

실험적 뇌허혈로 인한 편마비 흰쥐에서 운동 적응 훈련이 기능 회복에 미치는 영향

대구대학교 재활과학대학 물리치료학과 신경재생실
권 영 실
대구대학교 재활과학대학 물리치료학과
김 진 상

The Effect of Exercise Adaptive Training on Motor Function after Experimental brain ischemia in Rats

Kwon, Young-Shil, P.T., Ph.D.

Lab. of Nerve regeneration, Department of Physical Therapy, College of Rehabilitation, Taegu University

Kim, Jin-Sang, D.V.M., Ph.D.

Department of Physical Therapy, College of Rehabilitation, Taegu University

<Abstract>

The purpose of this study was to test that the exercise adaptive training enhance behavioral outcome significantly after focal brain ischemia in rats.

After occlusion of middle cerebral artery in rats, they were housed in individual standard cages for 24 hours. The control group was sacrificed 24 hours after ischemic event. The experimental group I was housed in standard cages for 7days. The experimental group II was housed in enriched environment and had got exercise adaptive training for 7days. The rats were examined five motor behavioral tests. In motor behavioral tests :postural reflex test, limb placement test, beam-walking test, rotarod test, horizontal wire test. The outcomes of control group and group I were significantly lower than the group II. The conclusion was that exercise adaptive training induced functional repair.

I . 서 론

뇌혈관 질환은 저산소증(hypoxia), 허혈증(ischemia), 경색(infarction) 등의 혈관 폐쇄에 의한 것과 두개강 내 출혈에 의한 것으로 크게 나눌 수 있으며, 손상을 받은 혈관이 분포하는 뇌 영역을 중심으로 연결된 많은 부위에서 복합적으로 문제가 발생되는데, 손상 받은 뇌 세포의 구조와 생리학적 기능이 변경됨으로

써 신경학적 및 심리학적 장애가 유발된다. 뇌혈관 질환 이후 적절한 응급 처치와 초기 치료를 통해 살아남은 사람들은 생존했다하더라도 운동(motor), 감각(sensory), 인지(cognitive), 지각(perceptual), 심리(psychological), 사회(social), 기능적(functional) 측면의 장애를 가지게 된다(Sabari, 1997).

특히 물리치료 분야에서는 뇌허혈 이후 남아있는 운동 장애를 주로 다루는데, 뇌 병변이 발생한 반대쪽 신체의

* 본 논문은 2001년도 두뇌한국21 사업에 의해 지원되었음.

마비 또는 약증인 편마비(hemiplegia) 또는 편측부전마비(hemiparesis)의 (O' Sullivan, 1994) 개선에 중점을 두어 이동성(mobility)을 향상시키고 일상 생활 동작을 개선하는 기능적인 측면을 강조해왔다.

중추 신경계 손상 환자에 대한 치료의 이론적 바탕에는 동적 시스템 이론(dynamic system theory)이 있는데 신경계가 수직 계층적 구조가 아니며 운동 조절은 신경계 내의 수많은 수평적 상호관련성을 가지는 여러 구조에 책임이 있으며, 대뇌 반구는 하위 체계를 조절하고 명령하는 것이 아니라 변화하는 환경과 과제 요구에 최대한 효율적으로 운동 시스템을 반응하도록 준비하는 역할을 한다는 것이다(Carr & Shepherd, 1991). 이러한 관점에서 현재는 운동 행동의 다양한 원인을 고려하는 통합적 접근법이 적용되고 있다. 따라서 뇌허혈 이후 운동 장애 환자를 가진 환자의 성공적인 치료를 위해 과거 전통적 촉진 기법들에서 현재 개개인의 특성에 따른 개별적이고 효과적인 운동 적응 훈련(adaptive training)과 치료적 환경(therapeutic environment)이 환자들에게 제공되고 있다.

따라서 본 연구 동물 모형을 이용하여 운동 적응 훈련의 효과를 기능 회복의 측면에서 밝혀보고자 하였다. 흰쥐에서 국소 뇌허혈로 반대편 신체에 편마비를 일으키고, 새롭게 고안된 운동 적응 훈련이라는 치료적 중재를 실시한 후 여러 가지 기능 검사를 실시하여 다음과 같이 기능 회복의 정도를 평가하는 것이다. 첫째, 자세 반사 검사 및 체지 배치 검사를 통하여 편마비측 앞다리의 기능 향상 정도를 평가하고, 둘째, 막대 걷기 검사를 통하여 네발을 이용한 이동 시 동적 자세 균형과 협응력을 평가하며, 셋째, 막대 돌리기 검사를 통해 불안정한 지지면에서 자세 위치 유지 능력을 평가하고, 넷째, 철사 잡기 검사를 통해 앞발의 파악력을 평가하였다.

II. 연구방법

1. 실험대상

본 실험은 이용되는 실험 동물의 불편을 최소화하고 필요한 수를 최소한으로 줄이는 방법으로 설계하였다. 흰쥐를 대상으로 수술적 방법으로 중대뇌동맥 폐쇄를 통하여 실험적인 영구 국소 뇌 허혈을 일으킨 후 편마비 흰쥐 모형을 만들어 세 집단으로 나누었다.

실험 동물로는 생후 8~10주, 체중 250~300gm의 건강하고 신경학적으로 이상이 없는 성숙된 Sprague-Dawley 계 웅성과 자성 흰쥐를 사용하였다. 실험기간 중 물과 먹이는 제한 없이 공급하였고, 실험실 온도는 $21 \pm 1^\circ\text{C}$ 를 유지하며 1일 12시간의 광주기와 12시간의 암주기를 적용하였다. 일반적으로 실험용 흰쥐의 사육에 이용되는 $290 \times 430 \times 180\text{mm}$ 크기의 polycarbonate 재질로 만들어져 먹이와 물병을 둘 수 있는 스테인레스 스틸 두께가 장착된 표준 사육장에서 생활한 흰쥐에서 중대뇌동맥을 폐쇄하여 국소 뇌허혈을 유발하고 수술 24시간 경과 시에 운동 행동 검사를 통해 편마비 상태임을 확인하였다. 초기 뇌허혈 상태를 기준으로 하고자 이상 상태를 대조군으로 설정하였다. 실험 I 군은 국소 뇌허혈을 일으키고 7일간 다시 표준 사육장에서 생활하도록 하였다. 실험 II 군은 표준 사육장에서 생활한 후 국소 뇌허혈을 일으키고 24시간 후 7일간 운동 적응 훈련을 적용하였다. 각 군에는 무작위로 네 마리씩 할당되었다.

2. 방법

1) 국소적 뇌 허혈 유발

국소적 뇌 허혈을 유발시키는 방법으로는 Bederson 등(1986)이 소개한 근위 중대뇌 동맥 폐쇄술을 참고하였다. 중대뇌동맥이 기시되어 후각로를 거쳐 지나간 이후 부위에서 영구 폐쇄하는 방법으로, 실험동물이 적절한 시간 경과후까지 생존하였고, 수술 후 적절한 신경학적 운동 장애가 유발되어 편마비 실험 모형을 충족할 수 있었다.

염산케타민(Ketamine HCL, 유한양행)과 Xylazine hydrochloride(바이엘코리아)를 1:1 비율로 섞어 제조한 전신 마취제를 복강주사(0.4~0.6ml)하여 흰쥐를 마취하였다. 직장 온도계와 전기 열 패드를 이용하여 체온을 37°C 내외로 유지하였다. 수술 시간을 최소화하고 기능 회복 시의 문제점을 줄이기 위해 혈압이나 혈중 가스 검사를 위한 카테터는 삽입하지 않았다. 실험 동물을 수술 현미경이 설치된 수술대 위에 좌측와위로 두고 우측 두경부를 제모한 후 수술용 백열등으로부터 안구를 보호하기 위해 안구를 가렸다. 이개 후하방에서 안와 측부의 중심 피부를 시상면을 따라 약 2cm 길이로 절개하고 힘줄관을 따라 측두부 근육을 절개하였다. 힘줄관을 노출하고 하악관절을 수술용 겸자로 벌려 측두골 기저부를 노출하였고 이때 후방쪽으로 치우쳐 근육을 절개하면 내

상악 정맥 또는 익돌구개 동맥(pterigopalatine artery) 분지의 손상으로 많은 출혈을 일으킬 수 있으므로 주의 해서 실시하였다(최병연, 1998). 치과용 천공기를 이용하여 삼차신경이 통과하는 난원공(foramen ovale for trigeminal nerve)의 전외측 측두골 기저부에 지름 3mm 정도의 천공을 만들어 대뇌 기저부를 노출하였다. 중대뇌 동맥 기시부가 내경동맥에서부터 분리되어 후각로(olfactory tract) 위로 교차하여 넘어 가는 것을 확인 하였다. 경막을 25G 주사침으로 절개하여 후각로 외측 약 1mm 부위의 중대뇌동맥 위치에서 전기소작기를 이용하여 소각 절단하였다. 전체 수술에 소요된 시간은 30분 내외였다. 수술 이후 급성기 회복을 위해 24시간 동안 개별적으로 일반 실험용 표준 사육장에서 생활하게 한 이후 대조군은 기능 검사를 실시하였고, 실험군은 각 하위 집단 별로 표준 사육장이나 다양한 도구가 갖추어진 환경이 제공되는 사육장에서 지내게 한 후 일정 시간 경과 후에 기능 검사를 실시했다.

2) 운동 적응 훈련(Exercise adaptive training)

운동 적응 훈련에는 강화된 환경 조건(Ohlsson과 Johansson, 1995; Olsson 등 1994)에서 자유롭게 움직일 수 있게 하였으며 하루 20분씩 수의적인 움직임을 유발하도록 외부에서 자극을 주었다.

강화된 환경 조건을 제공하는 사육장은 900×600×600mm 크기의 철제로 골격을 만들어 철망으로 감쌌으며 바닥은 아크릴판을 깔고 그 위에 밀짚을 깔았다. 내부에는 폭 50mm, 길이 1000mm의 긴 막대를 한쪽 끝은 사육장 바닥에서 200mm 높이에, 반대쪽은 사육장 바닥에 고정시켜 경사대가 되도록 설치하였고, 각 벽면에는 폭 10mm, 높이 200mm 또는 100mm의 난간을 설치하였다. 또한 환경 강화 사육장의 정중앙에는 높이 150mm 가랑에 430×290mm 크기의 스테인레스 스틸 철사를 현수시켜 그 위에 먹이를 두고 물병은 입구가 아래를 향하도록 해서 꽂아두었다. 또한 한 쪽 벽면에는 직경 210mm의 철판바퀴를 설치하였다. 바닥에는 직경 100mm의 두꺼운 플라스틱 컵, 여러 가지 모양의 플라스틱 장난감들을 두었다.

손상을 받은 흰쥐에게 정기적으로 사람의 손을 이용해 운동 적응 훈련을 적용하는 것은 치료적 효과보다는 스트레스로 작용할 우려가 높기 때문에 가급적 사람의 손으로 접촉하지 않고 운동을 유도할 수 있는 방법으로 외부적인 자극을 가하였다. 이 자극법은 사육장에서 생활

하는 흰쥐에게 하루에 20분씩 사육장 바닥을 네 방향에서 각각 비스듬히 기울여 주었다. 한 면에서 지면으로부터 150~250mm 가량 천천히 들어올리면 사육장 바닥의 반대쪽 면은 지면에 고정되어 있으므로 사육장 전체는 30~40도 정도 기울어졌다. 이 때 천천히 들어 올렸을 경우 활동하고 있지 않던 흰쥐들은 미끄러져 내려가지 않기 위해 중력에 대항하여 사지와 체간의 근육을 수축하면서 제자리를 유지하려하였고, 바닥면이 기울어진 상태가 계속되면 들어올려진 쪽에 위치해 있던 흰쥐들은 지면에 가까운 반대쪽을 향해 움직여 활발하게 능동적인 운동을 실시하였다. 또한 좀 더 빠른 속도로 사육장을 상하로 올리거나 내리기를 반복하면 사육장 안에 고정되어 있는 여러 가지 구조물 위를 돌아다니며 활발한 동작을 보였다.

3. 측정

뇌허혈 유발 후 신경학적 운동 장애를 나타내는 정도를 여러 가지 행동 검사를 통해 측정하였다. 검사는 비디오회로 촬영된 화면을 통해 각 집단에 대한 정보가 없는 검사자에 의해 평가되었고, 3회 실시한 이후 3회째 값을 기록하였다.

1) 자세 반사 검사(Postural reflex test)

Bederson(1986)의 검사를 수정한 것이다. 바닥에서 50cm 위에 꼬리를 잡고 있으면 정상적인 흰쥐는 양쪽 앞발을 탁자를 향해 뻗어주는 반면, 손상을 받은 흰쥐에서는 손상된 반구의 반대쪽 앞발이 굴곡되는 것을 볼 수 있다. 행동 검사 척도는 양쪽 앞발을 신전시키면 3점, 마비측 앞발은 굴곡되지만 다른 비정상성은 보이지 않으면 2점, 자유롭게 움직이도록 두었을 때에 마비측을 향해 원을 그리면 1점을 주었다. 지속적으로 원을 그리는 흰쥐는 앞발이 굴곡되고 외측 밀기에 대한 저항이 감소되어 있었다.

2) 체지 배치 검사(Limb placement test)

De Ryck 등(1989)의 검사를 수정한 것인데, 검사 테이블에서 약 10cm 위에 검사자가 부드럽게 실험동물을 잡고 있다가 테이블을 향해 내려놓으면 정상 쥐는 양쪽 앞발을 신장시키고 테이블 위에 내려 놓는다. 검사에 대한 척도는 즉각적으로 정확하게 배치시키면 3점, 불완전하지만 2초 이상 지연된 이후 내려 놓으면 2점, 한쪽 앞

발만 내려 놓으면 1점, 전혀 내려놓지 않으면 0점을 주었다.

3) 막대 걷기 검사(Beam-walking test)

Goldstein(1990)의 검사를 수정한 것으로 운동의 통합과 협응성을 검사하기 위해 실시하였다. 바닥에서 450mm높이의 의자 두개를 1600mm 길이의 공간을 두고 마주보게 놓고 1810mm 길이, 30mm 폭의 막대를 걸쳐놓는다. 점수는 올려 놓자마자 바닥으로 떨어지면 0점, 막대를 건너갈 수는 없지만 그 위에 앉아 있으면 1점, 걷다가 떨어지면 2점, 막대를 건너지만 전진하는데 마비측 다리를 거의 사용하지 않으면 3점, 50%이상 미끄러지면서 건너면 4점, 조금만 미끄러지면서 건너면 5점, 전혀 미끄러지지 않으면서 건너면 6점으로 하였다.

4) 막대 돌리기 검사(Modified Rotarod test)

Balduini (2000) 등의 연구에서 제시한 막대돌리기 검사를 수정한 것으로, 축회전하는 등근 막대 위에 올려진 실험동물이 막대 위에서 떨어지지 않고 유지하는 시간을 측정하는 검사인데, 실험자가 막대를 2초당 1회의 속도로 계속하여 축회전시켰을 때 떨어지는 시점에서 회전수를 점수로 하였고, 최고 20회 까지 회전시킨후 떨어지지 않은 경우는 20점을 주었다.

5) 철사잡기 검사(Horizontal wire test)

Balduini(2000) 등의 연구를 수정한 것으로, 폭 1cm 간격의 철사위에서 꼬리를 잡고 앞발을 아래를 향해 내려 철사를 잡게 해주고 철사를 잡은 후 살짝 꼬리를 들어 올린다. 양쪽 앞발이 철사를 다 잡고 지속적으로 유지하면 3점, 처음에는 양손을 다 잡았다가 꼬리를 당기면 손상두부의 반대쪽 앞발의 힘이 약해져 철사를 놓게 되면 2점, 처음에는 양쪽 앞발로 잡았다가 꼬리를 당기기도 전에 금방 손상두부의 반대쪽 앞발을 놓게 되면 1점, 처음부터 손상두부의 반대쪽 앞발로는 잡을 수 없으면 0점을 주었다.

6) 자료 분석

세 집단에 대한 다섯가지 검사결과는 각각 SPSS for Win 7.0 프로그램에서 일원분산분석(ANOVA)을 이용해 평균간의 차이를 알아보았다.

Ⅲ. 결 과

1. 자세 반사 검사(Postural reflex test)

대조군의 자세 반사 검사는 1.75점, 실험 I 군은 1.25점, 실험 II 군은 2.75점을 각각 나타내었다(Fig. 1).

바닥으로부터 50cm 높이에서 꼬리를 잡고 있을 때 대조군과 실험 I 군에서는 손상 받은 반구의 반대쪽 상지가 굴곡되고 몸통을 마비 측으로 굴곡시키는 경향이 강했으며(Fig. 2), 실험 II군에서는 주로 양쪽 상지를 신전시키는 자세 반사를 나타내었다(Fig. 3). 이것은 마비로부터의 회복을 나타낸다. 자세 반사 검사에 대한 일원 배치 분산 분석 결과는 세 집단의 평균값은 유의한 차이를 보였다($p < .05$).

2. 체지 배치 검사(Limb placement test)

대조군과 각 실험군당 체지 배치 검사 결과 대조군은 1.5점, 실험 I 군은 1점, 실험 II 군은 2.5점이었었다(Fig. 1).

꼬리를 잡고 양 상지를 바닥에 닿게 했을 때에, 대조군과 실험군에서는 한쪽 상지만 내려놓거나 2초 이상 지연된 이후 양쪽 상지를 내려놓았고, 실험 II 군에서는 주로 즉각적으로 정확하게 배치시키거나 2초 이상 지연된 이후 양쪽 상지를 내려 놓은 것이다. 일원 배치 분산 분석 결과 세 집단의 평균값은 유의한 차이를 보였다($p < .05$). 이 결과는 뇌허혈 후 24시간의 경우와 표준 사육장에서 생활한 집단에서 보다 운동 적음 훈련을 받은 집단에서 더 정상에 가까운 체지 배치 반사를 나타낸 것이다.

3. 막대 걷기 검사(Beam-walking test)

막대 걷기 검사 결과 대조군은 2.75점, 실험 I 군은 2점, 실험 II 군은 5.5점이었었다(Fig. 1). 대조군은 막대를 건너지만 전진하는데 마비측 다리를 거의 사용하지 않는 것에 가까웠고, 실험 I 군은 건너갈 수 없이 제자리에 앉아있거나(Fig. 4) 걷다가 떨어지거나 또는 건너지만 마비측 다리를 거의 사용하지 않는 경향을 나타내었다. 실험 II 군은 조금만 미끄러지면서 건너거나 거의 미끄러지지 않고 건널 수 있었다(Fig. 5). 일원 배치 분산 분석 결과 세 집단의 평균값은 유의한 차이를 보였다. 따

라서 뇌허혈 후 24시간의 경우와 표준 사육장에서 생활한 집단에서 보다 운동 적응 훈련을 받은 집단에서 더 높은 운동 협응과 균형 반응의 기능이 향상되어있는 것으로 볼 수 있다.

4. 막대 돌리기 검사(Rotarod test)

막대 돌리기 검사 결과 대조군은 7.25, 실험 I 군은 7 점, 실험 II군은 19.5점이었다(Fig. 1). 실험 동물을 막대 위에 놓고 막대를 돌리기 시작했을 때 대조군과 실험 I 군은 약 7 회 회전 후 막대에서 떨어졌고, 실험 II 군은 거의 20회를 다 회전시킬 때까지 떨어지지 않거나 19회 경과 이후 떨어진 것이었다. 일원 배치 분산 분석 결과 세 집단의 평균값은 유의한 차이를 보였다($p < .05$). 이러한 결과는 뇌손상 후 운동 적응 훈련을 적용받은 집단은 표준 사육장에서 생활한 집단보다 더 높은 근력 및 협응

력을 나타낸 것이다.

5. 철사 잡기 검사(Horizontal wire test)

철사 잡기 검사 결과 대조군은 1.25점, 실험 I 군은 1 점, 실험 II군은 2.75점이었다(Fig. 1).

1cm 간격의 철사위에서 실험동물의 꼬리를 잡고 앞발을 아래로 향해 내려 철사를 잡게 해주고 그 이후에 꼬리를 살짝 들어올렸을 때, 대조군과 실험 I 군은 손상두부의 반대쪽 앞발로 철사를 잘 잡을 수 없었고(Fig. 6) 실험 II 군은 양쪽 앞발로 철사를 다 잡고 지속적으로 유지하는 경향을 보였다(Fig. 7) 일원 배치 분산 분석 결과 각 집단의 평균값은 유의한 차이를 보였다($p < .05$). 이것은 손상받은 대뇌 반구의 반대쪽 앞발의 잡기 기능이 실험 II군에서 대조군이나 실험 I 군보다 더 높은 것을 나타낸다.

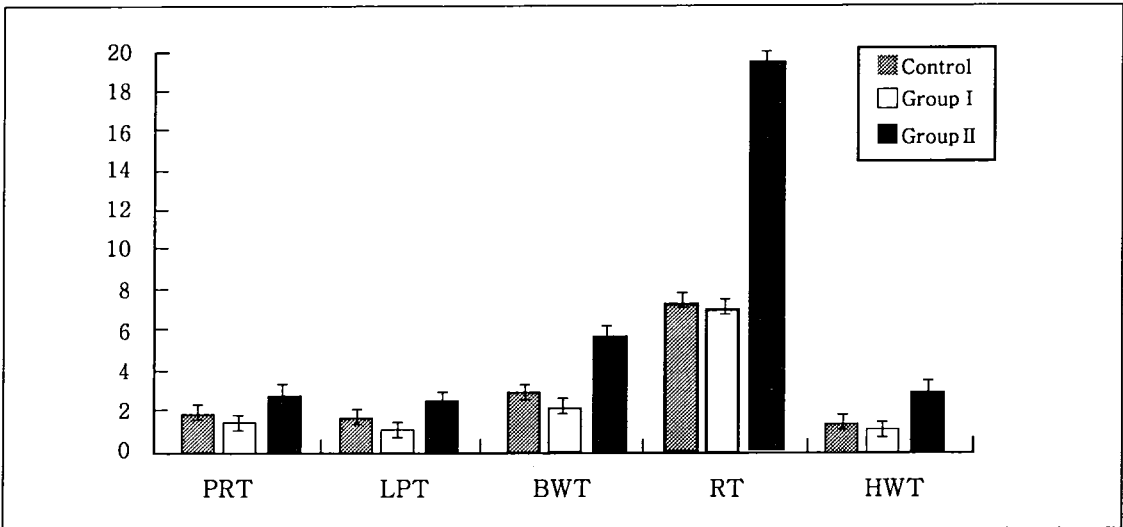


Fig 1. Control ; 24h after MCAO, Group I ; 7days after MCAO in standard cage, Group II ; 7days after MCAO in exercise adaptive training. PRT; postural reflex test, LPT; limb placement test, BWT; beam-walking test, RT; rotarod test, HWT; horizontal wire test. Each result of behavioral tests of 3 groups was significantly different by ANOVA.

V. 고 찰

강화된 환경 속에서 생활한 흰쥐들이 일반적 실험실 환경에서 생활한 흰쥐들에 비해서 기능적 활동력이 더 뛰어나다는 것이 밝혀져 있으며(Varty 등, 2000), 기능적 활동력만 아니라 신경 성장 인자(Nerve Growth

Factor)와 신경 성장 인자 수용기(receptor)까지 변화시킨다는 보고가 있었다(Pham, 1999). 이런 환경은 건강한 흰쥐에서 뿐만 아니라 뇌 경색을 일으킨 흰쥐에서도 기능적 행동과 신경 성장 인자의 유전자 발현에 영향을 미친다(Dahlqvist, 1999).

본 연구에서는 운동이 적절히 수행될 수 있도록 해주

는 환경을 제공하여 운동 적응 훈련을 실시한 후 다섯가지 운동 행동 평가를 통해 여러 가지 측면의 기능 회복을 관찰하였다. 결과적으로 운동 적응 훈련을 통해 편마비 측 앞다리의 기능이 향상되었고, 네발을 이용한 이동 시 동적 자세 균형 잡기와 협응력이 증가하였으며, 불안정한 지지면에서 자세 유지 능력이 향상되었으며, 마비측 앞발의 파악력 또한 증가한 것을 볼 수 있었다.

중추신경계 손상을 가진 흰쥐에서 강화된 환경을 제공하는 것은 치료적 환경을 제공하는 것이라 할 수 있다. 본 실험에서 이용한 치료적 환경은 표준 사육장보다 더 큰 면적의 사육장에 여러 가지 신체 활동을 유도하는 환경을 제공해 주는 것이었다. 실제로 치료적 환경 속에서 생활한 흰쥐들은 뇌허혈 이후에 스스로 쳇바퀴 돌리기, 경사대 오르기, 현수된 철망 오르기 등 여러 가지 신체 활동을 적극적으로 실시하는 것을 볼 수 있었는데, 그 결과 운동학적 행동 검사에서 일반적인 표준 사육장에서 생활한 뇌허혈 흰쥐보다 더 높은 점수를 받았다. 따라서 인간의 경우에도 뇌 손상 이후 운동 기능을 강화할 수 있도록 설계된 환경의 중요성, 운동을 유도하는 기능 훈련, 운동 학습 등이 중요하다고 생각할 수 있을 것이다.

이런 동물 실험을 기초로 하여 중추신경계가 손상된 동물들을 위한 동물 물리치료(animal physical therapy)를 발달시킬 수도 있을 것이고, 더 나아가서는 중추신경계 손상 환자에 대한 적절한 치료 기전을 밝히는데 도움이 될 수도 있을 것으로 생각된다.

VI. 결 론

국소 뇌 허혈에 대한 치료적 환경의 효과를 관찰하기 위해 본 실험에서는 실험 동물로 흰쥐를 이용하여 중대 뇌동맥 영구 폐쇄를 일으켰고, 치료적 환경으로써 운동 적응 훈련과 강화된 환경을 제공하였다. 실험 동물은 중대 뇌동맥 폐쇄술을 받은 24시간 이후 검사한 대조군, 국소 뇌 허혈 24 시간 후 다시 표준적 환경으로 되돌려져 7일간 생활한 실험 I 군, 국소 뇌 허혈 24시간 후 강화된 환경과 운동 적응 훈련을 7일간 받은 실험 II 군으로 나누었다. 그 결과 자세 반사 검사, 체지 배치 검사, 막대 걷기 검사, 막대 돌리기 검사, 철사 잡기 검사에서 모두 운동 적응 훈련을 받은 집단이 표준 환경에서 생활한 집단이나 뇌 허혈 후 24시간 경과 군보다 유의하게 더 높은 점수를 얻었다. 따라서 운동 적응 훈련은 손상

후 기능 회복에 크게 기여한다고 볼 수 있다.

< 참고 문헌 >

- 최병연 : 백서의 가역성 뇌허혈 모형에서 저체온의 효과와 적용시기, 경북대학교 의학박사 학위논문, 1998.
- Balduini W., De Angelis., Mazzoni E., & Cimino M. : Long-lasting behavioral alterations following a hypoxic/ischemic brain injury in neonatal rats. *Brain Research*, 895, 318-325, 2000.
- Bederson JB, Pitts LH, Tsuji M, Nishimura MC, Davis RL, Bartkowski H : Rat middle cerebral artery occlusion: evaluation of the model and development of a neurologic examination. *Stroke*. 17, 472-476, 1986.
- Carr JH, Shepherd RB A motor learning model for rehabilitation of the movement-disabled. In: Ada L, Canning C(Eds), *Key issues in neurological phyiotherapy*, Butterworth Heinemann, Oxford, 1990.
- Dahlqvist P, Zhao L, Johanson IM, Mattsson B, Johansson BB, Seckl JR, Olsson T: Environmental enrichment alters nerve growth factor-induced gene A and glucocorticoid receptor messenger RNA expression after middle cerebral artery occlusion in rats, *Neuroscience*, 93, 527-535, 1999.
- De Ryck M, Van Reempts J, Borgers M, Wauquier A, Janssen AJ: Photochemical stroke model: flunarizine prevent sensorymotor deficits after neocortical infarcts in rats. *Stroke*, 20, 1383-1390, 1989.
- Goldstein LB, Davis JN. Post-lesion practice and amphetamine - facilitated recovery of beam-walking in the rat. *Restor Neurol Neurosci*. 1, 311-314, 1990 In : Ohlsson AL, Johansson BB: *Environmental Influences Functional Outcome of Cerebral Infarction in Rats*, *Stroke*, 26, 644-649, 1995

O'sullivan SB, Stroke, 327-360, In: O'sullivan & Schmitz, TJ(Eds). Physical Rehabilitation: Assessment and Treatment, 3rd ed, F.A. Davis Company, Philadelphia, 1994.

Ohlsson A-L, Johansson BB: Environmental Influences Functional Outcome of Cerebral Infarction in Rats, Stroke, 26:4, 644-649, 1995.

Olsson T, Mohammed AH, Donaldson LF, Henriksson BF, Seckl JR : Glucocorticoid receptor and NGFI-A gene expression are induced in the hippocampus after environmental enrichment in adult rat, *Molec Brain Res*, 23:349-353, 1994.

Pham TM, Ickes B, Albeck D, Soderstrom S,

Granholm A.-Ch, Mohammed AH : Changes in Brain Nerve Growth Factor Levels and nerve Growth Factor Receptors in Rats Exposed to Environmental Enrichment for one year, *Neuroscience*, 94(1) 279-286, 1999.

Sabari JS Motor Control, Motor recovery after stroke, In: Deussen JV & Brunt D. Assessment in Occupational Therapy and Physical therapy, W.B. Saunders Company, USA, 249-271, 1997.

Varty GB, Paulus MP, Braff DL, Geyer MA: Environmental Enrichment and Isolation Rearing in the Rat: Effects on Locomotor Behavior and Startle Response Plasticity, *Biol Psychiatry*. 47, 864-873, 2000.

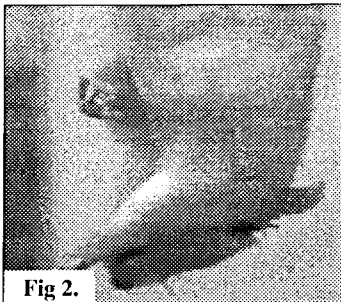


Fig 2.

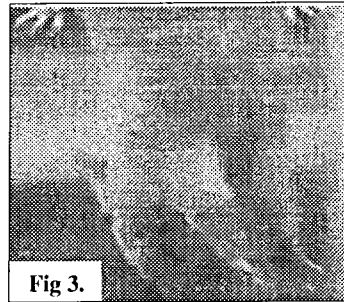


Fig 3.

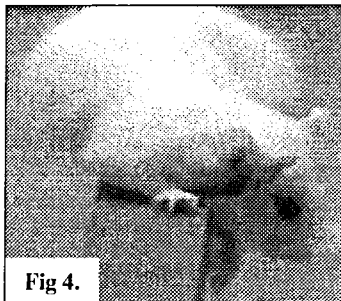


Fig 4.



Fig 5.

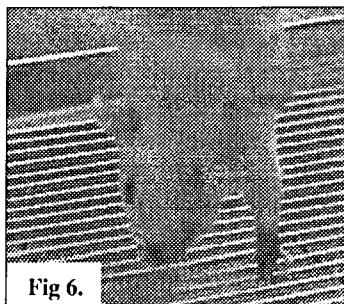


Fig 6.

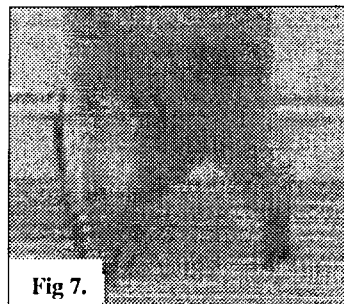


Fig 7.