

전침자극과 트레드밀운동이 허혈성 뇌졸중 백서모델의 근위축 및 BDNF 발현에 미치는 영향

유영대, 민순규, 김기도, 김계엽
동신대학교 보건복지대학 물리치료학과

심재환
서강정보대학 물리치료과

Abstract

Effects of Electroacupuncture and Treadmill Exercise on Muscle Atrophy and BDNF on the Ischemic Stroke Model of Rats

Young-dae Yoo, Ph.D., P.T.

Soon-gyu Min, Ph.D., P.T.

Gi-do Kim, M.Sc., P.T.

Gye-yeop Kim, Ph.D., D.V.M.

Dept. of Physical Therapy, College of Health & Welfare, Dongshin University

Jae-hwan Shim, Ph.D.

Dept. of Physical Therapy, Seokang College

This study was designed to examine the effects of electroacupuncture and treadmill exercise on the improvement of muscle atrophy and Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) expression in an ischemic stroke model induced by middle cerebral artery occlusion. This study selected 120 Sprague-Dawley rats, divided them into six groups, and assigned 5 rats to each group. Experiments were conducted for 1, 3 days and 1, 8 weeks, respectively. In each group, changes in weight of muscle and relative muscle of tibialis anterior muscle, histologic observations, and BDNF expression were observed and analyzed. For the changes in muscle weight of unaffected and affected sides of tibialis anterior, muscle atrophy was expressed in an affected side 3 days after ischemic stroke was induced. There was a statistically significant difference in Group VI 1 and 8 weeks after ischemic stroke was induced, compared to Group II ($p < .05$). For the changes in relative muscle weight of unaffected and affected sides of tibialis anterior muscle, there was significant decrease in each group 3 days after ischemic stroke was induced, compared to Group I, while there was a statistically significant increase in Group VI 1 week after ischemic stroke was induced, compared to Group II ($p < .05$). For neurologic exercise behavior test, Group VI generally had the highest score, compared to other groups. The results of the behavior test suggests that 8 weeks after ischemic stroke was induced, Group VI improved in degeneration and inflammation of muscle fiber and decreased in destruction of nerve cells and cerebral infarction, thus indicating a similar state of muscle fiber and brain tissue in Group I. In immunohistochemical observations, Group 1 week showed increase in BDNF. Based on these results, electroacupuncture and treadmill exercise may improve muscle atrophy and change in BDNF expression of ischemic stroke rats and contribute to the improvement of exercise function.

Key Words: Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF); Electroacupuncture; Ischemic stroke; Muscle atrophy; Treadmill exercise.

I. 서론

뇌졸중은 뇌 순환 장애로 뇌혈관에 의해 공급되는 뇌의 해부학적 부위의 기능 이상을 일으켜 나타나는 질환으로, 일시적 또는 영구적인 기능상실을 초래한다. 뇌졸중 발병 후의 사망률과 예후는 뇌손상의 정도, 손상 위치, 연령 등에 따라 다르게 나타나며, 회복은 신경학적 회복과 기능적 회복으로 분류된다. 신경학적 회복은 발병 후 첫 2주 동안에 이루어지는데 회복되는 속도가 가장 빠르고 회복의 50%가 이 시기에 나타나며, 기능적 회복은 외부환경, 운동의 중재 유무, 환자의 의지력 등에 의해 좌우된다(Garrison 등, 1988). 또한 뇌졸중 환자의 유병기간과 중재기간에 관한 Dennis 등(1993)의 연구에 의하면 중재 시기가 빠를수록 중재의 결과가 좋다고 보고하였다.

뇌졸중 환자들의 근위축 특성은 환측부 근섬유의 직경 감소, 근섬유 조성의 변화, 근육의 지방침착으로 나타난다. 특히 Type II 근섬유의 위축이 동반되는데, 그 원인은 골격근 사용의 감소 외에도 신경세포의 근육에 대한 영양효과(trophic effect) 상실 및 골격근에 대한 상위운동뉴런의 탈신경(denervation)으로 설명하였다(Scelsi 등, 1984).

뇌손상 후 신경 화학적 변화는 세포사 반응 뿐만 아니라 내인성의 신경 보호 반응도 함께 일어나 신경 보호 효과를 나타내는데, 이러한 중요한 역할을 하는 것이 신경영양인자(neurotrophin)이며, 회복 과정에서 신경가소성을 이끄는 것으로 고려되는 것 또한 신경영양인자이다(Levine 등, 1995). 신경영양인자는 Nerve Growth Factor(NGF), Brain-Derived Neurotrophic Factor(BDNF), Neurotrophin-3(NT-3), Neurotrophin-4/5(NT-4/5), Neurotrophin-6(NT-6)로 구성되어 있다. 이 가운데 BDNF는 해마, 편도체, 시상, 후각계의 투사 영역, 신피질의 피라미드층, 담창구, 소뇌, 상구 등에서 관찰되어 NGF보다 더 광범위하게 뇌에 분포하는 것으로 보고 되고 있다(Connor와 Dragunow, 1998). 지금까지 알려진 BDNF의 작용을 보면 신경능유래(neural crest-derived)의 감각신경절세포(Davies 등, 1986), 도파민 함유 신경세포(Altar 등, 1992), 세로토닌 함유 신경세포(Mamounas 등, 1995), 그리고 GABA 함유 신경세포(Ventimiglia 등, 1995) 등의 매우 다양한 종류의 신경세포에 대해서 생존이나 발달에 관여하는 영양인자의 기능을 가지고 있는 것으로 보고되었다.

뇌졸중 환자의 마비를 향상시키기 위한 침이나 전침의 신경생리학적 기전은 현재까지 정확히 밝혀지지 않았으나 주로 뇌혈류를 증가시키거나 뇌의 가소성(brain plasticity)을 촉진시킨다는 것으로 설명되고 있다. 신경가소성이란 신경계의 기능이 병변이나 환경적 변화에 따라 재조직화 하려는 자연적인 속성으로, 중추신경계의 병변 후 가소성 변화는 많은 환자에서 신경학적 기능의 회복을 가능하게 하는 이론적 근거를 제시해 준다(Johansson, 2000).

능동적 운동은 BDNF를 포함한 향신경인자의 발현을 증가시키며, 신경생성(neuro-genesis)을 자극하고, 뇌손상에 대한 저항성을 증가시키며, 신경재생과 뇌의 형성에 도움을 주고 학습과 정신적 활동이 증진된다고 보고 되었으며(Cotman과 Berchtold, 2002), Neepor 등(1996)은 흰쥐를 대상으로 수영운동을 시킨 후에 BDNF와 신경성장인자의 mRNA를 측정된 결과 운동 후에 해마와 대뇌피질에서 BDNF와 신경성장인자의 mRNA의 발현이 증가되었다고 보고하였다. Trejo 등(2001)은 쥐를 대상으로 한 연구에서 트레드밀 운동은 새로운 신경세포의 생성을 증가시킨다고 보고하였다.

그동안 근위축에 대해 저항성 운동, 지구성 운동, 전기자극이 미치는 효과에 대한 보고는 많았으나, 전침자극과 운동을 동시에 적용하여 그 효과를 연구한 경우는 미미하였으며, 대뇌에서의 신경세포의 증식과 사멸에 관여되는 신경영양인자 BDNF 발현에 있어 전침이 미칠 수 있는 영향에 대한 연구들은 거의 없는 실정이다. 이에 본 연구에서는 전침자극과 트레드밀 운동이 허혈성 뇌졸중 백서 모델에 있어 근위축 회복 및 신경영양인자인 BDNF 발현에 어떠한 영향을 미치는지 알아봄으로써 동물 연구에서의 허혈 후 회복기전의 규명을 통해 향후 허혈성 뇌혈관 질환 후 재활치료를 통한 신경계 회복 기전을 밝히는 근거를 제시하고자 한다.

II. 연구방법

1. 실험동물 및 허혈성 뇌졸중 백서모델 제작

본 연구에서 사용된 실험동물은 생후 8주령의 체중 250 ± 50 g 내외의 Sprague-Dawley계 백서(대한실험동물)를 각 군당 5마리씩 6군으로 분류하여, 1일, 3일, 1주 그리고 8주간 120마리를 사용하였다. 사육실의 온도는 $25 \pm 1^\circ\text{C}$, 습도 $55 \pm 10\%$ 를 유지하였으며, 명암은 12시

간 주기로 하였으며 고행사료와 물은 자유롭게 먹도록 하였다. 실험동물의 분류는 표 1에서 보는 바와 같다.

허혈성 뇌졸중 백서모델 제작은 Longa 등(1989)의 방법에 따라 우측 총경동맥(common carotid artery)을 노출시키고, 우측 내·외경동맥 분기점을 찾아 내경동맥(internal carotid artery)을 분리한 후 미세혈관용 클립(clip)을 이용하여 내경동맥과 총경동맥의 혈행을 완전히 차단하였다. 내경동맥을 묶고 외경동맥 분지의 근위부를 결찰한 후 미세하게 절개를 하고 실리콘¹⁾으로 코팅하여 만든 프로브(probe)를 삽입하여 총경동맥과 내경동맥의 분지로부터 들어가도록 삽입한 후 피부를 봉합하고 상처부위를 소독하였다.

2. 전침자극 및 운동치료

침은 1회용 stainless steel 멸균 호침²⁾을 사용하였고 전침기는 Point F-3형³⁾을 사용하였다. 자극 부위는 고형균(1999)의 골도 분촌법에 의거하여 전침자극군은 인체의 족삼리(ST36)와 현중(G39)부위를 취혈하여 자침하였고, 전침자극 허위(sham)군은 전경골근 근복 부위에 각각 연결하였다. 전침자극은 주파수 2.0 Hz, 간헐파형(단속비율 5:5)을 사용하였으며 강도는 근 수축이 육안으로 확인되는 정도의 세기를 적용하였고 매일 1회씩 20분간 주 5회 실시하였다.

운동은 운동 속도와 경사를 조절할 수 있는 설치류 동물 트레드밀(rodent animal treadmill)을 이용하여 수술 후 24시간이 경과된 후부터 1일 1회 20분간 10도 경사에서 20 m/min의 속도로 주 5일에 걸쳐 시행하였다(Breen 등, 1996; Gavin 등, 2000).

표 1. 실험군의 분류 (N=30)

실험군	실험군의 처치
I (n ₁ =5)	허위수술
II (n ₂ =5)	허혈성뇌졸중유발
III (n ₃ =5)	허혈성뇌졸중유발+전침허위
IV (n ₄ =5)	허혈성뇌졸중유발+전침치료
V (n ₅ =5)	허혈성뇌졸중유발+트레드밀운동
VI (n ₆ =5)	허혈성뇌졸중유발+전침치료+트레드밀 운동

1) Xantopren, Bayer Dental, Germany.

2) 동방침구제작소, .25×40 mm, Korea.

3) ITO Co. Ltd, Japan.

4) Olympus Bx 50, Japan.

5) Toshiba, Japan.

3. 실험방법

가. 전경골근 근무게 및 상대근무게 측정

실험 종료 후 경추 탈구법으로 희생시킨 다음 전경골근을 절제한 후 생리식염수로 세척하고 지방조직과 결체조직을 잘라내어 전자저울을 이용하여 무게를 측정하였다. 상대 근무게는 식이섭취량이 근육의 무게에 미치는 영향을 배제하기 위해 근육 절제 전 체중에 대한 전경골근의 절대무게 비율(mg/g)로 산출하였다(Kobayashi 등, 1997).

나. 조직학적 검사

실험 종료 후 희생시킨 백서의 뇌 조직 및 전경골근을 적출하여 10% 중성포르말린에 고정 후 파라핀 포매(paraffin embedding)하고 헤마톡실린과 에오신(Hematoxylin & Eosin, H & E) 염색을 통해 뇌 조직 및 근육의 형태학적 관찰을 하였고, BDNF 면역조직화학적 검사를 통해 뇌 조직의 변화를 관찰하였다.

(1) 근육의 병리조직학적 관찰

실험동물로부터 전경골근을 분리한 후 H & E 염색을 실시하였다. 형태학적 관찰은 광학현미경⁴⁾을 이용하여 현미경에 장착된 CCD 카메라⁵⁾로 촬영한 후 근섬유의 변성정도, 근섬유의 크기변화, 근섬유의 위축정도, 주위결합조직의 변화 상태를 관찰하였다.

(2) 뇌 조직의 병리조직학적 관찰

단두대를 이용하여 두경부를 분리한 후 골절단기를 이용해 두개골을 제거하고 뇌신경들을 절단한 다음 전체 뇌를 적출하였다. 뇌를 적출하여 육안으로 보이는 결질의 손상 및 크기의 변화 등을 관찰한 다음 H & E 염색을 실시하였다. 뇌의 형태학적 관찰은 광학현미경을 이용하여 현미경에 장착된 CCD 카메라로 촬영한 후 뇌조직의 변성정도와 좌·우 뇌세포들의 구조적인 변화를 관찰하였다.

(3) 뇌 조직의 BDNF 면역조직화학적 검사

박절한 조직절편은 완충액 .01M Phosphate Buffered

Saline(PBS)로 세척한 후 면역조직화학염색을 위한 전처리 과정으로 .3%의 과산화수소 용액에 처리하였다. PBS로 세척한 후 Novostain Super ABC Kit⁶⁾를 사용하여 20분간 반응하고 1:1000으로 희석한 anti-BDNF 항체⁷⁾로 4℃에서 처리한 후 anti-rabbit IgG과 .1% Triton X-100으로 반응하였다. PBS로 희석한 ABC-Kit⁸⁾로 60분간 반응하였으며, DAB로 발색반응 후 Hematoxylin⁹⁾으로 대조염색을 실시하였다. BDNF의 발현 정도는 면역조직화학법으로 처리한 조직절편을 광학현미경 하에서 반정량적 방법(semiquantitative manner)으로 구분하여 Negative(-), Mild(+), Moderate(++), Severe(+++)로 평가하였다.

4. 분석방법

본 연구의 모든 통계는 윈도우용 SPSS version 12.0을 이용하여 평균과 표준편차를 산출하였다. 각 실험군의 근 무게 변화 및 대조군과 실험군과의 근 무게 변화는 짝비교 t-검정(paired t-test)을 하였고, 군간의 유의성은 one-way ANOVA를 실시하였다. 사후검정은 Tukey방법으로 하였으며, 모든 통계학적 유의수준은 $\alpha = .05$ 로 설정하여 검정하였다.

III. 결과

1. 전경골근 근무게 및 상대근무게 변화

가. 1일 후의 변화

근무게 및 상대근무게 변화에서 실험 1일 후 결과는

표 2와 같다. 각 실험군들의 근무게를 확인한 결과 견측과 환측의 무게 차이에 있어 육안으로나 수치상에 차이를 보이지 않았으며, 또한 상대근 무게 차이에 있어서도 실험군들 간의 차이가 없음을 확인되었다.

나. 3일 후의 변화

근무게 및 상대근무게 변화에서 실험 3일 후 결과는 표 3과 같다. 허혈성 뇌졸중 유발군들의 환측과 견측 근무게 차이에서 견측에 비해 환측의 무게가 유의성 있는 차이를 보여 근위축이 진행됨을 확인 할 수 있었다. 상대근무게 변화를 살펴보면 실험군 II, III, IV, V, VI은 실험군 I과 비교하여 유의한 감소를 보였다.

다. 1주 후의 변화

근무게 및 상대근무게 변화에서 실험 1주 후 결과는 표 4와 같다. 실험군 II와 비교하여 실험군 III, IV, V, VI에서 다소 차이를 보였으나, 실험군 VI에서만 유의성 있는 차이를 보였다. 상대근무게 변화를 살펴보면 실험군 VI에서 가장 큰 증가를 보였으며 실험군 II와 비교하여 유의성 있는 증가를 보였으며, 실험군 III, IV, V, VI간의 비교에서는 실험군 III과 실험군 VI에서 유의성 있는 차이가 있음을 확인 할 수 있었다.

라. 8주 후의 변화

근무게 및 상대근무게 변화에서 실험 8주 후 결과는 표 5와 같다. 근무게 변화를 살펴보면 허혈성 뇌졸중을 유발군들의 환측과 견측의 근무게의 차이에서 각 군 간의 차이는 있었으나 실험군 II에서만 견측에 비해 환측의 무게가 유의성 있는 차이를 나타내었다. 실험군 II

표 2. 1일 후 전경골근과 상대근 무게의 변화

군	전경골근의 무게(g)			전경골근의 상대근무게(mg/g)	
	견측	환측	견측-환측	견측	환측
I	63.75±5.85 ^a	64.00±7.87	-.25±.08	.21±.01	.22±.02
II	68.75±9.22	68.50±10.54	.25±.07	.22±.02	.22±.02
III	64.00±5.10	63.00±4.69	1.00±.04	.21±.01	.20±.01
IV	62.00±6.93	62.25±8.54	-.25±.06	.21±.02	.21±.02
V	64.50±5.59	62.50±3.70	2.00±.04	.21±.02	.20±.01
VI	61.50±4.51	62.25±4.99	-.75±.05	.20±.01	.20±.01

^a평균±표준편차

6) Novocastra Lab., Benton Lane, UK.
7) F7799, Chemicon, U.S.A.
8) Vector, U.S.A.
9) MHS-32, Sigma, U.S.A.

표 3. 3일 후 전경골근과 상대근 무게의 변화

군	전경골근의 무게(g)			전경골근의 상대근무게(mg/g)	
	건축	환측	건축-환측	건축	환측
I	62.25±2.99 ^a	61.00±4.83	1.25±.25	.20±.01	.20±.01
II	61.25±2.87	54.50±2.89*	6.75±.45	.20±.02	.18±.02*
III	58.50±5.32	53.50±5.92*	5.00±.65	.20±.02	.18±.01*
IV	60.50±3.70	55.00±3.37*	5.50±.55	.20±.01	.18±.01*
V	58.00±2.16	52.50±2.08*	5.50±.81	.20±.01	.18±.01*
VI	61.80±8.18	57.20±8.42*	4.60±.15	.20±.01	.18±.01*

^a평균±표준편차
*p<.05

표 4. 1주 후 전경골근과 상대근 무게의 변화

군	전경골근의 무게(g)			전경골근의 상대근무게(mg/g)	
	건축	환측	건축-환측	건축	환측
I	55.25±5.45 ^a	54.50±2.45	.75±.45	.21±.02	.21±.01
II	53.00±3.15	42.25±5.36*	10.75±1.25	.18±.02	.14±.02
III	50.75±2.55	43.00±3.75*	7.75±1.05	.17±.01	.14±.01*
IV	55.25±4.75	48.00±2.25*	7.25±1.02	.18±.02	.16±.01
V	55.50±2.25	49.00±4.95*	6.50±.85	.19±.01	.16±.01
VI	52.75±3.25	46.50±3.15*	6.25±.98	.20±.01	.18±.01*

^a평균±표준편차
*p<.05

표 5. 8주 후 전경골근과 상대근 무게의 변화

군	전경골근의 무게(g)			전경골근의 상대근무게(mg/g)	
	건축	환측	건축-환측	건축	환측
I	85.50±10.38 ^a	86.25±8.34	.75±.15	.22±.01	.23±.01
II	74.50±4.51	68.00±5.94*	6.50±.75	.22±.01	.20±.01
III	80.00±6.06	74.50±7.19	5.50±.65	.21±.01	.20±.01
IV	76.25±2.75	70.50±1.91	5.75±.31	.22±.03	.21±.02
V	80.50±6.40	76.25±7.80	4.25±.29	.22±.02	.20±.02
VI	78.00±4.97	75.00±4.50*	3.00±.42	.22±.01	.21±.01

^a평균±표준편차
*p<.05

표 6. 뇌조직에서 BDNF의 발현의 반정량적 평가

실험군	BDNF 발현
I	-
II	+
III	++
IV	++
V	++
VI	+++

-: 음성, +: 약한 양성, ++: 양성, +++: 강한 양성

에 비해 실험군 III, IV, V, VI에서 다소 차이를 보였으나, 실험군 VI에서만 유의성 있는 차이를 보였다. 상대근무게 변화를 살펴보면 실험군 IV와 VI이 실험군 II, III, V에 비해 약간의 증가를 보였으나 통계적으로 유의한 차이는 확인 할 수 없었다.

2. 조직학적 검사표

가. 근육의 병리조직학적 변화
전경골근의 H & E 염색결과 허혈성 뇌졸중 유발 8주 후

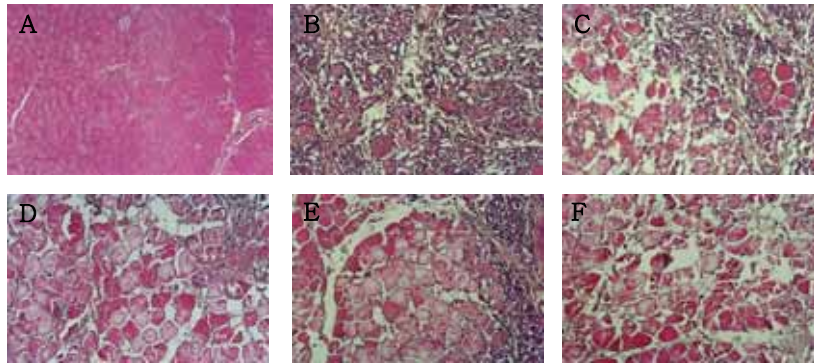


그림 1. 각 실험군에서 전경골근의 병리조직학적 변화(8주 후, H & E 염색, ×100).
A: 허위수술군, B: 허혈성뇌졸중유발군, C: 허혈성뇌졸중유발+전침허위군,
D: 허혈성뇌졸중유발+전침치료군, E: 허혈성뇌졸중유발+트레드밀운동군,
F: 허혈성뇌졸중유발+전침치료+트레드밀운동군.

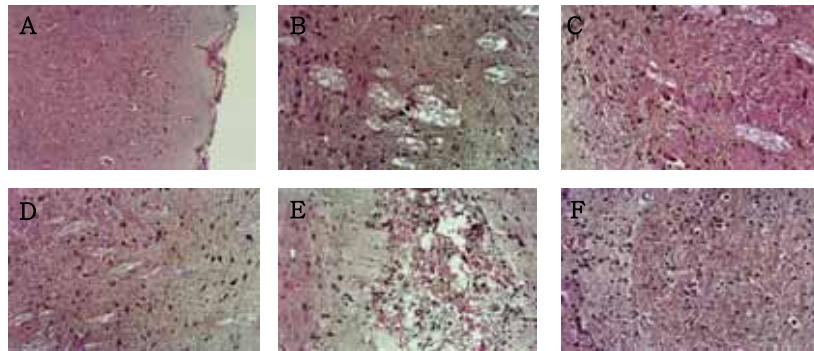


그림 2. 각 실험군에서 뇌의 조직병리학적 변화(8주 후, H & E 염색, ×100).
A: 허위수술군, B: 허혈성뇌졸중유발군, C: 허혈성뇌졸중유발+전침허위군,
D: 허혈성뇌졸중유발+전침치료군, E: 허혈성뇌졸중유발+트레드밀운동군,
F: 허혈성뇌졸중유발+전침치료+트레드밀운동군.

실험군 II는 실험군 I에 비해 근섬유 변성, 염증반응, 근위축 등을 관찰할 수 있었으며, 특히 실험군 VI에서는 실험군 II에 비해 근섬유의 변성과 근위축이 호전되어 실험군 I과 비슷한 근섬유 형태를 관찰할 수 있었다(그림 1).

나. 뇌 조직의 병리조직학적 변화

뇌조직의 H & E 염색결과 허혈성 뇌졸중 유발 8주 후 실험군 II는 실험군 I에 비해 뇌조직의 신경세포 파괴와 뇌실질부의 감소, 연화반응(malacia) 등을 관찰할 수 있었으며, 특히 실험군 VI에서는 실험군 II에 비해 신경세포의 변성과 파괴가 호전되었음을 관찰할 수 있었다(그림 2).

3. 뇌 조직의 BDNF 면역조직화학적 검사

허혈성 뇌졸중 유발 1주 후 뇌조직에서 발견되는 BDNF를 반정량적으로 평가한 결과는 표 6과 같으며, 실험군 I에 비해 각 실험군들에서 BDNF 발현이 현저히 증가함을 관찰할 수 있었다. 실험군 III, IV, V, VI에서는 실험군 II에 비해 BDNF 발현이 증가하였음을 관찰할 수 있었으며, 실험군 VI은 실험군 III, IV, V에 비해 가장 많은 발현을 보였다(그림 3)(표 6).

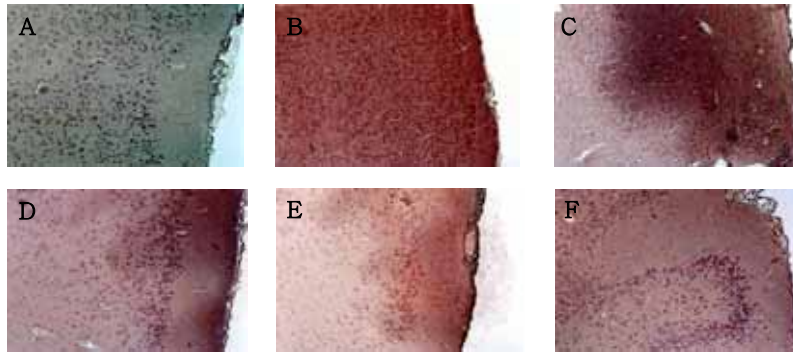


그림 3. 각 실험군에서 뇌의 BDNF 면역조직화학적 변화(7일 후, ×100).

A: 허위수술군, B: 허혈성뇌졸중유발군, C: 허혈성뇌졸중유발+전침허위군,
D: 허혈성뇌졸중유발+전침치료군, E: 허혈성뇌졸중유발+트레드밀운동군,
F: 허혈성뇌졸중유발+전침치료+트레드밀운동군.

IV. 고찰

뇌졸중은 뇌혈관 장애로 인한 질환 및 사고의 총칭으로 뇌혈관에 순환장애가 갑자기 일어나 의식장애와 함께 신체의 편측에 마비를 일으키는 급격한 뇌혈관 질환을 의미하며, 분류는 병리해부학적인 기초에 의해 크게 허혈성 뇌졸중과 출혈성 뇌졸중으로 나눌 수 있으며 (Tintinalli 등, 2003), 뇌졸중 발병 후 점차적으로 환측 근육의 단면적의 감소와 선택적으로 Type II 근섬유에 위축이 진행되어 근섬유 조성의 변화 및 지방의 침착을 보이는 근위축이 나타나는데(Chokroverty 등, 1976; Scelsi 등, 1984), 이러한 근위축이 뇌졸중 발병 후의 운동능력의 회복과 일상생활활동에 장애요인이 된다 (Sharp과 Brouwer, 1997).

주기적인 신경근 전기자극(cyclic electrical neuromuscular stimulation)은 뇌졸중 후의 팔목의 근력 향상, 강직성 감소, 근육의 강화, 구축예방 및 관절가동범위의 증가에 효과가 있는 것으로 알려져 있으며, Qin 등(1997)은 토끼를 3주 동안 석고 고정하여 근위축을 유발하는 동안 주 5회, 1일 1회, 50 Hz의 주파수로 등척성 전기자극을 적용한 결과, 전기자극 적용군에 비해 전기자극을 적용하지 않은 군에서 전경골근의 횡단면적이 26% 감소하였으며, 무게는 19%가 감소하였음을 보고하였다. 적당한 강도, 기간, 빈도에 의한 훈련은 골격근의 비대, 근력의 증가, 유산소 대사 능력의 증가 및 지구력의 증진을 가져오며, 지구력 훈련에 대한 적응으로 골격근의 산화능력이 커지는데 이는 사립체 밀도의

증가와 밀접한 관련이 있는 것으로 보고되었다(박상갑, 2000). Kasper(1999)의 연구에서도 28일 동안 체지 현수를 통해 무용성 근위축을 유발시킨 쥐의 회복기에 트레드밀을 적용하여 Type II 근섬유의 증가를 확인하였고, Norman 등(2000)도 위축근에 트레드밀을 적용하여 운동을 하지 않은 군보다 운동을 적용한 군에서 근무게의 유의한 증가를 확인하였다.

본 연구에서도 허혈성 뇌졸중 유발 1주 후 전경골근 근무게 측정 결과 실험대조군에 비해 실험군 VI에서만 유의한 차이를 보였고, 상대근무게 측정 결과 실험대조군에 비해 실험군 VI에서 유의한 증가를 보였으며, 실험군 III, IV, V, VI 간의 비교에서는 실험군 III, VI에서 유의한 차이가 있음을 확인할 수가 있었으며, 8주 후 전경골근 근무게 측정 결과 일반대조군에 대한 실험대조군에서 건측에 비해 환측의 무게가 유의한 차이를 보였고, 실험대조군에 비해 실험군 VI에서만 유의한 차이를 확인할 수 있었다.

위의 결과로 근위축된 전경골근 근무게 및 상대근무게 증가에 전침자극과 트레드밀운동군이 가장 효과적임을 알 수 있었고, 트레드밀운동군과 전침자극군 사이에는 통계적으로 유의한 차이는 없었으나 운동치료군에서 더 많은 근무게의 증가를 확인할 수가 있었는데, 이는 Ogino 등(2002)의 건강한 성인을 대상으로 운동과 신경근 전기자극의 효과를 비교해 보았을 때, 전기자극보다는 운동이 근력 증가에 더 효과적이라는 연구와 일치하였다. 전침자극군과 전침자극 허위군 사이에서도 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았으나 전침자극군에서

더 많은 근무게의 증가를 확인할 수가 있었다. 전경골근의 병리조직학적 관찰에서는 허혈성 뇌졸중 유발 8주 후 실험대조군은 근섬유 변성, 염증반응, 근위축 등이 관찰되었으나 각 실험군들에서 근섬유의 변성과 근위축이 호전되었고, 특히 전침자극과 트레드밀운동군에서 근위축의 회복이 가장 많이 관찰되었다.

Finklestein 등(1990)은 뇌혈관장애 이후 성장인자인 NGF, BDNF, NT-3에 대한 mRNA 유도 등을 보고함으로써 허혈 이후 세포 내 반응이 세포사를 이끄는 것뿐만 아니라 신경 보호적 반응도 함께 일어나고 있음을 제시하였다. 또한 Neepor 등(1996)도 흰쥐를 대상으로 수영운동을 시킨 후에 BDNF와 신경성장인자의 mRNA 발현이 증가되었다고 보고하였고, van Praag 등(1999)도 생쥐를 대상으로 자발적인 달리기를 시킨 결과 생쥐의 치상회에서 신경세포의 생성이 대조군보다 두배로 증가하여, 자발적인 달리기가 새로운 신경세포의 생성을 증가시키는 충분한 자극인자가 된다고 보고하였다.

본 연구에서 허혈성 뇌졸중 유발 1주 후 뇌 조직에서 발현되는 BDNF를 반정량적으로 평가한 결과 대조군에 비해 각 실험군에서 BDNF 발현이 현저히 증가함을 관찰하였고, 특히 전침자극과 운동치료군에서 가장 많은 발현되었으나 전침자극군과 운동치료군 간의 큰 차이는 보이지 않았다. 이는 전침자극과 운동치료가 대뇌 신경세포의 활성도를 변화시키고 BDNF를 포함한 여러 신경영양인자와 신경연접 가소성을 촉진하는 여러 유전자를 활성화시킴으로써 기능적 호전에 기여한다는 가설(Cotman과 Berchtold, 2002)에 간접적 증거라 할 수 있다. 하지만 동물과 인간의 허혈성 뇌졸중 유발 원인, 손상부위와 정도, 특정부위에 대한 중재적 시간의 차이, 그리고 전침자극 부위와 운동치료 접근 방법이 일치하지 않은 점과 형태학적인 증거로 광학현미경 상의 세포체 형태비교만 관찰한 점 등은 본 연구의 제한점이라 할 수 있다. 따라서 앞으로의 연구에서는 여러 가지 다양한 분석도구와 실험방법으로 연접 강화와 축삭 성장의 발현 등의 형태학적인 측면이 더 강조되어야 할 것으로 생각된다.

이상의 연구 결과로 전침자극과 운동치료가 위축근의 근무게 증가, 근섬유 및 뇌조직의 형태학적 회복, BDNF 발현에 변화를 가져와 신경계 가소성 및 운동기능 향상에 영향을 미침을 알 수 있었다. 이후 인간에서의 뇌혈관 질환에 전침자극과 운동치료를 적용하는데 이상의 결과가 임상적 기초가 될 것으로 사료된다.

V. 결론

1. 전경골근의 건측과 환측의 근무게 변화에서는 허혈성 뇌졸중 유발 3일 후 환측에서 근위축을 확인할 수 있었고, 허혈성 뇌졸중 유발 1주, 8주 후 실험군 II에 비해 실험군 VI에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p < .05$).
2. 근육의 병리조직학적 검사결과 허혈성 뇌졸중 유발 8주 후 실험군 I을 제외한 모든 군에서 근섬유 변성, 염증반응, 근위축등이 나타났으며, 특히 실험군 II에 가장 심하게 나타났다. 실험군 VI에서는 근섬유의 변성과 염증반응들이 호전되어 I군과 비슷한 형태가 관찰되었다.
3. 뇌의 병리조직학적 검사결과 허혈성 뇌졸중 유발 8주 후 실험군 I을 제외한 모든 군에서 뇌조직의 신경세포 파괴와 감소, 연화반응 등이 관찰되었으며, 특히 실험군 II에서 가장 심하게 관찰되었다. 실험군 VI에서는 신경세포의 변성과 파괴가 호전되어 I군과 비슷한 뇌조직의 형태가 관찰되었다.
4. BDNF의 면역조직화학적 검사결과 허혈성 뇌졸중 유발 1주 후 실험군 I과 비교하여 각 실험군들에서 BDNF 발현이 현저히 증가함을 관찰할 수 있었으며, 특히 실험군 VI은 실험군 III, IV, V에 비해 가장 많은 발현을 관찰할 수 있었다.

이상의 결과를 살펴보면 전침자극과 운동치료가 허혈성 뇌졸중 백서의 근 위축 회복 및 BDNF와 HSP70의 발현에 변화를 가져와 운동기능 향상에 효과적이었으며, 이러한 사실은 허혈성 뇌졸중에 대한 치료적 접근방법으로 전침자극과 운동치료가 신경계 및 골격근에 영향을 미치는 것으로 사료된다.

인용문헌

- 고형균. 흰쥐에서의 골도분춘에 의한 상응혈위. 대한침구학회지. 1999;16(3):115-122.
- 박상갑, 윤영학, 김복주. Rat의 유영훈련이 심근의 α , β MHC, mRNA 농도에 미치는 영향. 대한스포츠의학회지. 2000;18(1):101-108.
- Altar CA, Boylan CB, Jackson C, et al. Brain-derived neurotrophic factor augments rotational behavior and nigrostriatal dopamine turnover in vivo. Proc Natl Acad Sci USA. 1992;89(23):11347-11351.

- Breen EC, Johnson EC, Wagner H, et al. Angiogenic growth factor mRNA responses in muscle to a single bout of exercise. *J Appl Physiol.* 1996;81(1):355-361.
- Chokroverty S, Reyes MG, Rubino FA, et al. Hemiplegic amyotrophy. Muscle and motor point biopsy study. *Arch Neurol.* 1976;33(2):104-110.
- Connor B, Dragnunow M. The role of neuronal growth factors in neurodegenerative disorders of the human brain. *Brain Res Brain Res Rev.* 1998;27(1):1-39.
- Cotman CW, Berchtold NC. Exercise: A behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends Neurosci.* 2002;25(6):295-301.
- Davies AM, Thoenen H, Barde YA. The response of chick sensory neurons to brain-derived neurotrophic factor. *J Neurosci.* 1986;6(7):1897-1904.
- Dennis MS, Burn JP, Sandercock PA, et al. Long-term survival after first-ever stroke. The Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke.* 1993;24:796-800.
- Finklestein SP, Caday CG, Kano M, et al. Growth factor expression after stroke. *Stroke.* 1990;21(II suppl):III122-III124.
- Garrison SJ, Rolak LA, Dodaro RR. Rehabilitation of the stroke patient, rehabilitation medicine. Philadelphia, Lippincott, 1988;565-584.
- Gavin TP, Spector DA, Wagner H, et al. Nitric oxide synthase inhibition attenuates the skeletal muscle VEGF mRNA response to exercise. *J Appl Physiol.* 2000;88(4):1192-1198.
- Johansson BB. Brain plasticity and stroke rehabilitation. The Willis lecture. *Stroke.* 2000;31(1):223-230.
- Kasper CE. Spatial patterns of atrophied muscle fibers during exercised recovery. *Biol Res Nurs.* 1999;1(1):38-47.
- Kobayashi J, Mackinnon SE, Watanabe O, et al. The effect of duration of muscle denervation on functional recovery in the rat model. *Muscle Nerve.* 1997;20(7):858-866.
- Levine ES, Dreyfus CF, Black IB, et al. Differential effects of NGF and BDNF on voltage-gated calcium currents in embryonic basal forebrain neurons. *J Neurosci.* 1995;15(4):3084-3091.
- Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. *Stroke.* 1989;20(1):84-91.
- Mamounas LA, Blue ME, Siuciak JA, et al. Brain-derived neurotrophic factor promotes the survival and sprouting of serotonergic axons in rat brain. *J Neurosci.* 1995;15(12):7929-7939.
- Neeper SA, Gomez-Pinilla F, Choi J, et al. Physical activity increases mRNA for brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in rat brain. *Brain Res.* 1996;726(1-2):49-56.
- Norman TL, Bradley-Popovich G, Clovis N, et al. Aerobic exercise as a countermeasure for microgravity-induced bone loss and muscle atrophy in a rat hindlimb suspension model. *Aviat Space Environ Med.* 2000;71(6):593-598.
- Ogino M, Shiba N, Maeda T, et al. MRI quantification of muscle activity after volitional exercise and neuromuscular electrical stimulation. *Am J Phys Med Rehabil.* 2002;81(6):446-451.
- Qin L, Appell HJ, Chan KM, et al. Electrical stimulation prevents immobilization atrophy in skeletal muscle of rabbits. *Arch Phys Med Rehabil.* 1997;78(5):512-517.
- Scelsi R, Lotta G, Lommi G, et al. Hemiplegic atrophy: Morphological finding in the anterior tibial muscle of patients with cerebral vascular accidents. *Acta Neuropathol.* 1984;62(4):324-331.
- Sharp SA, Brouwer BJ. Isokinetic strength training of the hemiparetic knee: Effects on function and spasticity. *Arch Phys Med Rehabil.* 1997;78:1231-1236.
- Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS. *Emergency Medicine: A comprehensive study guide.* 6th ed. New York, McGraw-Hill Professional, 2003;1382-1390.
- Trejo JL, Carro E, Torres-Aleman I. Circulating insulin-like growth factor I mediates exercise-induced increases in the number of new

neurons in the adult hippocampus. *J Neurosci.* 2001;21(5):1628-1634.

van Praag H, Kempermann G, Gage FH. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nat Neurosci.* 1999;2(3):266-270.

Ventimiglia R, Mather PE, Jones BE, et al. The neurotrophins BDNF, NT-3 and NT-4/5 promote survival and morphological and biochemical differentiation of striatal neurons in vitro. *Eur J Neurosci.* 1995;7(2):213-222.

논문접수일	2006년 8월 22일
-------	--------------

논문게재승인일	2006년 12월 23일
---------	---------------