

외상성 뇌손상의 손상 기전과 신경가소성에 대한 고찰

울산과학대학 물리치료과
송 주 민
대구대학교 재활과학대학 물리치료학과
김 진 상

A study of injury mechanism and neural plasticity of traumatic brain injury

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

Department of Physical Therapy, Ulsan Science College

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

Department of Physical Therapy, College of Rehabilitation Science, Daegu University

<Abstracts>

Traumatic brain injury is an insult to the brain caused by an external physical force, that may product a diminished or altered state of consciousness, which results in impairment of cognitive abilities or physical function. The purposes of this study were to overview injury mechanism and neural plasticity of traumatic brain injury. Injury mechanism includes excitotoxicity, production free radical, inflammation and apoptosis. Furthermore traumatic brain injury has protective mechanisms includes production of neural growth factor, heat shock protein, anti-inflammatory cytokines.

I. 서론

외상성 뇌손상(traumatic brain injury)은 퇴행성이 아닌 외부 충격에 의한 뇌의 손상으로 일시적이거나 지속적인 장애 또는 전체적 기능장애를 야기하여 심리·사회적 부적응을 일으킬 수 있는 손상이라 정의된다(Umplett, 1995). 교통사고, 낙상, 폭행, 스포츠 손상에 의해 주로 발생하며, 의식의 감소나 변화가 일어나고, 인지능력이나 신체기능에 장애를 초래한다(Finfer and Cohen, 2001). 또한 미국, 오스트리아, 프랑스, 스페인의 경우 인구 10만 명당 20~30명이 외상성 뇌손상으로 사망하고, 미국에서는 매년 약 150만 여명이 외상성 뇌손상 후 살아남지만 이들 생존자들 중 7만 여명이 심리·사회적 적응과 지역사회로의 재통합을 방해하는 장기적인 손상을 갖게 된다고 한다(Kelly, 1999). 외상성 뇌손상 환자의 60% 이상이 35세 이하의 남성이며, 대다수가 손상 당시 19세에서 25세 사이였다고 보고 되었는데 이러한 청년기는 개인적으로 직업 발달의 초기 단계로 직업정체성과 독립을 확립하는 시기이다(Rosenthal et al., 1999). 그러므로 이 시기에서 외상성 뇌손상은 경제적인 생산능력의 소실과 치료비용으로 인한 경제적 부담 그리고 장애를 가지고 여생을 살아갈 수도 있다는 점에서 사회·경제적인 영향과 환자 가정

에 미칠 영향은 아주 크다고 생각된다.

소아과에서 외상성 뇌손상은 성인과는 달리 주로 보행자 사고와 자전거 사고 등이 많고, 후천성 장애의 가장 큰 원인이 되며, 신경계뿐만 아니라 합병증으로 인해 이차적으로 심각한 신체적, 인지적, 심리, 사회적 장애를 유발할 수 있다고 한다(Arroyos-Juradoyos-Jurado et al., 2000).

외상성 뇌손상으로 인한 일반적인 증후로는 혼수나 외상 후 기억 상실과 같은 의식수준의 감소가 일어나고 학습, 기억 장애, 복합정보처리 장애, 의사소통 문제와 같은 인지적인 결함이 나타날 수 있다. 그리고 공격성, 무감동, 우울증과 같은 행동 결함 과 운동 장애로 인한 편마비와 사지마비, 균형 감소, 실조증 및 협응 장애가 나타날 수 있고 감각 결함도 일어날 수 있다 (Bigler, 2001; O'Sullivan and Schmitz, 1994).

최근 들어 응급 구조 체계와 의학 기술의 발달로 외상성 뇌손상 환자의 생존 가능성은 더욱 높아지고 있다. 손상의 정도와 병변의 위치에 따라 다르지만 외상성 뇌손상으로 인한 운동 장애는 일반적으로 좋은 예후를 보인다(Carlidge and Shaw, 1981). 대부분의 회복은 손상 후 6개월 이전에 빠르게 일어나고, 이후에는 회복이 완만하게 일어난다. 신경손상부위가 일부 살아있어 뇌의 가소성(plasticity)이 뇌졸중 환자보다 크다는 점에서 기능적 회복이 더 좋으므로(Jannett and Teasdale, 1981) 초기에 적절한 재활치료의 적용은 환자의 예후에 좋은 영향을 기대할 수 있다.

물리치료에서 외상성 뇌손상 환자의 치료 목표는 환자를 최고 기능 수준으로 사회에 복귀시키는 것이며, 이를 위해 복합 운동과 시너지의 소실에 초점을 두고 정상적인 근력과 유연성 (flexibility)의 증가, 적절한 운동 속도와 반응 시간의 획득, 지구력 증가와 감각 자극, 전정계 기능의 회복을 위한 치료를 적용하고 있다(O'Sullivan and Schmitz, 1994; Umplired, 1995).

외상성 뇌손상은 두개골과 뇌에 가해진 타격에 의해 두피의 열상, 두개골 골절, 뇌좌상(contusion) 등의 일차 타격을 받고, 일차적 기계자극으로 인해 조직 내의 분자 수준에서의 변화와 세포 수준에서의 일련의 연속적인 변화인 이차 상해가 시작된다(Banik et al., 1997). 이차적 상해에서 일어나는 생화학적 변화는 신경 세포의 기본적인 대사에 영향을 끼쳐 세포사를 이끄는 기전과 항염증성 기전도 나타나며 회복을 위한 성장과 관련된 단백질의 발현도 나타난다.

외상성 뇌손상으로 중추신경계에 손상이 일어난 환자들에게서 치료적 중재에 의해 운동 장애의 개선이 일어나는 것은 신경가소성(neuroplasticity)과 관련이 있다. 신경가소성이란 기능적, 화학적 및 구조적 변화를 일으키는 신경원의 능력을 말한다. 신경가소성에 의해 신경이 형태학적 구조의 재생이 일어나기 위해서는 여러 단계의 생화학적인 변화가 일어나야 하는데 이 중 발생, 기억, 손상 후 재생 과정에서 중요한 인자로 신경 영양성 인자(neurotrophic factors)가 중요하게 작용한다(Connor and Draganow, 1998).

본 고찰에서는 교통량의 증가와 산업이 발달함에 따라 해마다 다양한 원인으로 증가하는 외상성 뇌손상의 보다 깊은 이해를 위해 외상성 뇌손상의 손상 기전과 신경가소성에 대해 알아보고자 한다.

II. 외상성 뇌손상의 손상기전

1. 일차 타격(primary impact)

외상성 뇌손상은 두개골과 뇌 그리고 신체에 가해진 힘의 성질, 방향, 정도에 따라 일차적으로 두피의 열상, 두개골 골절, 뇌좌상(contusion), 확산성 축삭 손상(diffuse axonal injury), 뇌척수액 비루(rhinorrhoea), 외상성 혈관 손상 등을 입게 된다. 이는 충격 시 머리에 가해지는 가속과 감속 그리고 회전력이 두개골에 일시적인 변형을 일으키고 이로 인해 뇌 조직에 압박, 장력, 전단력이 가해져 충격을 받은 부분뿐만 아니라 멀리 떨어진 반대 부위까지도 손상을 입게 된다(Bigler, 2001; NIH, 1999).

두개골 골절(skull fractures)은 낮은 속도의 물체에 의해 타격을 받았을 때 선상골절(linear fracture)이 일어나고, 이로 인해 좌상과 열상(laceration), 외상성 동맥류(aneurysm)와 뇌신경 손상이 일어난다. 높은 속도의 물체에 의해 타격을 받았을 때 함몰 골절(depressed fracture)이 일어나고 이로 인해 두개강의 부피가 감소되며 뇌신경 손상과 좌상, 열상, 뇌간의 헤르니아 형성(herniation)이 일어난다(Umplett, 1995).

뇌좌상은 대뇌 표층에서 주로 일어나고, 충격 정도에 따라 다양한 깊이로 진행되며, 주로 두정엽과 측두엽이 손상된다. 이로 인해 이차적 뇌 손상이 진행된다(O'Sullivan and Schmitz, 1994).

확산성 축삭 손상(diffuse axonal injury)은 가속-감속(acceleration-deceleration)에 의한 전단력(shearing force)의 결과로 일어나며, 긴 축삭 경로의 신장과 파열에 의한 손상으로 주로 뇌 섬유의 손상이라 할 수 있고, 내측모대(medial lemniscus)와 상소뇌각(superior cerebellar peduncle)을 포함한 뇌간의 하부경로가 주로 손상되고 갑작스런 의식소실이 일어나기도 한다(Bigler, 2001; Shuaib et al., 2002).

외상성 뇌손상으로 인한 혈관 손상은 폐쇄성 두부 손상에서 일어나고 두개골 돌출부에 접촉된 동맥혈관의 약화나 상해에 의해 일어나며, 피질 정맥(cortical vein)이 찢어져 혈종(hematoma)이 생기고, 모세혈관의 파열에 의해 출혈이 일어나게 된다(Leker and Shohami, 2002).

2. 이차 상해(secondary damage)

중추신경계에 가해진 손상과 관련된 일차적 기계자극으로 인해 조직 내의 분자 수준에서의 변화와 세포 수준에서의 일련의 연속적인 변화인 이차 상해가 시작되는데, 여기에는 유전자 발현의 변화도 포함되며 유전자의 발현에 의해 세포가 기능부전을 나타내기도 하고 죽거나 살아남게 된다(Banik et al., 1997).

이차상해는 빠르면 손상 후 한 시간 이내에도 일어날 수 있는데 뇌부종 또는 두개강 내 출혈에 의해 발달되고, 이로 인해 양측 또는 편측의 천막 상 구조물(supratentorial contents)의 부피가 증가된다(Jannett and Teasdale, 1981). 천막 상 구조물은 단단한 구조 내에 있으므로 증가된 두개골 내압(intracranial pressure)은 헤르니아(herniation)를 일으키고 뇌간의 점진적인 기능 부전을 동반하며, 저산소성 허혈(hypoxic-ischemic injury), 부종(edema), 수막염(hydrocephalus), 외상 후 간질(posttraumatic epilepsy)과 신경에 생화학적 변화가 일어나게 되는데 이러한 이차적인 손상으로 병변이 더욱 악화된다(Bakaya et al., 1997; Bigler, 2001; Leker and Shohami, 2002).

3. 이차적 상해에서의 생화학적인 변화

외상성 뇌손상으로 인한 이차적 상해에서 일어나는 생화학적인 변화에 의해 신경 세포의 기본

적인 대사에 영향을 받게 된다. 흥분 독성, 염증성 반응, 산소 유리기 생성(free radical formation), 예정세포사(apoptosis)는 세포사(cell death)를 유도하는 일련의 기전으로 작용한다. 그리고 내인성 신경 보호 물질인 신경 영양성 인자 합성, 열충격 단백질 합성, 항염증성 사이토카인(cytokines)의 합성 및 항산화물질(antioxidant)의 합성은 세포 생존을 유도하는 기전으로 작동한다(Leker and Shohami, 2002; Morrison III et al., 2000). 외상성 뇌손상 이후 세포 내에서 발현이 증가하는 물질들이나 그 수용체들은 대부분 일종의 단백질이며, 이들 단백질은 세포 핵 속의 DNA 유전 정보에 의해 합성된다. 유전자 발현(gene expression)을 중재하는 단백질을 전사 인자(transcription factor)라 하는데, 이는 DNA 정보 중 발현되지 않은 수많은 유전 정보 중 표적 유전자의 조절부위에 결합하여 이들 유전자가 전사되는 비율을 증가시키거나 감소시키게 하는 인자이다(Morrison III et al., 2000). 이 전사 인자의 조절로 인해 발생기에서는 다양한 세포로 분화될 수 있고, 성숙세포에서는 적응이 유지될 수 있도록 하며, 세포 손상에 대해 세포가 반응하여 특정 단백질을 전사하여 세포가 그 손상에 대해 반응할 수 있도록 해준다(Herdergen and Leah, 1998). 포유류의 신경계에서 유전자 발현과 관련한 전사인자에는 세포 외 자극이 없을 경우에는 세포 내에 존재하지 않지만 세포 외로부터의 자극에 의해 유도되는 c-jun, junB, junD, c-fos, fosB, Fra-1, Fra-2, Krox-20 및 Krox-24(Erg-2)와 같은 유도 전사 인자(inducible transcription factor : ATFs)와 세포의 자극이 없는 평상시에도 늘 세포 내에 존재하고 있는 CREB, CREM, ATF-3 및 SRF 등의 구성 전사 인자(constitutive transcription factors: CTFs)가 있다. 이러한 전사 인자들이 세포사를 이끄는 물질과 세포 생존에 필요한 다양한 물질들을 생성하게 하는 것으로 알려져 있다(Abrous et al., 1999; Morrison III et al., 2000).

외상 초기 몇 분 동안은 흥분성 신경전달물질(neurotransmitter)인 글루타메이트(glutamate)의 과다 분비로 인한 흥분독성(excitotoxicity)이 외상성 뇌손상뿐만 아니라 다양한 중추신경계 손상에서 신경원 손상을 일으키는 중요한 인자로 여겨진다. 또한 세포 외액에서 고농도의 글루타메이트는 수용체인 NMDA (N-methyl-D-aspartate)를 활성화시키고, 이로 인해 세포 내로 칼슘의 유입이 증가되며, 세포 내에 칼슘의 증가로 인해 아라키돈산(arachidonic acid) 해리가 일어나 궁극적인 세포사에 이르게 한다(Golding, 2002).

그러나 외상성 뇌손상 후 신경 화학적 변화는 세포사 반응뿐만 아니라 내인성의 신경 보호 반응도 함께 일어나 신경 보호 효과를 나타내는데, 이러한 중요한 역할을 하는 것이 신경 영양성 인자이다(Connor and Dragunow, 1998). 세포군의 성장은 물론 세포이동, 분화, 조직 재구축 등 치유의 여러 단계에 작용하는 성장인자가 있으며, 신경계에서 외상성 뇌손상을 포함한 손상 시, 신경 손상 후 회복과 운동학습이나 신체 활동 및 기억 기능 강화 시에도 신경 영양성 인자가 정상 수준 보다 더 많이 발현된다(Stahel et al., 1998). 신경 영양성 인자는 세포 내에서 생성되는 신호 단백질(endogenous signalling protein)로 중추 신경계 내에서 신경원의 발달 및 유지, 신경의 손상방지, 축삭 성장 유도, 최종적 기능 회복에 중요한 역할을 하는 폴리펩티드과(polypeptides family)로 NGF(nerve growth factor), BDNF (brain-derived neurotrophic factor), NT-3(neurotrophin-3), NT-4/5(neurotrophin-4/5), NT-6(neurotrophin-6) 등이 있고, 이들이 결합하는 수용체로는 세포막에 있는 Trk (tyrosin kinase receptor) A, Trk B, Trk C, p75 등이 있다((Pham et al., 2002; Connor and Dragunow, 1998). 이들 신경 영양성 인자는 수입성 연접의 형태와 수를 조절하여 신경원의 생존을 촉진하고, 발생기에 분화를 조절하며, 신경돌기의 형태를 조절할 뿐만 아니라 성숙기 이후 연접을 강화한다(Butler et al., 2003). 외상성 뇌손상 후 BDNF와 NGF mRNA 발현과 수용체인 Trk A, B의 유지는 외상 후

세포사를 방지하려는 보호적 기전으로 제시된다. 또한 BDNF는 해마, 편도체, 시상, 후각계의 투사영역, 신경질의 피라미드층, 담창구, 소뇌, 상구 등에서 관찰되어 NGF보다 더 광범위하게 뇌에 분포하는 것으로 보고 되었고, 이 부위들은 성인기에 학습이나 기억 형성에 대한 가소성의 정도가 높은 부위들이라 한다(Cotman and Berchtold, 2002). BDNF의 발현은 전사인자인 CREB(cyclic AMP response element binding protein)의 활성화로 핵 내 표적 유전자의 특정 프로모터 자리인 cAMP-response element(CRE)에 부착되면서 유전자 전사가 조절됨으로써 일어난다. 이를 위해 CREB의 인산화가 필수적이며 CREB의 인산화를 위한 여러 기전이 있는데 첫 번째 기전은 L-type voltage sensitive Ca^{2+} channel이나 glutamate 수용체인 N-methyl-D-aspartate의 활성화에 의해 BDNF mRNA의 수준이 향상되고 이어 BDNF 단백질의 방출이 자극되는 기전으로 Ca^{2+} 의 유입에 의해 CREB의 인산화가 일어난다(Legutko and Skolnick, 2001). 둘째 기전은 estrogen의 세포 외 자극으로 cAMP-PKA-CREB 신호전달기전의 작동으로 인한 CREB의 인산화(Green and Simpkins, 2000)이며, 셋째 기전은 pituitary adenylate-cyclase-activating polypeptide(PACAP)에 의한 cAMP-PKA-MARK 기전으로 CREB의 인산화가 일어난다(Walton and Dragunow, 2000).

또한 glutamatergic neurons을 포함한 많은 neuronal subtype의 생존과 성장에 관여하고 시냅스 효율성과 신경학적 연결, 사용-의존 가소성의 주된 조절자이다(Connor and Dragunow, 1998; Kimura, et al., 1996; Schmidt-Kastner et al., 1996).

외상 후 조직 손상을 야기하는 중요한 원인 중의 하나는 염증성 반응이다. 손상된 뇌에서는 뇌혈관 장벽이 정상적으로 작용하지 않기 때문에 뇌손상 환자의 혈장에서는 면역성 세포들의 수가 증가하게 되고 이 세포들이 뇌 실질 속으로 들어가 신경독성을 나타나게 할 수도 있다.

손상된 뇌에서 24시간 이내에 급격히 증가한 다핵성 임파구가 외상 후 뇌부종을 야기한다(Stollg and Jander, 1999). 중추신경계 내의 신경원이나 신경교 세포에서는 염증성 사이토카인을 합성 분비하는데 이들 물질에 의해 세포 내 손상이 심화되는 것으로 보인다. 사이토카인에는 interleukin-1 (IL-1)와 tumor necrosis factor- (TNF-) 등이 있고 세포 괴사(necrosis)나 예정세포사(apoptosis)와 같은 세포사 경로와 관련이 있다고 한다. 이에 반해 염증성 반응을 억제하는 능력을 가진 항염증성 사이토카인인 interleukin-10(IL-10)과 같은 물질은 백혈구가 내막에 유착되는 것을 막고 대식구에 의해 nitric oxide(NO)가 생성되는 것을 억제한다고 한다(Csuka et al., 1999). 따라서 외상성 뇌손상 이후에는 염증성 물질들을 합성 분비함으로써 세포사를 이끄는 기전과 염증성 물질의 활성을 억제하려는 항염증성 기전이 함께 작용하는 것을 알 수 있다.

외상성 뇌손상으로 인한 이차 상해에서는 이를 회복하려는 기전으로 성장과 관련된 단백질의 발현도 나타나는데, GAP-43은 성장하고 있거나 재생되고 있는 축삭에서 발견되는 단백질로 말초신경계에서는 손상 후 재빨리 발현되지만 중추신경계에서는 세포체와 가까운 부분에 손상이 있을 경우에만 발현되어 축삭 성장과 재생 그리고 신경연접부의 가소성에 관여한다(Kato et al., 2003; Stichel and Muller, 1998). 또한, 세포골격 단백질(cytoskeletal protein)인 MAPs도 발현되어 축삭의 손상을 재구조화시키는 역할을 한다(Fawcett et al., 2001; Markus et al., 2002).

중추신경계의 외상성 손상 후 열충격 단백질 70, 72(heat shocked protein 70, 72)와 열충격 단백질 27(HSP27)의 발현은 손상된 단백질의 수복에 참여하는 세포반응의 일부로 여겨지고 있고, 세포 스트레스나 손상 시에 활성화되어 단백질 구조 형성에 관여한다(Allen and Chase,

2000).

III. 외상성 뇌손상에서의 신경 가소성

신경 가소성은 환경적인 필요와 요구에 의해 지속적으로 새로운 형태를 취할 수 있는 신경의 능력으로 일생을 거쳐 신경계가 가질 수 있는 특성이며 학습, 발달, 손상으로부터의 회복과 관련된 많은 기전에서 특히 강조되었다(Moser et al., 1994). 또한 신경가소성은 감각 입력뿐만 아니라 습관화(habituation), 학습과 기억 및 손상 후 세포 회복에 따른 중추신경계의 재조직화와 수정을 나타내는 것으로 시냅스 연결의 효율이나 강도에서의 변화를 나타내는 단기간의 변화에서부터 뉴런간의 구조화와 연결수의 변화를 나타내는 장기간의 구조 변화까지 포함하며, 외상성 뇌손상 후 운동 조절과 재학습도 이러한 신경가소성에 의해 가능하다(Ekman, 2002).

신경학적 수준에서 변화는 시냅스 후막의 민감성(hypersensitivity)의 발달, 이전의 휴지기시냅스의 보충(recruitment), 잘라진 축삭에서 다른 가지로의 측부 가지치기(sprouting)와 손상 받은 축삭으로 인해 기능을 하지 못하는 부위에 있는 시냅스로 건강한 축삭의 새로운 측부가지치기 등이 있다. 또한 신경계의 다른 부분에서 손상 받은 영역에 의해 수행되었던 기능이 대신되며, 뇌에서 대역(extra)세포가 있는 곳으로 과신경분포(hyperinnervation)함으로써 상실된 세포의 기능을 대신하는 것 등이 있다(Kaplan and Miller, 2000). 이러한 신경학적 레벨에서의 변화를 일으키기 위해서는 전술된 생화학적 측면이 선행되어야 한다(Ekman, 2002; Fawcett et al., 2001).

생화학적 가소성과 해부학적 가소성은 환경 강화와 운동, 감각 자극 및 학습에 의해 더욱 촉진될 수 있으며 이로 인해 운동행동학적인 측면에서 더 나은 기능을 나타낼 수 있다(Therese et al., 2002).

신경가소성에 의해 신경의 재조직화와 재생 회복이 일어나는 영역은 치료사가 적용한 중재 부분과 비슷하고, 환경에 영향을 받으며 학습에 의해 변화되므로 장기간의 재활은 향상된 운동 조절을 위한 해결책이며 뇌가 도전을 받는 한 지속된다고 하였다(Farrell et al., 2001; Pham et al., 2002; Pham et al., 1999; Umplred, 1994).

III. 결론

이상으로 외상성 뇌손상의 손상 기전과 신경가소성에 대해 알아보았다. 외부의 타격에 의해 일어난 뇌손상은 손상을 악화시키려는 기전만이 작동하는 것이 아니라 이를 보호하려는 기전도 손상과 동시에 작동되었다. 즉, 흥분 독성, 염증성 반응, 산소 유리기 생성(free radical formation), 예정세포사(apoptosis)는 세포사(cell death)를 유도하는 일련의 기전이었으며 내인성 신경 보호 물질인 신경 영양성 인자 합성, 열충격 단백질 합성, 항염증성 사이토카인(cytokines)의 합성 및 항산화물질(antioxidant)의 합성은 세포 생존을 유도하는 기전으로 작동되었다. 또한 세포를 생존시키려는 기전은 적절한 치료적 중재에 의해 더욱 가속화 될 수 있으므로 최대한 빠른 시기에 물리치료 적용의 중요성이 강조된다.

Abrous, D.N. et al. (1999). Effects of mild traumatic brain injury on immunoreactivity for the inducible transcription factors c-Fos, c-Jun, JunB, and Krox-24 in cerebral

- regions associated with conditioned fear responding, *Brain Research*, 826(2), 181-192.
- Allen, G.V., Gerami, D. & Esser, M.J.(2000). Conditioning effects of repetitive mild neurotrauma on motor function in an animal model of focal brain injury, *Neuroscience*, 99(1), 26 July, 93-105.
- Arroyos-Juradoyos-Jurado, E. et al. (2000). Traumatic Brain Injury in School-Age Children Academic and Social Outcome, *Journal of School Psychology*, 38(6), 571-587.
- Bakaya, M.K.(1997). The biphasic opening of the blood brain barrier in the cortex and hippocampus after traumatic brain injury in rats, *Neuroscience Letters*, 226(1), 33-36.
- Banik, N.L. et al.(1997). Increased calpain content and progressive degradation of neurofilament protein in spinal cord injury, *Brain Research*, 752(1-2), 301-306.
- Bigler, E.D.(2001). The lesion(s) in traumatic brain injury: implications for clinical neuropsychology, *Archives of Clinical Neuropsychology*, 16(2), 95-131.
- Cartlidge, N.E.F. & Shaw D.A. (1981). *Head Injury*, London, WB Saunders.
- Connor, B. & Dragunow, M.(1998). The role of neuronal growth factors in neurodegenerative disorders of the human brain, *Brain Research Reviews*, 27(1), 1-39.
- Csuka, E. et al.(1999). IL-10 levels in cerebrospinal fluid and serum of patients with severe traumatic brain injury: relationship to IL-6, TNF-, TGF-1 and blood brain barrier function, *Journal of Neuroimmunology*, 101(2), 211-221.
- Ekman, L.(2002). Neuroscience. *Fundamentals for Rehabilitation*. 2nd.Edition. W.B. Saunders company.
- Farrell, S., Evans R. & Corbett, D.(2001). Environmental enrichment enhances recovery of function but exacerbates ischemic cell death, *Neuroscience*, 107(4), 28 November, 585-592
- Fawcett, J.W., Rosser A.E., & Dunnett, S.B. (2001). *brain damage, brain repair*. Oxford University Press.
- Finfer, S.R. & Cohen, J.(2001). Severe traumatic brain injury, *Resuscitation*, 48(1), January, 77-90
- Golding, E.M.(2002). Sequelae following traumatic brain injury: The cerebrovascular perspective, *Brain Research Reviews*, 38(3), 377-388.
- Green, P.S. & Simpkins, J.W.(2000). Neuroprotective effects of estrogens: potential mechanisms of action. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 18(4-5), 1 July, 347-358.
- Herdegen, T. & Leah, J. D.(1998). Inducible and constitutive transcription factors in the mammalian nervous system: control of gene expression by Jun, Fos and Krox, and CREB/ATF proteins, *Brain Research Reviews*, 28(3), 370-490.
- Jannett, B. & Teasdale, G.(1981). *Management of head injuries*, FA Davis

- Joyal, C. C., Strazielle, C. & Lalonde, R.(2001). Effects of dentate nucleus lesions on spatial and postural sensorimotor learning in rats, *Behavioural Brain Research*, 122(2), 1 October, 131-137.
- Kato, N., Nemoto, K., Arino, H. & Fujikawa, K.(2003). Influence of peripheral inflammation on growth-associated phosphoprotein (GAP-43) expression in dorsal root ganglia and on nerve recovery after crush injury, *Neuroscience Research*, 45(3), March, 297-303.
- Kellry, J.P.(1999). Traumatic brain injury and concussion in sports. *JAMA*. 282(10), 989-991.
- Kimura, J. et al.(1996). Immunohistochemical localization of brain-derived neurotrophic factor in adult rat brain, *Neuroscience*, 74(4), 24 September, 1209-1226.
- Leker, R.R. & Shohami, E(2002). Cerebral ischemia and trauma ;different etiologies yet similar mechanisms: neuroprotective opportunities, *Brain Research Reviews*, 39(1), 55-73.
- Legutko, B., Li X. & Skolnick P.(2001). Regulation of BDNF expression in primary neuron culture by LY392098, a novel AMPA receptor potentiator, *Neuropharmacology*, 40(8), June, 1019-1027.
- Markus, A., Patel, T.D. & Snider, W.D.(2002). Neurotrophic factors and axonal growth, *Current Opinion in Neurobiology*, 12(5), 1 October, 523-531.
- Morrison III, B.J., Eberwine, H., Meaney D.F & McIntosh, T. K.(2000). Traumatic injury induces differential expression of cell death genes in organotypic brain slice cultures determined by complementary DNA array hybridization, *Neuroscience*, 96(1), January,131-139.
- Moser, M.B., Trommald, M. & Andersen, P.(1994). An increase in dendritic spine density on hippocampal CA1 pyramidal cells following spatial learning in adult rats suggests the formation of new synapses, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91(26), 12673-12675.
- NIH. Consensus development panel on rehabilitation of persons with traumatic brain injury(1999). Rehabilitation of person with traumatic brain injury, *JAMA*, 282(10), 974-983.
- O'Sullivan, S. B., & Schmitz, T.J. (1994). *Physical Rehabilitation. Assessment and Treatment*, FA DAVIS Company.
- Pham, T.M., Winblad, B., Granholm A. & Mohammed A.H.(2002). Environmental influences on brain neurotrophins in rats, *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 73(1), August, 167-175.
- Pham, T.M.(1999). 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.
- Rosenthal, M., Griffith, E.R., Kreutzer, J.S., & Rentland, B. (1999). *Rehabilitation of the adult and child with traumatic brain injury*. 3rd ed. F.A.Davis Company. Philadelphia.

- Schmidt-Kastner, R., Wetmore, C. & Olson, L.(1996). Comparative study of brain-derived neurotrophic factor messenger RNA and protein at the cellular level suggests multiple roles in hippocampus, stratum and cortex. *Neuroscience*, 74, 161-183.
- Shuaeib, F.M.(2002). Motorcycle helmet: Part I. Biomechanics and computational issues, *Journal of Materials Processing Technology*, 123(3), 10 May, 406-421.
- Stahel, P.F.(1998). The role of the complement system in traumatic brain injury, *Brain Research Reviews*, 27(3), 243-256.
- Stichel, C.C. & Muller, H. W.(1998). Experimental strategies to promote axonal regeneration after traumatic central nervous system injury, *Progress in Neurobiology*, 56(2), October, 119-148.
- Tesche, C. D. & Karhu, J. (1997). Somatosensory evoked magnetic fields arising from sources in the human cerebellum, *Brain Research*, 744(1), 2. January, 23-31.
- Umplred, D.A(1995). *Neurological Rehabilitation*. 3rd, Mosby-Yeat Book, Inc.
- Walton M. R. & Dragunowls, M.(2000). CREB a key to neuronal survival?, *Trends in Neurosciences*, 23(2), 1 February, 48-53.