행력을 증진시킬 것으로 사료된다.

선행된 연구에서 복합 운동과 강화된 환경이 소뇌피질에서 유일한 출력섬유인 푸르킨에 세포에 대한 평행섬유(parallel fiber)의 신경연접 수의 증가가 보고 되었다(Anna 등, 2002; Giaquinta 등, 1998; Kleim 등, 1998; Klintsova 등, 2000). 본 연구에서도 II군의 푸르킨에 세포에서 BDNF의 높은 정도의 발현이 관찰되었으며(그림 2) 이는 선행된 연구들에서처럼 평행 섬유와의 연접의 증가로 생각되며 이로 인해 기능적인 운동 출력을 증진시킬 수 있을 것이다.

교뇌의 상전정핵은 소뇌의 타래결절엽(flocculonodular lobe)으로부터 구심섬유를 받으며, 교뇌핵은 대뇌피질과 소뇌피질로 전달해주는 일종의 중계핵(relay nuclei)으로 운동에 대한 근육과 관절의 정보를 대뇌 피질로 보내고, 이 정보에 의해 대뇌피질은 운동 계획(motor plan)을 하고, 계획에 따라 피라미드로(pyramidal tract)를 통해 운동을 시작하게 하고, 운동을 하는 동안 근육과 관절의 정보는 척수소뇌를 통해 계속 계획된 운동을 진행할 수 있도록 교정해 주는 역할을 한다고 한다(이원택과 박경아, 1996; Ghilardi 등, 2000; Solowska 등, 2002).

본 연구에서 II군의 상전정핵에서의 높은 BDNF 발현은 균형 훈련의 적용과 치료적 환경에서의 운동기회의 증가로 인한 고유감각과 전정 감각의 자극 증가가 신경 재생에 영향을 주었으리라 사료되고, 교뇌핵 역시 균형 훈련과 환경 강화로 인해 기능적인 동작을 위해 대뇌피질-교뇌핵-소뇌-시상-대뇌피질 회로의 사용으로 인해 재생이 촉진되었을 것이라고 사료된다. 직접적인 손상이 주어지지 않은 교뇌의 핵에서 BDNF가 발현된 것은 소뇌 손상 시 가해진 충격이 뇌 기저의 두개골에 교뇌가 부딪히게 하여 손상이 야기된 것으로 선행 연구의 보고에 의해 해석되고, 이에 따른 균형훈련과 치료적 환경이 BDNF가 발현에 영향을 주었다고 사료된다(Allen 등, 2000; Matthew 등, 1998).

## V. 결 론

부하 낙하 모델을 이용하여 흰쥐에게 실험적 외상성 뇌손상을 유발하여 고유감각과 전정감각 자극과 이와 관련된 치료적 환경이 뇌손상 후 BDNF 발현에 미치는 영향을 관찰하였다. 외상성 뇌손상 후 표준 사육장에서 중재를 받지 않은 I군, 전정감각과 고유감각 자극을 위한 균형 훈련을 받은 후 치료적 환경 사육장에서 생활한 II군으로 군 배치를 하였다.

II군에서 소뇌의 외측핵과 푸르킨에 세포 그리고 교뇌의 상전정핵과 교뇌핵에서 BDNF 발현 정도가 관찰되었고, 핵과 수상돌기가 뚜렷하게 관찰되었으며, 수상돌기의 수도 더 많았다. 이는 고유감각과 전정감각 자극을 위한 중재로서 균형 훈련과 치료적 환경의 적용이 신경영양성 인자인 BDNF의 발현을 증가시켜 신경가소성을 야기하며, 이는 운동을 조절하고 학습하는 기능을 더욱 향상시켜 운동 수행력의 증진이 나타난다고 사료된다. 적절한 감각 자극 유입은 기능적인 운동 출력을 야기하고, 기능적인 운동의 반복은 사용 의존성 가소성을 촉진시킬 수 있을 것이다. 또한 치료실에서의 중재만으로 그칠 것이 아니라 환자가 자연스럽게 적응하면서 운동기능을 향상시킬 수 있도록 치료적 중재와 관련된 치료적 환경의 구성과 잘 짜여진 홈 프로그램의 제공에 따른 환자의 자발적 수행이 매우 중요하다고 할 수 있다.

## 참 고 문 헌

- 송주민. 고유감각과 전정감각 입력이 외상성 뇌손상 쥐의 BDNF 발현에 미치는 영향. 대한고유수용성신경근축진법학회지. 제4권, 제1호, 2006.
- 이원택, 박경아. 의학신경해부학, 연세대학교 해부학교실, 1995.
- Ai, J. & Baker, A. Presynaptic hyperexcitability at cerebellar synapses in traumatic injury rat, *Neuroscience Letters*, 332, 3, 8 November, 55-158, 2002.
- Allen, G.V., Gerami, D. & Esser, M.J. Conditioning effects of repetitive mild neurotrauma on motor function in an animal model of focal brain injury, *Neuroscience*, 99(1), 26 July, 93-105, 2000.
- Allen, G.V. & Chase, T. Induction of heat shock proteins and motor function deficits after focal cerebellar injury, *Neuroscience*, 102(3), 603-614, 2001.
- Allum, J.H.J. et al. Proprioceptive control of posture: a review of new concepts, *Gait & Posture*, 8(3), 214-242, 1998.
- Anna Y. 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 Research*, 937(1-2), 83-93, 2002.
- Bigler, E.D. The lesion(s) in traumatic brain injury: implications for clinical neuropsychology, *Archives of Clinical Neuropsychology*, 16(2), 95-131, 2001.
- Boesch, C. Molecular aspects of magnetic resonance imaging and spectroscopy, *Molecular Aspects of Medicine*, 20(4-5), 185-318, 1999.
- Cartlidge, N.E.F. & Shaw D.A. *Head Injury*, London, WB Saunders, 2002.
- Cotman, C. W. & Berchtold, N. C. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity, *Trends in Neurosciences*, 25(6), 1 June, 295-301, 2002.
- Ekman, L. *Neuroscience. Fundamentals for Rehabilitation*. 2nd.Edition. W.B. Saunders company, 2002.
- Finfer, S.R. & Cohen, J. Severe traumatic brain injury, *Resuscitation*, 48(1), January, 77-90, 2001.
- Ghilardi, M. et al. Patterns of regional brain activation associated with different forms of motor learning, *Brain Research*, 871(1), 14 July, 127-145, 2000.
- Giaquinta, G. et al. Spinocerebellar Purkinje cells and rat forelimb postures: a direction-dependent activity, *Neuroscience Letters*, 245(2), 3 April. 81-84, 1998.
- Hicks, A.U. et al. Enriched environment enhances transplanted subventricular zone stem cell migration and functional recovery after stroke. *Neuroscience* 146, 31-40, 2007.
- Jannett, B. & Teasdale, G. *Management of head injuries*, FA Davis, 1981.
- Joyal, C. C., Strazielle, C. & Lalonde, R. Effects of dentate nucleus lesions on spatial and postural sensorimotor learning in rats, *Behavioural Brain Research*, 122(2), 1 October, 131-137, 2001.
- Kandel, E.R., Schwartz, J.H. & Jessel, T.M., *Principles of Neural Science*, 4th, MacGraw-Hill Company, 2000.
- Kelly, J.P. Traumatic brain injury and concussion in sports. *JAMA*. 282(10), 989-991, 1999.
- Kleim, J.A. et al. Selective Synaptic Plasticity within the Cerebellar Cortex Following Complex Motor Skill Learning, *Neurobiology of Learning and Memory*, 69(3), May, 274-289, 1998.
- Klintsova, A.Y., Goodlett, C.R. & Greenough, W.T. Therapeutic motor training ameliorates cerebellar effects of postnatal binge alcohol, *Neurotoxicology and Teratology*, 22(1), January-February, 125-132, 2000.
- Kolb, M.B. et al. Age, Experience, and the

- aging brain. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 22, 143-159, 1998.
- Legutko, B., Li X. & Skolnick P. Regulation of BDNF expression in primary neuron culture by LY392098, a novel AMPA receptor potentiator, *Neuropharmacology*, 40(8), June, 1019-1027, 2001.
- Mattson, M. P. et al. Suppression of brain aging and neurodegenerative disorders by dietary restriction and environmental enrichment: molecular mechanisms, *Mechanisms of Ageing and Development*, 122(7), 757-778, 2001.
- Matthews, M.A. et al. Focal brain injury and its effects on cerebral mantle, neurons, and fiber tracks, *Brain Research*, 794(1), 25, 1-18, 1998.
- Mautes, A.E.M., Fukuda, K. & Noble, L.J.. Cellular response in the cerebellum after midline traumatic brain injury in the rat. *Neurosci. Lett*, 214, 95-98, 1996.
- Nikolaev, E. et al. Environmental manipulation differentially alters c-Fos expression in amygdaloid nuclei following aversive conditioning, *Brain Research*, 957(1), 6 December, 91-98, 2002.
- O'Sullivan, S. B., & Schmitz, T.J. *Physical Rehabilitation. Assessment and Treatment*, FA DAVIS Company, 1994.
- Passineau, M.J., Green, E.J. & Dietrich, W.D. Therapeutic effects of environmental enrichment on cognitive function and tissue integrity following severe traumatic brain injury in rats. *Exp. Neurol.* 168, 373-384, 2001.
- Pham, T.M. Changes in brain nerve growth factor levels and nerve growth factor receptors in rats exposed to environmental enrichment for one year, *Neuroscience*, 94(1), September, 279-286, 1991.
- Pham, T.M., Winblad, B., Granholm A. & Mohammed A.H.( Environmental influences on brain neurotrophins in rats, *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 73(1), August, 167-175, 2002.
- Solowska, J.M., Mazurek, A., Weinberger. L. & Baird, D.H. Pontocerebellar Axon Guidance: Neuropilin-1- and Semaphorin 3A-Sensitivity Gradients across Basilar Pontine Nuclei and Semaphorin 3A Variation across Cerebellum, *Molecular and Cellular Neuroscience*, 21(2), October, 266-284, 2002.
- Tesche, C. D. & Karhu, J. Somatosensory evoked magnetic fields arising from sources in the human cerebellum, *Brain Research*, 744(1), 2. January, 23-31, 1997.
- Van-Praag,H., Kempermann,G. & Gage, F.H. Neural consequences of environmental enrichment. *Nat. Neurosci. Rev.* 1, 191-198, 2000.
- Will, B. et al. Recovery from brain injury in animals: relative efficacy of environmental enrichment, physical exercise or formal training (1990~2002), *Progress in Neurobiology*, 72(3), 167-182, 2004.