

## 척수손상 백서모델에서 저강도 및 중강도 트레드밀 운동이 운동기능회복 및 조직학적 변화에 미치는 영향

김기도, 김계엽, 김은정  
동신대학교 물리치료학과

### Abstract

#### Effects of Low and Moderate Intensity Treadmill Exercise on Functional Recovery and Histological Changes After Spinal Cord Injury in the Rats

Gi-do Kim, M.Sc., P.T.  
Gye-yeop Kim, Ph.D., D.V.M.  
Eun-jung Kim, Ph.D., P.T.  
Dept. of Physical Therapy, Dongshin University

This study was designed to investigate the effects of treadmill exercise of low-intensity and moderate-intensity on the functional recovery and histological change in spinal cord injury (SCI) rats. SCI was induced by the spinal cord impactor dropped after laminectomy. Experimental groups were divided into the Group I (normal control), Group II (non-treatment after SCI induction), Group III (low-intensity treadmill exercise after SCI induction), Group IV (moderate-intensity treadmill exercise after SCI induction). After operation, rats were tested at modified Tarlov scale at 2 days with divided into 4 groups, and motor behavior test (BBB locomotor rating scale, Grid walk test) was examined at 3, 7, 14, and 21 days. For the observation of damage change and size of the organized surface in spinal cord, histopathological studies were performed at 21 days by H & E, and BDNF(brain-derived neurotrophic factor) & Trk-b immunohistochemistry studies were performed at 1, 3, 7, 14, 21 days. According to the results, treadmill exercise can play a role in facilitating recovery of locomotion following spinal cord injury. Specially, moderate-intensity treadmill exercise after SCI induction was most improvement in functional recovery and histological change.

**Key Words:** Histological change; Locomotor behavioral test; Spinal cord injury; Treadmill exercise.

### I. 서론

척수 손상(spinal cord injury; SCI)은 외상성 또는 비외상성 병인을 가지고 발생하며, 신체적, 정신적, 감정적, 사회적, 그리고 사회구성원으로서의 역할 등 심리적, 사회적 그리고 정신적인 문제를 야기한다. 초기 재활은 여러 전문분야에서 척수손상 치료 시스템을 관리하는 것이 효과적이다(DeVivo 등, 1990). 척수손상과 관련된 장애유형은 손상된 신경섬유, 손상의 정도, 손상이 발생한 척수분절에 따라 매우 다양하게 나타난다(Lundy-Ekman,

1998). 또한 배변, 배뇨, 성기능의 상실을 초래하며 여러 가지 합병증과 일상생활동작의 제한으로 인하여 생활을 하는데 어려움이 있다(Schmiz, 1994). 또한 척수손상부위에 따라 상해부위 및 그 이하의 체간과 팔, 다리의 근마비, 부전마비, 강직 등으로 근 위축을 초래함으로써 영구적인 후유증을 동반하고, 신체활동의 제한, 유산소 운동 수행능력 부족 등으로 인하여 이동에 제한을 받게 된다(Hall과 Braugher, 1993). 중추신경계는 손상 시 조직형태학적 변화가 나타나고 손상 후에도 구조적·생리학적으로 특수한 변화들이 나타난다고 보고

되고 있으며(Krenz와 Weaver, 1998), 국소적인 신경영양인자의 활성화, 신경전달물질의 방출, 연접 단백질 합성, 성장교세포의 변화 등을 통해 연접 재형성 촉진, 수용기 발현을 변화로 신경계에 변화를 일으킨다고 보고되었다(Johansson, 2007). 김중오 등(2006)은 좌골신경 손상 후 운동을 시킨 백서에서 척수 내 운동신경원 수의 증가, 신경의 수초화, 생체 외에서의 축삭성장 및 증식이 나타난다고 보고 하였다. 이렇게 신경계가 재구성될 수 있는 능력을 신경가소성(neuro-plasticity)이라고 한다. 척추동물이 척수손상을 받게 되면 형태학적으로 세포사멸이 일어나며 조직의 공동화가 생기고, 축삭과 수초가 소실되어 신경간 전도가 차단되어 손상 즉시 운동기능이 마비가 되거나, 신경학적 기능이 소실되어 운동기능 저하를 보인다(O'Brien 등, 1994). 척수손상을 받은 후 시간이 경과함에 따라 운동기능의 회복을 볼 수는 있지만 척수손상(SCI) 이전의 완전한 기능회복으로는 불가능하다. 이러한 신경손상에 대한 운동기능 회복은 신경 아교세포들이 다시 재생 하여 기능을 얼마나 회복하는 것과 밀접한 관계가 있으며(Ban 등, 2009; Basso 등, 1996), 척수손상 환자를 치료하는데 있어서 운동 기능의 회복이 가장 중요한 관건이다(Diego 등, 2002; Dumont 등, 2002). 척수손상 후 근육은 상위운동 신경원 마비로 인하여 광범위한 불용성 근 위축과 강직을 보인다(Roberto, 2001). 근 위축이 심화되면 대부분의 근섬유는 완전히 파괴되어 섬유성 조직과 지방 조직으로 대체되며, 근섬유가 섬유성 조직으로 대체되면 그 결과 근육은 비가역적으로 근 기능이 상실된다(Arthur, 1986). 근위축을 예방 또는 지연시키기 위한 치료 방법으로 임상에서는 흔히 전기 자극이나 운동이 적용되고 있다(Norman Latov, 2007). 최근 중추신경 손상에서 운동은 여러 결과를 나타내는데 물리적 활동의 증가를 통해 신경원 세포의 생존에 중요한 인자인 BDNF와 같은 인자들의 증가(Gomez-Pinilla 등, 2002), 이동력 증진(Engesser-Cesar 등, 2005), 신경보호 작용과 관련한 자유라디칼 손상에 대한 감수성 감소(Ang 등, 2003) 등 유의한 결과를 가져온다. 이중 BDNF는 해마, 피질, 선조체, 척수 등의 대부분의 신경원에 폭넓게 분포하고 있으며, 신경영양성장인자의 생물학적 기능을 발휘하도록 하는 Trk-b로 알려진 Low-affinity p75 수용체와 결합하고 활성화한다(Bothwell, 1995). BDNF의 역할로는 중추신경내 도파민성 신경, 세로토닌성 신경, GABA 신경에 적절한 작용을 하며, 특히 운동신경의 생존능력

을 촉진할 수 있는 것으로 보고되었다(Studer 등, 1996). 이러한 차원에서 트레드밀을 이용한 운동은 단지 서기만을 위한 치료가 아니라 근력 강화, 균형 그리고 보행 패턴의 운동 조절을 재인식시키고(Dobkin, 2004), 속도와 경사도에 따라 운동의 강도 및 부하량을 조절할 수 있으므로 널리 사용되어지고 있다(Fowler 등, 1990).

이와 같은 이유로 척수신경 손상 후 기능 회복을 위한 다양한 운동 방법들이 실제 임상에서 적용되어지고 있으나, 트레드밀을 이용한 운동에서 강도에 따른 운동 기능회복의 실험적 연구 결과는 정량화 되어 있지 않으며, 다양한 견해를 보이고 있다(편성범 등, 1999). 따라서 본 연구에서는 백서에서 실험적으로 척수 손상을 유발한 후 신경손상 초기에 저강도와 중강도 트레드밀 운동을 실시하여 트레드밀 강도에 따른 운동이 척수손상 흰쥐의 조직학적 변화 및 운동기능 회복에 미치는 영향을 관찰하여, 척수손상 후 적절한 운동강도의 임상적 효율성을 평가하는데 중요한 자료로 제공하고자 한다.

## II. 연구방법

### 1. 실험동물

생후 10주령의 체중  $250 \pm 20$  g 내·외의 Sprague-Dawley계 백서(웅성, 중앙실험동물) 40마리를 각 군당 10마리씩 4군으로 분류하여 사용하였다. 사육실의 온도는  $25 \pm 1^\circ\text{C}$ , 습도  $55 \pm 10\%$ 를 유지 하였으며, 명암은 12시간 주기로 조절하여 1주일간의 적응기 후 실험에 착수 하였다. 고형사료와 물은 자유롭게 먹도록 하였다. 실험동물은 아무런 처치도하지 않은 정상 대조군 I군, 척수손상 유발 후 아무런 처치를 하지 않은 실험 대조군 II, 척수 손상 유발 후 저강도 트레드밀 운동을 실시한 III군, 척수 손상 유발 후 중강도 트레드밀 운동을 실시한 IV군으로 구분(표 1)하여 3주간 실시하였다. 척수 손상 유발 후 초기 신경학적 운동행동 검사에서 일정한 점수범위 안의 실험동물만을 대상으로 실험을 실시하였다. 운동기능 회복평가는 척수 유발 후 3일, 7일, 14일, 21일에 측정하였다.

### 2. 척수손상 모델 제작

실험동물을 케이란(염산케타민, 한국유나이티드)과 럽퐁(rompun, 바이엘코리아)을 1:1로 섞어 제조한 전신마취제를 복강주사( $1.2 \text{ ml/kg}$ )하여 전신마취 하였다. 흉

**표 1. 실험군의 분류**

(N=72)

실험군	실험군의 처치
I (n <sub>1</sub> =18)	정상 대조군
II (n <sub>2</sub> =18)	척수손상 유발 실험 대조군
III (n <sub>3</sub> =18)	척수손상 유발 + 저강도 트레드밀 운동군
IV (n <sub>4</sub> =18)	척수손상 유발 + 중강도 트레드밀 운동군

추 제 11번의 위와 아래 근육을 절개한 후, 노출된 극 돌기 주위 극간인대와 각 척추를 연결하는 인대들을 절 개하였다. 추궁절제 후 5 m<sup>2</sup> 정도의 척수가 노출되도록 하였다(Little 등, 1988). 실험동물을 척수충격기(spinal cord impactor)<sup>1)</sup>에 올려놓고 고정 장치를 이용하여 제 11번 흉추의 위와 아래의 극돌기를 고정한 뒤 impactor 막대를 천천히 내려 막대가 척수의 표면에 닿은 지점(0 점)을 확인하였다. 척수로부터 상위 25 mm 지점에서 지 름 2 mm 무게 10 g인 막대를 위치시킨 뒤 1회 떨어 뜨 려 척수에 좌상을 입힌 후, 척추를 덮고 있는 근육, 근 막, 피부 순으로 봉합하였으며(Basso 등, 1995), 수술 후 감염을 방지하기 위하여 생리식염수에 희석한 겐타 마이신<sup>2)</sup> 2 mL을 우측 대퇴부위에 주사하였다.

### 3. 트레드밀 운동(Treadmill exercise)

트레드밀 운동은 강도를 저강도와 중강도로 조절하여 추 5회 3주간 적용시켰다. 각 운동집단은 트레드밀에서 점진적인 부하를 이용하여 운동을 실시하였다. 저강도 운 동집단은 Kim 등(2004)의 방법을 수정하여 경사 없이 초 기 5분간은 2 m/min 속도로 실시하고, 그 다음 5분간은 4 m/min 속도로, 마지막으로 20분간 6 m/min 의 속도에서 실시하여 총 30분 달리기를 실시하였다. 중강도 운동 집단은 Fouad 등(2000)의 방법을 수정하여 경사도 없이 초기 5분간은 4 m/min 속도로, 다음 5분간은 7 m/min 속도로 실시하였고, 마지막으로 20분간 10 m/min의 속도 에서 실시하여 총 30분 달리기를 실시하였다.

### 4. 수정된 Tarlov 검사(Modified Tarlov test)

통증자극에 반응하는 정도와 운동의 정도를 세분화 하여 초기 운동행동을 측정하였다(Behrmann 등, 1992). 각 점수를 0~10점까지 분류하여 자발적인 움직임, 체 중지지여부, 평편한 바닥에서 보행기능, 좁은 막대에서

걸기 등을 실시하여 신경학적 운동행동의 정도를 점수 로 표시하였다. 전혀 움직임이 나타나지 않으면 0점, 통 증자극에 가볍게 반응을 나타내면 1점, 통증자극에 강 하고 광범위한 반응을 나타내면 2점, 자발적 움직임을 가볍게 나타내면 3점, 자발적 움직임을 광범위하게 나 타내면 4점으로 점수를 측정하였으며, 초기 신경학적 운동행동 검사 점수에서 0~3점 범위의 실험동물만을 대상으로 실험에 사용하였다.

## 5. 신경학적 운동행동 검사

가. BBB 척도(Basso, Beattie, Bresnahan locomotor rating scale)

BBB 척도는 척수손상 백서의 뒷다리 기능을 정확하게 평가하기 위한 척도로서, 열린 평면의 공간 위를 보행하 게 한 후 보행하는 백서의 뒷다리의 운동행동을 관찰하 는 것이 목적이다(Basso 등, 1996). 본 연구에서 BBB 척 도를 수정한 BBB locomotor rating 척도를 사용하여 척 수손상 백서의 뒷다리와 꼬리의 조절 정도를 관찰하여 점수화하였다. 척도의 측정은 실험의 내용을 알지 못하는 관찰자 2명의 의견이 일치했을 때 점수화 하였다.

나. 격자보행 검사(Grid walk test)

격자보행 검사는 정확한 후지 조절능력을 알아보기 위하여 검사를 실시하였다. 지면보다 약간 높게 설치된 1 m 정도의 길이로 된 막대 위의 이동이 적응되기 전 에 움직임을 보는 것으로 막대에서 10발자국 중 발이 빠지는 횟수를 측정하였다(Fouad 등, 2000).

## 6. 조직 및 면역조직화학적 관찰

척수의 형태적 변화를 관찰하기 위하여 제작된 파라 핀 블록(paraffin block)은 미세절단기<sup>3)</sup>를 이용하여 절

1) NYU infactor, U.S.A.

2) Gentamicin Sulfate, Kyung Dong Pharm, Korea.

3) Sakura 2040, Japan.

단한 후에 H & E 염색을 실시하여 슬라이드를 제작하였다. 척수의 형태적 변화를 관찰하기 위하여 육안적으로 보이는 조직표면의 손상 및 크기의 변화 등을 관찰하였다. 제작된 파라핀 블록(paraffin block)은 미세절단기를 이용하여 4  $\mu\text{m}$  두께로 절단한 후에 H & E 염색을 실시하여 슬라이드를 제작하였다. 광학현미경<sup>4)</sup>을 이용하여 현미경에 장착된 CCD 카메라<sup>5)</sup>로 촬영한 후 각 조직의 변성정도, 크기 변화, 근섬유의 위축정도, 척수 결합조직의 변화 상태를 관찰하였다.

척수 조직절편은 척수 손상부위에서 상부 2 cm 지점을 추출하여 파라핀 블록을 제작하여 5  $\mu\text{m}$  두께로 박절하여 PBS(phosphate buffered saline)으로 세척한 후 면역조직화학염색을 위한 전 처리 과정으로 .3%의 과산화수소 용액으로 20분간 처리하였다. 다시 PBS로 여러 번 세척한 후 Novostain Super ABC kit<sup>6)</sup>를 사용하여 20분간 배양하고 1:500으로 희석한 anti-BDNF(brain-derived neurotrophic factor) 항체<sup>7)</sup>와 anti-Trk-b<sup>8)</sup>로 반응시킨 후 anti-rat IgG과 0.1% Triton X-100으로 90분 동안 배양하였다. 다시 수세한 후 PBS로 희석한 ABC-kit<sup>9)</sup>로 60분간 배양하였으며, .01 M PBS로 수세과정을 거쳐 10분간 DAB(diaminobenzidine)로 염색을 실시하였다. 그 후 모든 슬라이드에 mounting media를 이용하여 cover glass에 올렸다. 1, 3, 7, 14, 21일의 BDNF, Trk-b의 발현 정도는 면역조직화학법으로 처리한 조직절편을 광학현미경을 통하여 관찰하여 아무런 발현도 일어나지 않았을 때 - : none로 표현하여 + : mild expressed, ++ : moderate expressed, +++ : highly expressed의 반정량적 방법(semiquantitative manner)으로 평가하였다.

### 7. 분석방법

본 연구에서 얻은 결과는 SPSS 12.0을 사용하여 실험군별 평균과 표준편차를 산출하였다. 시간에 따른 실험군 간의 통계적 유의성 검정을 위하여 일원배치 분산분석(one-way ANOVA)을 실시하였으며, 사후검정은 Duncan의 다중범위검사를 실시하였다. 통계학적 유의 수준  $\alpha=.05$ 로 하였다.

4) Olympus Bx 50, Japan.  
5) Foculus F2, Germany.  
6) Novocastra Lab., Benton Lane, U.K.  
7) Chemicon, AB1513, U.S.A.  
8) Santa cruz, sc-8316, U.S.A.  
9) Vector, U.S.A.

## III. 결과

### 1. 수정된 Tarlov 검사(Modified Tarlov test)결과

척수손상 유발 후 백서의 실험 적합성 여부를 평가하기 위하여 척수손상 후 2일째에 수정된 Tarlov 검사를 통해 실험군의 점수를 측정하여 군간의 유의성을 살펴보았다. 손상초기 II군이  $1.38\pm.22$ 점, III군이  $1.25\pm.25$ 점, IV군이  $1.38\pm.22$ 점으로 각 군간의 유의한 차이가 나타나지 않았으므로( $p>.05$ ) 척수 손상이 유발되었음을 확인하였다(표 2).

표 2. 2일 후 수정된 Tarlov 검사 결과

일	II군	III군	IV군
2일	$1.38\pm.22^a$	$1.25\pm.25$	$1.38\pm.22$

<sup>a</sup>평균±표준편차.

### 2. 신경학적 운동행동 변화결과

가. BBB 척도(Basso, Beattie, Bresnahan locomotor rating scale)

척수손상 후 3일, 7일, 14일, 21일에 실시한 BBB척도 검사결과, II군은 손상 후 3일에  $3.50\pm.58$ 점에서 21일에는  $6.75\pm.50$ 점으로 소폭 향상 되었지만, III군, IV군에서는 점수 증가 폭이 컸으며, 특히 IV군은  $3.00\pm.82$ 점에서  $8.50\pm.58$ 점으로 높은 향상을 보였다. 통계학적 유의성을 검정하기 위해 일원배치 분산분석을 실시한 결과 3일, 7일에는 각 군간 유의한 차이가 없었으나( $p>.05$ ), 14일, 21일에는 II군과 III군, II군과 IV군 사이에 유의한 차이를 보였으며( $p<.05$ ), III군과 IV군 사이에는 유의한 차이를 보이지 않았다( $p>.05$ )(표 3).

나. 격자보행 검사(Grid walk test)

척수손상 후 3일, 7일, 14일, 21일에 실시한 격자보행 검사결과, II군은 손상 후 3일에  $10.00\pm 0$ 점에서 21일에는  $7.88\pm.63$ 점으로 소폭 향상을 보였지만, III군, IV군에서는 높은 향상을 보였다. 통계학적 유의성을 검정하기 위해 일원배치 분산분석을 실시한 결과 3일, 7일에는

**표 3.** 척수손상 후 3, 7, 14, 21일 후 BBB 척도 변화

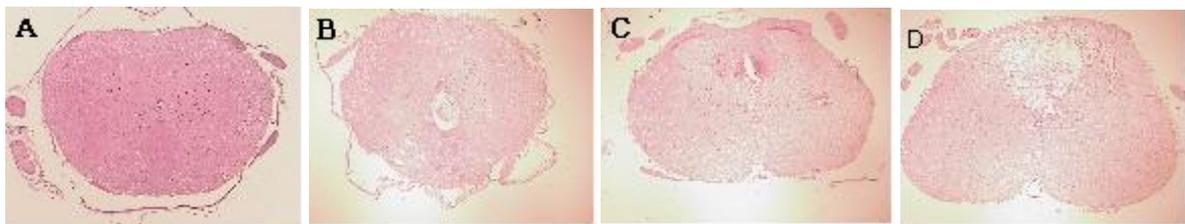
일	II 군	III 군	IV 군
3일	3.50±.58 <sup>a</sup>	3.00±.82	3.00±.82
7일	4.00±.82	3.75±.96	4.25±1.50
14일	5.75±.50*	6.75±.50**	7.00±.82**
21일	6.75±.50*	7.75±.96**	8.50±.58**

<sup>a</sup>평균±표준편차.  
\*p<.05 실험군간 비교.  
\*\*p<.05 실험군간 비교.

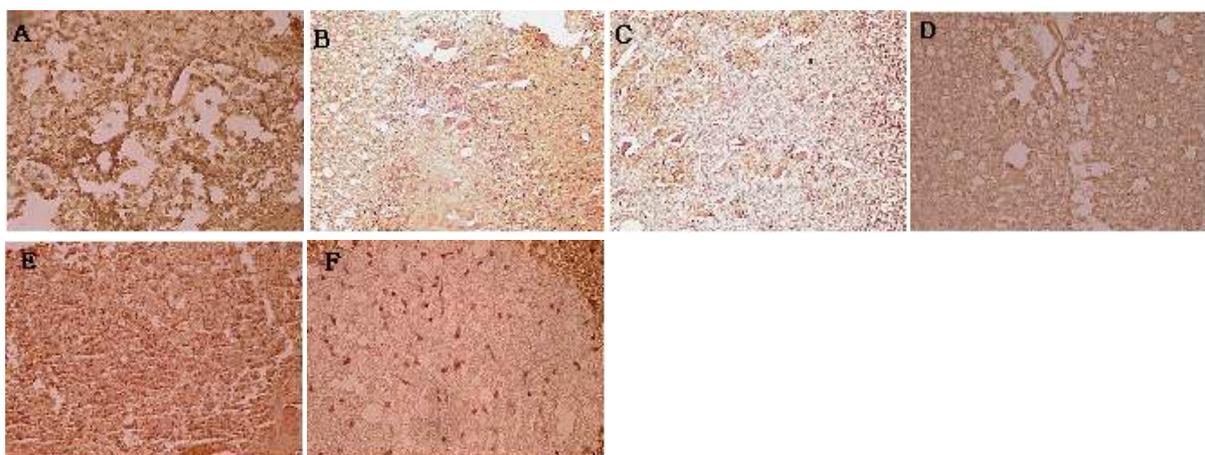
**표 4.** 척수 손상 후 3, 7, 14, 21일 후 격자보행 검사 변화

일	II 군	III 군	IV 군
3일	10.00±0 <sup>a</sup>	9.87±.25	9.87±.25
7일	10.00±0	9.50±.41	9.50±.41
14일	8.63±.48*	7.00±.91**	6.88±.48**
21일	7.88±.63*	5.63±.85**	5.13±.48**

<sup>a</sup>평균±표준편차.  
\*p<.05 실험군간 비교.  
\*\*p<.05 실험군간 비교.



**그림 1.** 각 실험군에서 척수의 병리조직학적 변화(21일 후, H & E 염색, ×40). A: 정상 대조군, B: 척수손상 유발 실험 대조군, C: 척수손상 유발 + 저강도 트레드밀 운동군, D: 척수손상 유발 + 중강도 트레드밀 운동군.



**그림 2.** 각 실험군에서 척수의 BDNF(A, B, C)와 Trk-b(D, E, F)의 면역조직화학적 변화(21일 후, ×400). A, D: 척수손상 유발 실험 대조군, B, E: 척수손상 유발 + 저강도 트레드밀 운동군, C, F: 척수손상 유발 + 중강도 트레드밀 운동군.

각 군간 유의한 차이가 없었으나(p>.05), 14일, 21일에는 II군과 III군, II군과 IV군 사이에 유의한 차이를 보였으며(p<.05), III군과 IV군 사이에는 유의한 차이를 보이지 않았다(p>.05)(표 4).

### 3. 조직학적 관찰 결과

척수 손상 후 척수의 형태학적 변화를 관찰하기 위해 척수의 H & E 염색을 실시하였다. 척수 조직 염색 소견에서는 I군(그림 1A)에 비해 II군(그림 1B)은 약간의 출혈 소견과 조직손상부위 백질 부분에 공동화 혹은 조직결손의 소견을 보여주었으며, 척수의 조직결손부가 많이 증가함을 볼 수 있었고 손상된 주변부에 공포화가 많이 진행되어 있었다. III군(그림 1C), IV군(그림 1D)에서는 조직손상부위는 백질 부분에 공동화 혹은 조직결손이 소견을 보여주었으며, 척수의 백색질에는 신경섬유들이 대부분 정상적인 수초나 축삭의 형태를 갖추고 있지 않아 형태학적으로 큰 변화는 없었다(그림 1).

### 4. 면역조직학적 관찰 결과

각 실험군의 백서들은 실험 종료 후 척수 조직을 적출하여 손상부위를 포함한 조직에 BDNF와 Trk-b에 대한 면역조직학적 검사를 통해 손상 후 신경성장인자의 발현 정도를 면역조직검사를 하여 발현 정도를 관찰하였다. 각 실험군에서 BDNF와 Trk-B의 면역양성반응은 손상부위와 인접한 곳에서 관찰되었으며, 손상부에서 멀어질수록 면역양성반응이 적거나 면역양성반응이 되지 않음을 관찰할 수 있었다. BDNF와 Trk-b에 대한 면역양성반응은 IV군에서 가장 강한 면역반응이 관찰되었으며, III군은 IV군에 비해 조금 약한 면역반응이 관찰되었다. II군에서도 약간의 면역양성반응을 관찰할 수 있었다(그림 2)(표 5).

## IV. 고찰

척수손상은 질병이나 사고로 인해 척수가 손상됨으로써 뇌와 신체 사이의 신경이 제대로 전달되지 못하며, 그로인하여 기능적 장애가 발생하게 되는 장애이다(신은경과 최정아, 2007). 대부분의 척수손상 환자는 외상에 의해 척추가 전이되면서 척수에 압좌손상을 입히는 발병 기전을 볼 때, 임상에서의 척수손상 환자와 유사한 척수손상 동물모델 유발 방법은 척수의 압좌손상에 의한 척수손상이라고 할 수 있다(Taoka와 Okajima, 1998).

본 연구에서는 척수손상 실험모델의 다양한 변수에 의한 실험간 오차를 줄이기 위해 척수충격기(spinal cord impactor)를 사용하여 척수손상 모델을 만들어 시간의 흐름에 따라 검사를 실시하여 운동기능회복의 변화를 관찰하였으며, 면역조직화학적 변화를 관찰하였다. 척수손상 후 초기 신경학적 손상정도를 알아보기 위한 검사방법으로 1954년 Tarlow와 Klinger에 의하여 고안된 척도를 수정한 Tarlov 검사법을 사용하였다(Behrmann 등, 1992). 이 척도를 일부 수정하여 통증 자극에 반응하는 정도와 운동의 정도를 세분화하여 초기 운동행동을 측정된 결과 각 군간 차이가 통계적으로 유의하지 않았다. 이는 본 실험에서 사용한 척수손상 유발 모델의 오차 범위가 매우 작음을 나타내며 실험동물의 배치에 문제가 없음을 시사한다. 신경가소성은 정상적인 신호의 제거, 또는 축삭 퇴행에 의해 제거된 경계에서 인접 축삭의 발아를 자극한다. 이러한 결과로 송주영 등(2000)은 척수손상 하부의 변화에 대한 재생을 의미한다고 보고하였다. 각 군의 실험 결과를 살펴보면, 시간에 따라 운동행동 검사의 값이 유의하게 상승하였다. 이것은 척수 내에 존재하는 운동계가 운동을 습득하는데 관여한다는 것을 보여준다(Bizzi 등, 2000). 이렇게 훈련은 손상된 척수신경의 가소성에 영향을 미치게 되는데, 훈련과정 동안 지속적인 자극의 제공은

표 5. 척수조직에서 BDNF와 Trk-b 발현의 반정량적 평가

군	1일		3일		7일		14일		21일	
	BDNF	Trk-B								
II	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+
III	+	+	+	+	++	+	++	++	++	++
IV	++	+	++	++	+++	++	+++	+++	+++	+++

- : 변화 없음, + : 경미한 발현, ++ : 중등도 발현, +++ : 높은 발현.

감각신경원 자체에 구조적인 변화를 일으키게 되며, 구조적 변화는 감각신경원과 개재신경원 및 운동신경원 간의 시냅스에 영향을 미치게 되어 기능을 회복시키게 된다(Shumway-Cook과 Woollacott, 2001). 척수손상 회복의 정도를 알아보기 위한 신경학적 운동행동 평가로서 Grid walk test, BBB test를 사용하였으며, 이를 통해서 각 군의 운동기능회복 정도를 알 수 있었다. 격자보행 검사는 후지의 운동조절능력을 알아보기 위하여 검사를 실시하였다(Fouad 등, 2000). 척수손상 후 3일, 7일, 14일, 21일에 실시하였는데, III군과 IV군에서 손상 후 3일과 비교하여 21일에 모두 유의하게 감소함을 보였고, 특히 IV군에서 평균적으로 더 많은 감소를 볼 수 있었다. BBB 척도는 척수손상 쥐의 후지 기능을 정확하게 평가하기 위해 가장 적합한 척도로 알려져 있으며, 이 검사는 열린 평면의 공간 위를 보행하게 한 후 보행하는 백서 후지의 운동행동을 관찰하는 것이 목적이다(Basso 등, 1996). 척수손상 후 3일, 7일, 14일, 21일에 III군과 IV군 모두에서 손상 후 3일과 비교하여 BBB 검사 결과가 유의하게 증가하였고, 특히 IV군에서 평균적으로 더욱 많은 증가를 볼 수 있었다. 시간에 따라 BBB 척도의 검사 값이 유의하게 상승하였다는 것은 척수 내의 운동시스템이 원활한 작용을 하였다는 것을 의미한다. 손상으로 감각입력이 줄어들었던 척수 내에서 다양한 자극들이 회복에 있어서 긍정적인 자극이 됨으로 가소성의 변화가 나타난 것으로 사료된다. 운동이 척수손상 후 신경의 가소성 변화를 일으킬 수 있고 회복의 잠재 능력이 척수에 보존되어진다는 것을 나타내는 것으로, 척수의 학습능력과 척수손상에서의 신경가소성의 예를 보여주는 것이라 할 수 있다(Behrman과 Harkema, 2000). BDNF는 NGF, neurotrophin-3, neurotrophin-4 등과 함께 신경계 및 근육에 존재하는 세포성장인자로 중추 및 말초신경계 신경세포의 발달과 유지에 필수적인 역할과, 신경세포의 성장 촉진 및 신경가소성에 관여하는 것으로 알려져 있다(Marty 등, 1997). 또한 이러한 신경성장 인자는 척수 후각 내의 시냅스(synapse) 소포에 위치하며, 척수내로 들어오는 감각의 입력을 조절하게 된다(Michael 등, 1997). 본 실험 결과에서도 BDNF와 Trk-b는 정상군인 I군에서 유발 후부터 21일까지 발현되지 않았으며, 척수손상을 유도한 II군은 미약하게 발현이 되었다. 척수 손상을 유도하고 강도별 운동을 실시한 실험군 III군과 IV군은 7일차부터 발현이 증가하였으며, 14, 21일차에는 실

험군 III군과 IV군 모두에서 발현이 뚜렷하게 증가되어 손상부위의 BDNF와 Trk-b의 증가와 함께 신경원의 구조적 변화를 억제 하는 효과가 있는 것으로 사료된다. 이는 저강도와 중강도의 트레드밀 운동 모두가 척수의 면역조직화학적 변화에 영향을 미친 것으로 이러한 신경성장인자들이 발현 되어 척수손상 시 나타나는 신경계의 주요 신호전달 경로와 신경재지배, 척수손상 이하 수준에서의 근 위축, 구축 등에 모두 호전적인 변화가 나타남을 확인할 수 있었다. BDNF와 Trk-b 모두 신경영양성 인자로서 신경의 생존, 축삭 성장, 시냅스가소성 등의 조절자 역할을 담당하였으며, 신경의 손상을 방지하고 축삭의 성장을 유도하여 최종적으로 기능적 회복을 돕는 역할을 한 것으로 사료된다.

이상의 결과를 종합해 볼 때 자연적인 회복을 보인 II군에 비해 트레드밀 운동을 실시한 III군과 IV군에서 운동기능 검사와 조직학적 검사결과 유의한 차이를 보임에 따라 저강도 및 중강도 트레드밀 운동이 척수손상 후 운동기능회복에 효과가 있음을 입증하였다. 또한 저강도 운동을 적용한 III군보다는 중강도 운동군을 적용한 IV군의 위축 근섬유 회복이 더 호전되었음을 관찰할 수 있었다.

## V. 결론

본 연구는 실험적 척수손상 백서를 대상으로 3주간 의 저강도 및 중강도 트레드밀 운동이 운동기능 회복에 미치는 영향을 알아보았다. BBB Test에서 III군, IV군은 손상 후 14일과 21일에 II군에 비해 유의한 차이를 보였으며( $p < .05$ ), Grid Walk Test에서 III군, IV군은 손상 후 14일과 21일에 II군에 비해 유의한 차이를 보였으나( $p < .05$ ), III군과 IV군 사이에서는 유의한 차이를 보이지 않았다( $p > .05$ ). 척수 조직에서는 I군에 비해 II군은 약간의 출혈 소견과 손상부위의 조직결손 소견을 보였다. BDNF와 Trk-b에 대한 면역양성반응은 중강도 운동을 실시한 IV군에서 가장 강한 면역반응이 관찰되었으며, 척수손상 후 저강도 운동을 한 III군은 실험군 IV에 비해 조금 약한 면역반응이 관찰되었다.

## 인용문헌

- 김중오, 서태범, 윤진환. 트레드밀 운동이 스트렙토조토신으로 당뇨 유발 후 좌골신경 손상 쥐의 신경재생, 척수운동신경세포, GAP-43와 GLUT-4 단백질 발현에 미치는 영향. *체육과학연구지*. 2006;17(3):1-12.
- 송주영, 김진상, 최진호 등. 척수손상 이후의 해부학적 기능 및 신경병리학적 변화. *특수교육재활과학연구지*. 2000;39(2):253-269.
- 신은경, 최정아. 구조방정식모형을 이용한 척수손상장애인의 사회통합 영향요인: 우울, 장애정체감, 사회적 지지를 중심으로. *한국장애인 재활협회지*. 2007;11(1):1-29.
- 편성범, 권희규, 엄창섭. 백서에서 좌골신경손상후 운동이 가자미근에 미치는 영향. *대한재활의학회지*. 1999;23(6):1063-1075.
- Ang ET, Wong PT, Mochhala S, et al. Neuroprotection associated with running: Is it a result of increased endogenous neurotrophic factors? *Neuroscience*. 2003;118(2):335-345.
- Arthur C Guyton. *Textbook of medical physiology*. Philadelphia, Saunders Company. 1986.
- Ban DX, Kong XH, Feng SQ, Ning GZ, Chen JT, Guo SF. Intraspinal cord graft of autologous activated Schwann cells efficiently promotes axonal regeneration and functional recovery after rat's spinal cord injury. *Brain Res*. 2009;1256(23):149-161.
- Basso DM, Beattie MS, Bresnahan JC. A sensitive and reliable locomotor rating scale for open field testing in rats. *J Neurotrauma*. 1995;12(1):1-21.
- Basso DM, Beattie MS, Bresnahan JC. Graded histological and locomotor outcome after spinal cord contusion using the NYU weight-drop device versus transection. *Exp Neurol*. 1996;139(2):244-256.
- Behrmann DL, Bresnahan JC, Beattie MS, et al. Spinal cord injury produced by consistent mechanical displacement of the cord in rats: Behavioral and histologic analysis. *J Neurotrauma*. 1992;9(3):197-217.
- Behrman AL, Harkema SJ. Locomotor training after human spinal cord injury: A series of case studies. *Phys Ther*. 2000;80(7):688-700.
- Bizzi E, Tresch MC, Saltiel P, et al. New perspectives on spinal motor systems. *Nat Rev Neurosci*. 2000;1(2):101-108.
- Bothwell M. Functional interactions of neurotrophins and neurotrophin receptors. *Annu Rev Neurosci*. 1995;18:223-253.
- DeVivo MJ, Kartus PL, Stover SL, et al. Benefits of early admission to an organized spinal cord injury care system. *Paraplegia*. 1990;28(9):545-555.
- Diego MA, Field T, Hernandez-Rei M, et al. Spinal cord patients benefit from massage therapy. *Int J Neurosci*. 2002;112(2):133-142.
- Dobkin BH. Strategies for stroke rehabilitation. *Lancet Neurol*. 2004;3(9):528-536.
- Dumont AS, Dumont RJ, Oskouian RJ. Will improved understanding of the pathophysiological mechanisms involved in acute spinal cord injury improve the potential for therapeutic intervention. *Curr Opin Neurol*. 2002;15(6):713-720.
- Engesser-Cesar C, Anderson AJ, Basso DM, et al. Voluntary wheel running improves recovery from a moderate spinal cord injury. *J Neurotrauma*. 2005;22(1):157-171.
- Fouad K, Metz GA, Merkler D, et al. Treadmill training in incomplete spinal cord injured rats. *Behav Brain Res*. 2000;115(1):107-113.
- Fowler WM, Abresch RT, Larson DB, et al. High-repetitive submaximal treadmill exercise training: Effect on normal and dystrophic mice. *Arch Phys Med Rehabil*. 1990;71(8):552-557.
- Gomez-Pinilla F, Ying Z, Roy RR, et al. Voluntary exercise induces a BDNF-mediated mechanism that promotes neuroplasticity. *J Neurophysiol*. 2002;88(5):2187-2195.
- Hall ED, Braugher JM. Free radicals in CNS injury. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis*. 1993;71:81-105.
- Johansson BB. Regeneration and plasticity in the brain and spinal cord. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2007;27(8):1417-1430.
- Kim H, Shin MS, Lee TH, et al. Treadmill exercise modulates nitric oxide synthase expression in the hypothalamus of streptozotocin-induced dia-

- betic rats. *Nutr Res.* 2004;24(1):95-105.
- Krenz NR, Weaver LC. Sprouting of primary afferent fibers after spinal cord transection in the rat. *Neuroscience.* 1998;85(2):443-458.
- Lundy-Ekman L. *Neuroscience fundamentals for rehabilitation.* USA, W.B. Saunders Company. 1998.
- Marty S, Berzaghi MdaP, Berninger B. Neurotrophins and activity-dependent plasticity of cortical interneurons. *Trends Neurosci.* 1997;20(5):198-202.
- Michael GJ, Averill S, Nitkunan A, et al. Nerve growth factor treatment increases brain-derived neurotrophic factor selectively in TrkA-expressing dorsal root ganglion cells and in their central terminations within the spinal cord. *J Neurosci.* 1997;17(21):8476-8490.
- Norman Latov. *Peripheral neuropathy: When the numbness, weakness, and pain won't stop.* USA, Demos Medical Pub. 2007.
- Little JW, Harris RM, Sohlberg RC. Locomotor recovery following subtotal spinal cord lesions in a rat model. *Neurosci Lett.* 1988;22;87(1-2):189-194.
- O'Brien MF, Lenke LG, Lou J, et al. Astrocyte response and transforming growth factor-beta localization in acute spinal cord injury. *Spine.* 1994;19(20):2321-2329.
- Roberto S. Skeletal muscle pathology after spinal cord injury: Our 20 year experience and results on skeletal muscle changes in paraplegics, related to functional rehabilitation. *Basic Appl Myol.* 2001;11(2):75-85.
- Schmitz TJ. *Traumatic spinal cord injury.* Philadelphia, F.A. Davis Company. 1994.
- Shumway-Cook A, Woollacott MH. *Motor control.* 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
- Studer L, Spenger C, Seiler RW, et al. Effects of brain-derived neurotrophic factor on neuronal structure of dopaminergic neurons in dissociated cultures of human fetal mesencephalon. *Exp Brain Res.* 1996;108(2):328-336.
- Taoka Y, Okajima K. Spinal cord injury in the rat. *Prog Neurobiol.* 1998;56(3):341-358.
- Tarlow IM, Klinger H. Spinal cord compression studies. II. Time limits for recovery after acute compression in dogs. *AMA Arch Neurol Psychiatry.* 1954;71(3):271-290.

---

논문접수일	2009년 월 일
논문게재승인일	2009년 월 일