백서의 척수손상 후 중강도 저체온법과 수중운동이 운동기능에 미치는 영향

Effects of Mild Hypothermia and Aquatic Exercise on Functional Activity after Spinal Cord Injury in the Rats

윤영제*, 이정훈**, 이병훈**

동신대학교대학원 물리치료학과*, 조선대학교 대학원 보건학과**

Young-Jeoi Yoon(hero-pt@hanmail.net)*, Jeong-Hun Lee(gabrielno1@hanmail.net)** ,
Byung-Hoon Lee(rukas1024@nate.com)**

요약

본 연구는 백서의 척수손상 후 중강도 저체온법과 수중운동이 운동기능에 미치는 영향을 알아보기 위해 신경학적 운동행동 검사와 면역조직화학적 평가를 실시하였다. 실험대상은 척수손상 유발 후 아무런 처치를 하지 않은 대조군(n=12), 척수손상 유발 직후 저체온법을 적용한 실험군 I(n=12), 척수손상 유발 후 수중운동을 실시한 실험군 II(n=12), 척수손상 유발 직후 저체온법을 적용한 후 수중운동을 실시한 실험군 III(n=12)으로 나누었다. 모든 실험군은 3일, 7일, 14일, 21일에 신경학적 운동행동 검사를 실시하였고, 3일, 7일, 21일에는 면역조직화학적 평가를 실시하였다. BBB 척도에서 14일에 대조군과 비교하여 실험군 II와 III이 통계학적으로 매우 유의한 차이를 보였으며($p<.001$), 격자걷기 검사에서 대조군과 비교하여 실험군 III이 통계학적으로 유의한 차이를 보였다($p<.05$). 면역조직화학적 평가에서, BDNF의 발현량은 실험군 III에서 가장 많이 관찰되었다. 이와 같은 결과를 통해 중강도 저체온법과 수중운동이 척수손상 후 운동기능에 긍정적인 효과가 있음을 알 수 있었다.

■ 중심어 : | 척수손상 | 중강도 저체온법 | 수중운동 |

Abstract

This study was designed to investigate the effects of mild hypothermia and Aquatic exercise on function Activity after experimental Spinal Cord Injury(SCI) rats. Experimental groups were divided into the control group (non-treatment after SCI induction), group I (hypothermia after SCI induction), group II(exercise after SCI induction), group III(hypothermia and exercise after SCI induction). After operation, rats were examined neurological motor behavior test at 3, 7, 14, 21 days and Immunohistochemical assessment at 3, 7, 21 days.Each other 14 days were a statistically significant difference between control group and group II , III($p<.001$) in BBB scale, between control group and group III($p<.05$) in grid walk test. In mmunohistochemical assessment, there was appeared highest express in group III. Based on these results, mild hypothermia and exercise was effected functional Activity after SCI.

■ keyword : | SCI | Mild Hypothermia | Aquatic Exercise |

* 본 연구는 윤영제 동신대학교 대학원 석사학위(2009) 논문 중 일부임.

접수번호 : #091130-004

접수일자 : 2009년 11월 30일

심사완료일 : 2010년 04월 08일

교신저자 : 이병훈, e-mail : rukas1024@nate.com

I. 서론

현대의학의 발달로 합병증에 의한 척수손상의 사망률은 감소하고 있으나, 급성기 이후 신경학적 기능장애를 남겨 지속적인 재활치료와 약물치료를 필요로 한다[1]. 특히 40대 미만의 젊은 남성에서 80%가 발생하는 척수손상은 가정과 사회의 역할부재로 이어져 중요한 사회적 문제로 대두 되고 있으며[2], 우리나라의 척수손상 발생률은 100만 명당 40명이 발생하며 매년 1,600명의 새로운 척수손상 환자가 발생한다[2]. 척수손상의 원인은 교통사고와 스포츠·낙상이 70%이상을 차지하며, 손상 부위 이하로 운동과 감각 기능을 상실시켜 운동장애, 감각장애, 성기능 장애, 배뇨 장애, 통증 등의 신경학적 기능장애를 일으킨다[3].

척수손상의 정도는 척추의 골절과 전위, 척수내의 뼈 및 추간관 침투, 주변조직의 척수압박 등의 물리적 손상과 척수의 허혈, 흥분 독소(excitotoxicity), 자유기(free radicals)의 생성, 염증 및 면역반응 등에 의한 병리생리학적 손상에 의해 결정된다[4]. 척수손상 후 신경세포의 손상은 서로 다른 기전을 가진 괴사(necrosis)와 세포사(apoptosis)에 의해 발생되며, 손상된 세포의 사망 기전인 괴사는 물리적 손상에 의해 주로 발생하며[5], 세포자살 프로그램에 자발적으로 정상 세포가 참여하여 염증반응 없이 사망하는 세포사는 병리생리학적 손상에 의해 발생한다[6]. 현대의학에서는 척수손상 후 병리생리학적 손상에 의해 발생하는 세포사를 억제함으로써 척수손상의 정도를 최소화하려는 연구가 활발히 진행중이다[7].

현재 척수손상 후 병리생리학적 손상을 억제하는 방법에는 저체온법, 마취제, 흥분성 신경전달물질 억제제, 자유기 제거제, 이온차단제 등이 있으며[8], 특히중강도 저체온법(32℃~34℃)은 정맥혈전, 폐부종, 감염 등의 부작용이 적을 뿐만 아니라 효과도 탁월한 것으로 알려져 있다[9]. 중강도 저체온법은 척수손상 직후 적용하였을 때 병리생리학적 손상을 억제하는데 가장 효과적이며, 24시간 이상 적용은 더 큰 병리생리학적 손상을 발생시킨다고 하였다[10]. 척수의 병리생리학적 손상은 척수온도의 변화에 매우 민감하기 때문에 1℃상승시

흥분독소로 작용하는 글루타메이트(glutamate)가 36배나 증가하여 비가역적인 세포사를 유발한다[11].

척수의 병리생리학적 손상의 억제에 효과적인 중강도 저체온법의 적용방법을 보면, Markarion 등[12]은 손상 후 30분 이내에 적용하여 3시간이상을 유지하여야 효과가 있다고 하였으며, Yanamoto 등[13]은 적용기간이 1시간 이하였을 때는 효과가 없었지만, 12시간 동안 적용하였을 때 효과가 있었다고 하였다. Colbourne 등[14]은 12~24시간 적용이 효과적이라고 하였으며, 최근에는 24시간동안의 중강도 저체온법이 척수의 병리생리학적 손상의 억제에 가장 효과적이라고 보고되고 있다[15].

일반적으로 손상된 신경세포는 신경연접의 변화와 재구성, 그리고 신경전달물질의 활성화를 통해 점진적인 회복이 이루어진다[16]. 여기에 BDNF (brain-derived neurotrophic factor), NGF(nerve growth factor), NT-3 (neurotrophin-3), NT-4, NT-5, NT-6 등의 신경영양인자(neurotrophic factor)가 관여하며, 척수손상 후 기능적 평가와 함께 이들 신경영양인자의 발현량을 관찰하여 손상된 신경의 회복정도를 평가하는데 사용되고 있다[17]. 특히 BDNF는 사람의 뇌에서 유래된 약 27KDa에 해당되는 소량의 단백질로 신경손상 후 재생과 가소성을 증가시키고, 손상된 신경을 보호해 줌으로써 신경회복의 중요한 지표로 사용되고 있다[18]. BDNF는 혈액과 신경사이의 막을 통과하지 못하기 때문에 구강과 주사에 의해서 손상된 신경에 도달시킬 수 없으며, 생체 내의 BDNF는 규칙적인 운동을 통해서 증가시킬 수 있다[19].

척수손상 환자의 신경학적 기능회복과 독립적인 일상생활을 위해 운동치료, 심폐물리치료, 전기자극, 수술적 방법, 약물치료 등이 시행되고 있으며[20], 특히 운동치료는 급성기 이후 손상된 신경의 회복과 재생 및 가소성을 촉진하고, 특히 수중운동은 넘어짐에 대한 불안감을 해소하고, 부력을 통한 저항운동을 스스로 시행할 수 있으며, 온도 조절이 용이하기 때문에 척수손상 후 운동기능회복을 위해 임상에서 많이 시행되고 있다[21].

현재 척수손상의 급성기에 중강도 저체온법을 적용하여 병리생리학적인 손상을 최소화시키려는 연구가 진행되고 있으나, 급성기 이후 임상에서 적용하고 있는 수중운동과 비교한 연구가 미비한 실정이다. 따라서 본 연구에서는 실험적으로 척수손상을 유발한 백서에 중강도 저체온법과 수중운동을 적용하여 신경학적 운동 행동 검사와 면역조직화학적 방법을 통해 운동기능회복에 미치는 효과를 알아보고자 하였다.

II. 연구 방법

1. 실험동물

본 연구에서는 생후 8주령의 체중 250 ± 20 g의 Sprague-Dawley계 백서(웅성, 중앙실험동물) 48마리를 사용하였으며, 온도는 $25 \pm 1^\circ\text{C}$, 습도는 $55 \pm 10\%$, 사료와 물은 자유롭게 먹도록 하고, 명암주기를 12시간으로 하였다. 실험군은 척수손상 유발 후 아무런 처치를 하지 않은 대조군, 척수손상 유발 직후 저체온법을 적용한 실험군 I, 척수손상 유발 후 수중운동을 실시한 실험군 II, 척수손상 유발 직후 저체온법 적용한 후 수중운동을 실시한 실험군 III으로 나누었다[표 1].

표 1. The classification of experimental groups

Group	Treatment
Control (n=12)	Non-treatment after spinal cord injury induced
I (n=12)	Hypothermia after spinal cord injury induced
II (n=12)	Aquatic Exercise after spinal cord injury induction
III (n=12)	Hypothermia and Aquatic Exercise after spinal cord injury induced

2. 척수손상 유발

실험동물의 척수손상을 유발하기 위해 실험동물을 마취 챔버(Royal medical, 한국)에 넣고, 70% N₂O와 28.5% O₂ 가스에 1.5% 엔플루란(enflurane)을 혼합한 마취가스로 흡입전신마취 후 흉추 부위를 제모하고 수술대 위에 고정시켜 흉추 11번의 위치를 찾아 피부와 근육을 절개하고 흉추 11번의 주변 근육과 인대를 절개

하여 수술용 가위와 집게 및 Bone cutter를 이용하여 추궁을 분리하고 척수를 노출시킨 후 실험동물을 NYU-spinal cord impactor(New York University-weight drop device, NY, USA)의 지름 2 mm, 무게 10 g의 충격막대에 수직으로 고정하고, 높이 25 mm 지점에서 충격막대를 1회 떨어 뜨려 혈흔을 확인하여 척수손상을 유발한 후에 근육, 근막, 피부 순으로 봉합한 후 포비돈 요오드액으로 소독하고, 감염을 예방하기 위해 생리식염수에 희석한 겐타마이신(황산 겐타마이신, Korea) 0.2 ml를 대퇴부위에 주사하였다.

3. 저체온법

척수손상 유발 직후 $37 \pm 0.3^\circ\text{C}$ 의 정상체온을 체크하고, 얼음이 채워진 $20 \times 21 \times 21$ cm 크기의 단열아크릴상자에 넣어 냉각된 공기로 체온을 하강시키는 전신적 체표면 냉각방식을 이용하여[22], $32 \sim 34^\circ\text{C}$ 사이의 저체온법을 24시간 유지하였다[20]. 직장체온은 전자식체온계(Digital clinical thermometer, MT-B162A, Taiwan)로 체크하였으며 24시간 후에는 실온에서 사육하였다.

4. 수중운동

수중운동은 실내 온도가 25°C , 수온이 $30 \sim 35^\circ\text{C}$ 로 유지된 원통형 수조($80 \times 50 \times 50$ cm)에서 척수손상 유발 후 4일부터 실시하였다. 하루 10분씩 주 5회, 3주간 실시하였다.

5. 신경학적 운동행동 검사

신경학적 운동행동 검사는 척수손상 후 저체온법과 운동의 기능회복에 미치는 영향을 알아보기 위해 척수손상 유발 후 3일, 7일, 14일, 21일에 실시하였다.

5.1 BBB 척도

BBB 검사는 Tarlov와 Kinger가 1945년에 사용한 rating scale을 수정하여 Basso 등[23]에 의해 고안된 척도로써, 총 21점의 척도이다.

5.2 격자 걷기 검사

격자걷기 검사는 백서 후지의 운동조절 능력을 알아 보기 위하여 평가하였으며, 1 m 길이의 격자막대(grid bar)를 지면에서 30 cm 높게 설치하고 격자에서 10걸 음을 보고 그 중에서 실수하는 횟수를 세는 방법으로, 5회 반복 실시하여 평균값을 산출하였다.

6. 면역조직화학적 평가

척수 손상 후 3일, 7일, 21일에 각 실험군의 BDNF의 발현량을 관찰하기 위해 척수를 채취하였다. 실험동물의 척수를 채취하기 위해 흡입전신마취 후 가슴을 절개하고 0.9% 생리식염수로 심장관류 후 4% paraformaldehyde로 전고정하고, 척수손상 유발 부위의 피부와 근육을 절개하였다. 골절단기(bone cutter)로 척추를 자르고 척수를 적출하여 10% formalin에 넣어 2일간 고정한 후, 파라핀 포매(paraffin embedding)를 실시하고, 미세절단기(Model SM 2000 R, Leica, Germany)로 두께 5 μ m 두께로 박절하였다.

6.1 BDNF의 발현량

각 실험군의 BDNF 발현량을 관찰하기 위해 슬라이드에 놓여진 척수절편을 5분간 3번의 xylene을 적용하여 파라핀을 제거하고, 100%, 90%, 80% 알코올을 단계적으로 적용시켜 재수화(rehydration)하였다. tap water로 짧게 rinse 한 후 PBS로 씻어내고, 3% H₂O₂로 5분간 반응 후 PBS로 씻어낸 후 남아 있는 고정액 성분을 제거하기 위하여 Blocking serum을 37°C에서 60분간 반응 후 털어냈다. 1 : 500으로 희석한 1차 anti-BDNF(Chemicon, AB1513, USA)를 4°C에서 하룻밤 동안 처리 후 PBS로 씻어냈다. 1 : 1000으로 희석한 2차 anti-BDNF(vector, USA)를 60분간 실온에서 처리하고 털어낸 후 PBS로 씻어냈다.

HRP(Streptavidin/peroxidase)를 실온에서 10분간 처리하고 털어낸 다음 tap water로 씻어냈다. DAB로 발색하고, DW로 10분씩 3회 수세한 다음 최종적 보존 조직검사를 위해 Hematoxylin으로 3분간 염색한 후 흐르는 물에 수세하고 80%, 90%, 100% 에탄올에 각각 10분, xylene에 2회씩 10분을 거쳐 탈수하였다. 그 후 모

든 슬라이드를 봉입한 후 광학현미경으로 관찰하였다.

7. 통계방법

본 연구의 모든 통계는 SPSS 16.0 ver. for windows ®을 사용하였다. 각 측정항목들의 시간의 변화에 따른 효과, 그룹효과, 상호작용 효과의 유의성을 판정하기 위해 반복측정 분산분석(repeated measures ANOVA)을 이용하였다. 또한 반복측정 분산분석 결과를 보다 상세하게 해석하기 위하여 각 군별로 짝지은 표본의 t-검정을 이용하였다. 시간별 변화를 분석하였으며 이때, 결과의 해석은 Bonferroni 보정을 통해 해석하였다(결과에 제시된 값은 보정 후의 값이다). 또 매 측정시점마다 군간 차이를 알아보기 위해 일원배치 분산분석을 시행하였다. 통계학적 유의수준은 $\alpha = .05$ 로 설정하였다.

III. 결 과

1. 신경학적 운동행동검사

1.1 BBB 척도

BBB 척도 검사에서 시간의 흐름에 따라 실험군 I, II, III이 통계적으로 유의한 차이가 있었다($p < .001$). 측정 시기별 실험군간 비교에서 14일에 대조군의 1.67 ± 0.41 과 비교하여 실험군 II가 4.00 ± 0.63 으로, 실험군 III이 4.33 ± 1.36 으로 통계학적으로 유의한 차이가 있었으며($p < .001$), 21일에는 대조군 2.17 ± 0.27 과 비교하여 실험군 I이 4.00 ± 0.89 ($p < .01$), 실험군 II가 6.00 ± 0.63 ($p < .001$), 실험군 III이 6.66 ± 1.03 ($p < .001$)으로 통계학적으로 유의한 차이가 있었다[표 2].

1.2 격자 걷기

격자 걷기 검사에서 시간의 흐름에 따라 실험군 I, II, III이 통계적으로 유의한 차이가 있었다($p < .001$). 측정 시기별 실험군간 비교에서 14일에 대조군 17.33 ± 1.03 과 비교하여 실험군 III이 14.67 ± 1.03 으로 통계학적으로 유의한 차이를 보였으며($p < .05$), 21일에는 대조군 16.67 ± 1.03 과 비교하여 실험군 I이 15.00 ± 1.10 으로($p < .001$), 실험군 II이 14.00 ± 1.26 ($p < .001$)으로, 실험군

III이 $12.00 \pm 1.26 (p < .001)$ 으로 나타나 통계학적으로 유의한 차이를 보였다[표 3].

2. 면역조직화학적 평가

2.1 BDNF의 발현량

본 연구에서는 척수손상 유발 후 3일, 7일, 21일에 척수를 채취하여 BDNF 발현정도를 관찰하였다. 시간이

지날수록 모든 실험군에서 BDNF의 발현량이 증가하였으며, 실험군 III, 실험군 II, 실험군 I, 대조군 순으로 많은 BDNF 발현량을 관찰할 수 있었다[그림 1][표 4].

표 2. The comparison of BBB locomotor rating scale with each groups (Score)

Group	Day				P ^{§§}
	3	7	14	21	
Control(n=12)	0.33±0.52	1.17±0.41	1.67±0.41	2.17±0.27	0.000 [#]
P		0.142 ⁺	0.076 ⁺⁺	0.076 ⁺⁺⁺	0.000 ^{##}
I (n=12)	0.50±0.55	1.67±0.52	3.00±0.89	4.00±0.89	0.000 ^{###}
P		0.001 ⁺	0.010 ⁺⁺	0.012 ⁺⁺⁺	
II(n=12)	0.33±0.52	1.50±0.55	4.00±0.63	6.00±0.63	
P		0.034 ⁺	0.002 ⁺⁺	0.007 ⁺⁺⁺	
III(n=12)	0.50±0.55	1.81±0.41	4.33±1.36	6.66±1.03	
P		0.001 ⁺	0.010 ⁺⁺	0.001 ⁺⁺⁺	
P [§]	0.898	0.125	0.000	0.000	

⁺; P compared the value at 7 to that at 3 by Paired t-test after Bonferroni's adjustment

⁺⁺; P compared the value at 14 to that at 3 by Paired t-test after Bonferroni's adjustment

⁺⁺⁺; P compared the value at 21 to that at 14 by Paired t-test after Bonferroni's adjustment

[§]; P- value for one-way ANOVA at each measurement points

^{§§}; Results of repeated measures ANOVA

([#];Time effect, ^{##}; Difference between groups, ^{###}; interaction)

표 3. The comparison of grid walk test with each groups (Score)

Group	Day				P ^{§§}
	3	7	14	21	
Control(n=12)	20.00±0.00	19.33±1.03	17.33±1.03	16.67±1.03	0.000 [#]
P		0.175 ⁺	0.012 ⁺⁺	0.076 ⁺⁺⁺	0.001 ^{##}
I (n=12)	19.67±0.82	19.67±1.03	16.00±1.26	15.00±1.10	0.002 ^{###}
P		0.016 ⁺	0.001 ⁺⁺	0.018 ⁺⁺⁺	
II(n=12)	19.67±0.82	18.33±1.51	16.67±2.07	14.00±1.26	
P		0.025 ⁺	0.042 ⁺⁺	0.030 ⁺⁺⁺	
III(n=12)	19.67±0.82	17.67±0.82	14.67±1.03	12.00±1.26	
P		0.041 ⁺	0.001 ⁺⁺	0.012 ⁺⁺⁺	
P [§]	0.801	0.192	0.024	0.000	

⁺; P compared the value at 7 to that at 3 by Paired t-test after Bonferroni's adjustment

⁺⁺; P compared the value at 14 to that at 3 by Paired t-test after Bonferroni's adjustment

⁺⁺⁺; P compared the value at 21 to that at 14 by Paired t-test after Bonferroni's adjustment

[§]; P- value for one-way ANOVA at each measurement points

^{§§}; Results of repeated measures ANOVA

([#];Time effect, ^{##}; Difference between groups, ^{###}; interaction)

그림 1. BDNF 발현 변화

표 4. The observation of BDNF immunoreactive neurons in spinal cord

Group	Day		
	3	7	21
	(n=4)	(n=4)	(n=4)
Control(n=12)	+	++	++
I (n=12)	++	+++	+++
II(n=12)	+	+++	++++
III(n=12)	++	++++	++++

+:slightly expressed, ++:mild expressed,
 +++: moderate expressed, ++++: highly expressed,
 +++++: very highly expressed.

IV. 고 찰

본 연구에서는 척수손상 후 중강도 저체온법과 수중 운동이 운동기능회복에 미치는 영향을 알아보기 위하여 척수손상 백서를 대상으로 실험하였다. 척수손상은 교통사고와 산업재해, 스포츠 손상 등으로 해마다 증가하고 있으며[24], 5년 마다 실시하는 장애인 실태조사에서도 전체 장애인의 증가율보다 지체장애인의 증가율이 높게 나타나고 있다[2]. 척수손상은 지체장애인의 대표적 유형으로 중증 손상이 많고, 심한 신경학적 기능 장애를 동반하기 때문에 물리치료학 분야에서 중요한 부분을 차지하고 있다[25]. 척수손상에 대한 약물효과가 명확하게 증명되지 못한 상황에서[26], 많은 연구자들이 척수손상 후 급성기의 체온상승이 사망률을 높이고 신경학적 기능장애를 증가시킨다는 사실을 알게 되면서, 척수의 병리생리학적 손상을 억제하기 위한 방법으로 중강도 저체온법에 대한 연구를 활발히 진행하고 있다[27]. 본 연구에서는 백서에 척수손상을 유발시키기 위해 실험동물간의 오차를 줄여주고 일정하게 척수손상을 유발하는 NYU-spinal cord impactor를 이용한 외상성 척수손상모델을 사용하였다[28].

본 연구에서는 신경학적 운동행동검사와 함께 실질적으로 척수손상부위의 신경회복정도를 관찰하기 위해 면역조직화학적 방법을 통해 BDNF발현량을 관찰하였다. 신경학적 운동행동검사에서, BBB 척도 검사는 대조군에 대해 14일에 대조군과 비교하여 실험군 II와 실험군 III이 통계학적으로 유의한 차이를 보였으며, 21일에는 대조군과 비교하여 실험군 I, 실험군 II, 실험군 III이 통계학적인 유의한 차이를 보였다. 격자 걷기 검사에서 14일에 실험군 III이 대조군과 비교하여 통계학적으로 유의한 차이를 보였으며, 21일에는 실험군 I, 실험군 II, 실험군 III이 대조군과 비교하여 통계학적으로 유의한 차이를 보였다. 면역조직화학적 검사에서도 실험군 III, 실험군 II, 실험군 I, 대조군 순으로 BDNF의 발현량이 많이 관찰되었다.

척수손상 후 중강도 저체온법의 적용은 척수온도를 하강시켜 척수허혈, 흥분독소, 자유기의 생성, 염증 및 면역반응 등의 병리생리학적 손상 반응을 감소시켜 세

포손상을 감소시키며[28], Kwon 등[29]은 척수손상 직후 중강도 저체온법이 이미 손상된 신경세포를 보호하고, 신경세포의 생존률을 높여준다고 하였다. 김봉옥 등[30]은 척수손상 후 수중운동을 실시한 실험동물이 실시하지 않은 실험동물보다 빠른 운동기능회복을 보였다고 하였다. 본 연구에서도 신경학적 운동행동검사에서 중강도 저체온법과 수중운동을 적용한 실험군에서 통계적으로 유의한 운동기능회복을 보였으며, 중강도 저체온법보다 수중운동을 실시한 실험군에서 빠른 운동기능회복을 보였고, 중강도 저체온법과 수중운동을 함께 적용한 실험군에서는 보다 빠른 운동기능회복이 관찰되었다.

Berchtold 등[31]은 신경영양성 인자가 운동학습이나 신체활동 등을 통해 활동 의존적으로 중추신경계 내에서 그 발현이 증가되고, 이들 신경영양성 인자는 신경계 질환의 보상적 의미와 질환의 진행을 방지하는 역할을 한다고 보고하였다. 특히 BDNF는 신경영양성인자 중에서 다른 인자들 보다 분포 부위가 넓어 신경손상 후 신경재생 및 운동기능회복과 관련하여 그 정도를 측정하는 지표로써 많이 사용되고 있다[32]. 송주민[33]은 BDNF를 비롯한 신경영양성인자의 발현에 의해 신경가소성이 야기되며 운동을 조절하고 학습하는 기능이 더욱 향상되어 운동수행력의 증진이 나타난다고 보고하였고 본 연구에서도 BDNF발현량은 신경학적 운동행동검사에서 높은 운동기능회복을 보인 실험군에서 많이 관찰되어 선행연구결과와 일치하였다.

본 연구의 결과는 시간이 지나면서 모든 실험군에서 운동기능회복이 진행되고 있음을 알 수 있었다. 본 연구에서는 14일부터 통계학적으로 유의한 차이가 관찰되었는데, 손상 초기에는 손상 후 쇼크로 인하여 백서의 움직임이 제한적이고, 회복이 진행되었더라도 그 정도가 미약하여 신경학적 운동행동검사에서 유의한 차이를 관찰할 수 없었던 것으로 사료된다. 그러나 운동기능회복이 계속적으로 진행되면서 손상 후 14일과 21일에 중강도 저체온법과 수중운동을 적용한 실험군에서 신경학적 운동행동검사와 면역조직학적 검사에서 통계적으로 유의한 차이가 관찰된 것으로 생각된다. Neeper 등[34]은 운동이 BDNF의 발현량을 증가시켜준

다고 하였으며, Oliff 등[19]은 규칙적이고 자발적인 운동이 생체 내의 BDNF를 증가시켜준다고 보고하였다. 본 연구에서는 중강도 저체온법과 수중운동을 적용한 실험군에서 높은 운동기능회복이 관찰되었고 이는 척수손상 후 급성기에 중강도 저체온법의 적용이 병리생리학적 손상을 감소시켜, 손상부위의 신경세포의 생존률을 증가시켜주고, 급성기 이후 적용한 수중운동이 손상부위의 혈액순환을 증진시켜 영양공급을 원활히 하여 신경회복과 신경연접의 재구성을 활성화한 것으로 생각된다.

이상의 결과를 통해 척수손상 초기에 효과적이나 장기간 사용할 수 없는 중강도 저체온법과 급성기 이후에 실시할 수 있는 수중운동을 연결한 척수손상의 치료방법은 임상에서 척수손상 환자를 치료하는데 임상적 근거자료가 될 수 있을 것으로 생각되며, 향후 정확히 밝혀지지 않은 병태생리학적 손상기전과 저체온법의 대한 연구의 기초자료로 활용될 것으로 사료된다.

V. 결론 및 제언

본 연구에서는 척수손상 후 중강도 저체온법과 수중운동이 운동기능에 미치는 영향을 알아보기 위하여 척수손상 백서를 대상으로 실험하였다. 신경학적 운동행동 검사에서 BBB 척도 검사와 격자건기 검사에서 14일과 21일에 중강도 저체온법과 수중운동을 복합시행한 군이 대조군과 비교하여 통계학적으로 유의한 차이를 보였다. 면역조직화학적 평가에서도 BDNF의 발현량이 중강도 저체온법과 수중운동을 적용한 실험군에서 보다 많은 BDNF의 발현량을 관찰할 수 있어 척수손상 후 중강도 저체온법과 수중운동은 2차 척수손상 기전을 억제하고 척수내의 자발적 손상조절능력의 촉진 및 BDNF 발현을 증가시켜 운동기능 회복에 효과적임을 알 수 있었다. 이상의 결과를 보아 중강도 저체온법과 수중운동이 척수손상 환자의 운동기능 회복에 도움을 줄 수 있을 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- [1] D. X. Ban, X. H. Kong, S. Q. Feng, G. Z. Ning, J. T. Chen, and S. F. Guo, "Intraspinal cord graft of autologous activated Schwann cells efficiently promotes axonal regeneration and functional recovery after rat's spinal cord injury," *Brain Res*, Vol.1256, No.23, pp.149-161, 2009.
- [2] 보건복지부, "장애인 실태조사, 정책보고서, 2006-4", 2005.
- [3] G. Schwartz and M. G. Fehlings, "Secondary injury mechanisms of spinal cord trauma: a novel therapeutic approach for the management of secondary pathophysiology with the sodium channel blocker riluzole," *Prog Brain Res*, Vol.137, pp.177-190, 2002.
- [4] A. R. Allen, "Surgery of experimental lesion of spinal cord equivalent to crush injury of fracture dislocation," *JAMA*, 50: 941-952, 1991.
- [5] Y. Taoka and K. Okajima, "spinal cord injury in the rat," *Prog Neurobiol*, Vol.56 No.3, pp.341-358, 1998.
- [6] C. H. Tator and M. G. Fehlings, "Review of the secondary injury theory of acute spinal cord trauma with emphasis on vascular mechanisms," *J Neurosurg*, Vol.75, No.1, pp.15-26, 1991.
- [7] S. Casha, W. R. Yu, and M. G. Fehlings, "Oligodendroglial apoptosis occurs along degenerating axons and is associated with FAS and p75 expression following spinal cord injury in the rat," *Neuroscience*, Vol.103, No.1, pp.203-218, 2001.
- [8] A. M. Buchan, S. Z. Gertler, Z. G. Huang, H. Li, K. E. Chaundy, and D. Xue, "Failure to prevent selective CA1 neuronal death and reduce cortical infarction following cerebral ischemia with inhibition of nitric oxide synthase," *Neuroscience*, Vol.61, No.1, pp.1-11, 1994.
- [9] N. Hayashi, "The brain hypothermia therapy for prevention of vegetation after severe brain injury," *Nippon Geka Gakkai Zasshi*, Vol.100, No.7, pp.443-448, 1999.
- [10] R. C. Baena, R. Busto, W. D. Dietrich, M. Y. Globus, and M. D. Ginsberg, "Hyperthermia delayed by 24 hours aggravates neuronal damage in rat hippocampus following global ischemia," *Neurology*, Vol.48, No.3, pp.768-773, 1997.
- [11] C. S. Gadkary, P. Alderson, and D. F. Signorini, "Therapeutic hypothermia for head injury," *Cochrane Database Syst Rev*, Issue.1, CD001048, 2002.
- [12] G. Z. Markarian, J. H. Lee, D. J. Stein, and S. C. Hong, "Mild hypothermia: therapeutic window after experimental cerebral ischemia," *Neurosurgery*, Vol.38, No.3, pp.542-550, 1996.
- [13] H. Yanamoto, S. C. Hong, S. Soleau, N. F. Kassell, and K. S. Lee, "Mild postischemic hypothermia limits cerebral injury following transient focal ischemia in rat neocortex," *Brain Res*, Vol.29, No.718(1-2), pp.207-11, 1996.
- [14] F. Colbourne, D. Corbett, Z. Zhao, J. Yang, and A. M. Buchan, "Prolonged but delayed postischemic hypothermia: a long-term outcome study in the rat middle cerebral artery occlusion model," *J Cereb Blood Flow Metab*, Vol.20, No.12, pp.1702-1708, 2000.
- [15] S. A. Bernard, T. W. Gray, M. D. Buist, B. M. Jones, W. Silvester, G. Gutteridge, and K. Smith, "Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia," *N Engl J Med*, Vol.346 No.8, pp.557-563, 2002.
- [16] N. L. van Meeteren, J. H. Brakkee, F. P.

- Hamers, P. J. Helders, and W. H. Gispen, "Exercise training improves functional recovery and motor nerve conduction velocity after sciatic nerve crush lesion in the rat," *Arch Phys Med Rehabil*, Vol.78, No.1, pp.70-77, 1997.
- [17] B. Conner and M. Dragunow, "The role of neuronal growth factors in neurodegenerative disorders of the human brain," *Brain research reviews*, Vol.27, No.1, pp.1-39, 1998.
- [18] B. Legutko, X. Li, and P. Skolnick, "Regulation of BDNF expression in primary neuron culture by LY392098, a novel AMPA receptor potentiator," *Neuropharmacology*, Vol.40, No.8, pp.1019-1027, 2001.
- [19] H. S. Oliff, N. C. Berchtold, P. Isackson, and C. W. Cotman, "Exercise-induced regulation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) transcripts in the rat hippocampus," *Brain Res Mol Brain Res*, Vol.61, No.(1-2), pp.147-153, 1998.
- [20] S. Grillner and P. Wallen, "Central pattern generators for locomotion with special reference to vertebrates," *Annu Rev neurosci*, Vol.8, pp.233-261, 1985.
- [21] P. A. Houglum, "Therapeutic Exercise for Athletic Injuries," Champaign, IL: Human Kinetics, 2001.
- [22] 전상룡, 권순찬, 노성우, 임승철, 이정교, 강신광, 강길현, 정천기, 김현집, "백서의 척수손상에서 저체온법의 신경보호 효과", *대한신경외과학회*, 제36권, 제1호, pp.33-42, 2004.
- [23] D. M. Basso, M. S. Beattie, and J. C. Bresnahan, "A sensitive and reliable locomotor rating scale for open field testing in rats," *J Neurotrauma*, Vol.12, No.1, pp.1-21, 1995.
- [24] A. I. Nobunaga, B. K. Go, and R. B. Karunas, "Recent demographic and injury trends in people served by the Model Spinal Cord Injury Care Systems," *Arch Phys Med Rehabil*, Vol.80, No.11, pp.1372-1382, 1999.
- [25] 변용찬, 서동우, 이선우, "2000년도 장애인 실태조사 용역 보고서", 한국보건사회연구원, 2001.
- [26] D. J. Gladstone, S. E. Black, and A. M. Hakim, "Toward wisdom from failure: lessons from neuroprotective stroke trials and new therapeutic directions," *Stroke*, Vol.33, No.8, pp.2133-2136, 2002.
- [27] M. D. Ginsberg and R. Busto, "Combating hyperthermia in acute stroke: a significant clinical concern," *Stroke*, Vol.29, No.2, pp.529-534, 1998.
- [28] H. Koizumi and J. T. Povlishock, "Posttraumatic hypothermia in the treatment of axonal damage in an animal model of traumatic axonal injury," *J Neurosurg*, Vol.89, No.2, pp.303-309, 1998.
- [29] B. K. Kwon, W. Tetzlaff, J. N. Grauer, J. Beiner, and A. R. Vaccaro, "Pathophysiology and pharmacologic treatment of acute spinal cord injury," *Spine J*, Vol.4, No.4, pp.451-464, 2004.
- [30] 김봉옥, 김영경, 이구영, 최송표, 조강희, 손진훈, "척수손상 환위에서 수영이 하지의 운동기능의 회복에 미치는 영향", *대한재활의학회지*, 제25권, 제5호, pp.776-783, 2001.
- [31] N. C. Berchtold, J. P. Kesslak, and C. W. Cotman, "Hippocampal brain-derived neurotrophic factor gene regulation by exercise and the medial septum," *J. Neurosci Res*, Vol.68, No.5, pp.511-521, 2002.
- [32] W. Cotman and N. C. Berchtold, "Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity," *Trends in Neurosciences*, Vol.25, No.6, pp.295-301, 2002.
- [33] 송주민, "의상성 소뇌 손상 환위에서 환경강화가 운동기능과 BDNF 발현에 미치는 영향", *대구대*

학교 대학원, 박사학위논문, 2003.

- [34] S. A. Neeper, F. Gómez-Pinilla, J. Choi, and C. W. Cotman, "Physical activity increases mRNA for brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in rat brain," Brain Res, Vol.726, No.(1-2), pp.49-56, 1996.

저 자 소 개

윤 영 제(Young-Jeoi Yoon)

정회원

- 2003년 2월 : 광주보건대학 물리치료과(졸업)
- 2009년 2월 : 동신대학교 물리치료학과(석사)
- 2009년 ~ 현재 : 동신대학교 물리치료학과(박사과정)

<관심분야> : 신경생리학

이 정 훈(Jeong-Hun Lee)

정회원

- 2006년 8월 : 남부대학교 보건학과(보건학 석사)
- 2010년 2월 : 조선대학교 대학원(보건학 박사)
- 2006년 3월 ~ 현재 : 광주보건대학 물리치료과 겸임교수

<관심분야> : 근골격계 물리치료

이 병 훈(Byung-Hoon Lee)

정회원

- 2006년 2월 : 광주보건대학 물리치료과(졸업)
- 2009년 2월 : 동신대학교 물리치료학과(석사)
- 2009년 ~ 현재 : 조선대학교 대학원 보건학과(박사과정)

<관심분야> : 노인물리치료, 신경계 물리치료