

## 뇌 피질 충격 기구를 이용한 뇌 외상 동물모델 제작

아주대학교 의과대학 신경외과학교실, 신경재생 줄기세포 연구소

김화정 · 김세혁 · 안영환

### Animal Model of Traumatic Brain Injury Induced by Controlled Cortical Impact Device

Hwa-Jung Kim, Se-Hyuk Kim, MD, PhD and Young-Hwan Ahn, MD, PhD

Department of Neurosurgery, Institute for Neuroregeneration and Stem Cell Research, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

**Objective:** The goal of this study is to evaluate the structural and behavioral changes according to different impact velocities and different deformation depths in the rat controlled cortical impact (CCI) model. **Methods:** Male Sprague-Dawley rats (250–300 g) were anesthetized and traumatic brain injury (TBI) was induced by impacting the cerebral cortex using a pneumatic CCI device at the different velocities and injury depths. One day after TBI, the neurological function was assessed and then the injured area of cerebral cortex and hippocampus was measured. **Results:** With a 3.2 or 3.9 m/s of impact velocity, there was a significant decrease in rotarod motor score at 2.5 mm of deformation depth compared to 1.5 mm, and the injured area of cortex was increased significantly at 2.0 or 2.5 mm of depths compared to 1.5 mm. The injured area of hippocampus was significantly increased at 2.5 mm of depth with a 3.2 m/s of velocity and 2.0 or 2.5 mm of depths with a 3.9 m/s of velocity, compared to the other deformation depths. For the same deformation depth, only the injured area of hippocampus was significantly different between each velocity with a 2.0 mm of depth. **Conclusion:** This study presented the neurological and morphological changes according to the various deformation parameters in the rat CCI model. We expect that our results will provide a guideline in determining those parameters for reproducible gradation of rat CCI injury. (J Kor Neurotraumatol Soc 2007;3:91-98)

**KEY WORDS:** Animal model · Traumatic brain injury · Controlled cortical impact · Injury severity.

## 서론

인간의 뇌 외상은 일단 사고가 발생하게 되면 이차적인 뇌 손상을 유도하여 뇌 세포의 영구적인 기능 소실을 초래할 수 있으나, 손상된 뇌 기능 자체를 회복시킬 수 있는 뚜렷한 치료법은 현재까지 개발되고 있지 않다. 효과적인 뇌 외상 치료제 개발을 위해서는 외상 후 발생되

는 병리학적 소견과 기능적 변화를 인간의 경우와 유사하게 반복적으로 재현할 수 있는 실험모델 제작이 필수적이다. 그동안 알려진 실험동물에서의 여러 가지 뇌 외상 모델 중 유체충격(fluid percussion) 모델의 경우 외상 기전 자체는 인간의 두부 외상 기전과 흡사하다. 하지만, 손상을 유발한 변수(parameter)의 정도를 정확히 측정하기 위한 역학적인 분석이 어렵다는 단점 때문에 재현성이 중요한 실험모델로서는 한계가 있고, 심한 손상을 유발시킬 경우에는 주로 뇌간 부위에 손상을 유발하는 것으로 알려져 있다.<sup>12)</sup> 유체충격 모델에 비하여 뇌 피질 충격기구(controlled cortical impact device)를 이용한 실험모델은 뇌 손상을 유발하는 변수를 조절하여 손상 정도를 제어하는 것이 비교적 용이하면서, 뇌 외상 유발 후 발생하는 병태생리학적 기전이 실제 뇌 외상 환자에서와 유사하게 진행되기 때문에 뇌 외상 연구를 위한

**Address for correspondence:** Se-Hyuk Kim, MD, PhD  
Department of Neurosurgery, Institute for Neuroregeneration and Stem Cell Research, Ajou University School of Medicine, San 5 Woncheon-dong, Yeongtong-gu, Suwon 443-749, Korea  
Tel: +82-31-219-5236, Fax: +82-31-219-5238  
E-mail: nsksh@ajou.ac.kr

본 논문의 요지는 2006년 제46차 대한신경외과 추계학술대회에서 포스터로 발표되었음.

본 연구는 보건복지부 보건 의료기술진흥사업 (과제번호: 0412-DB00-0101-0007)과 BK21 세포변형 및 재생연구 사업단의 지원에 의하여 이루어진 것임.

동물모델로써 많이 이용되고 있다.<sup>1,5,6,9,14,15)</sup> 그러나 손상 유발 변수의 정도에 따른 뇌 손상 강도에 대한 연구결과 보고를 문헌고찰상 찾아볼 수 없었다.

본 연구에서는 뇌 피질 충격 모델에서 손상 정도에 영향을 줄 수 있는 충격 속도와 변형 깊이를 달리하여 실험동물에서 뇌 외상을 유발한 후 행동지수와 병리학적인 손상 정도를 관찰하여 외상 유발 변수의 강도에 따른 기능적, 형태학적 손상 정도를 확인을 통해, 뇌 외상 동물 모델 제작에 있어 뇌 손상 정도를 달리할 수 있는 기준을 제시하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 뇌 외상 동물모델 제작

생후 8~10주의 수컷 Sprague-Dawley 백서 (250~300 g)를 뇌 외상 생성 3일 전부터 rotarod treadmill (Ugo Basile, Italy)을 이용하여 훈련시켰다.<sup>18)</sup> 뇌 외상 생성 당일 실험동물을 isoflurane을 이용하여 흡입마취시킨 후 두부를 동물실험용 뇌 정위 기구에 고정시키고,

우측 반구의 lambda와 bregma 중간 부위, 정중선에서 5 mm 외측을 중심으로 하여 직경 8 mm 크기의 두개골 절제술을 시행하여 경막을 노출시켰다. 경막을 보존하면서 압축 공기를 사용하는 뇌 피질 충격기구 (Amscinece, USA)를 이용하여 충격 속도와 변형 깊이를 달리하여 뇌 외상을 생성하였다.

### 신경행동지수 측정

뇌 외상 24시간 후 rotarod motor test와 modified neurological severity score (mNSS) (Table 1)<sup>11,13)</sup>를 이용하여 실험동물의 신경학적 행동지수를 측정하였다. Rotarod test는 0 rpm에서 시작하여 30초마다 5 rpm씩 속도를 증가시켜 30 rpm까지 속도를 높인 후 최장 5분 동안 측정하였다. 외상 전 3일간의 훈련을 통해 5분간 rotarod test를 통과한 실험동물만을 사용하여 외상을 유발하였으며, 외상 후 rotarod motor scores는 외상 전에 대한 백분율로 측정하였다. 또 다른 행동지수인 mNSS의 경우 운동능력, 감각기능, 평형 유지력, 반사기능 등을 종합적으로 평가하여 점수화하였다.

**TABLE 1.** Modified neurological severity scores (mNSS)<sup>11,13)</sup>

Motor tests	Points
Raising the rat by the tail 1=Flexion of forelimb 1=Flexion of hindlimb 1=Head moved >10° to the vertical axis within 30s	3
Walking on the floor (normal=0; maximum=3) 0=Normal walk 1=Inability to walk straight 2=Circling toward the paretic side 3=Fall down to the paretic side	3
Sensory tests 1=Placing test (visual and tactile test) 1=Proprioceptive test (deep sensation, pushing the paw against the table edge to stimulate limb muscles)	2
Beam balance tests (normal=0; maximum=6) 0=Balances with steady posture 1=Grasps side of beam 2=Hugs the beam and one limb falls down from the beam 3=Two limbs fall down from the beam or spins on the beam (>60 s) 4=Attempts to balance on the beam but falls off (>40 s) 5=Attempts to balance on the beam but falls off (>20 s) 6=Falls off: no attempt to balance or hang on to the beam (<20 s)	6
Reflexes absence and abnormal movements 1=Pinna reflex (a head shake when touching the auditory meatus) 1=Corneal reflex (an eye blink when lightly touching the cornea with cotton) 1=Startle reflex (a motor response to a brief noise from snapping a clipboard paper) 1=Seizures, myoclonus, myodystony	4
Maximum points	18

One point is awarded for the inability to perform the tasks or for the lack of a tested reflex. 13~18=severe injury; 7~12=moderate injury; 1~6=mild injury

## 예비실험

본 실험에서 사용할 뇌 피질 충격기구 (Amscience, USA)의 압축 공기압력에 따른 충격 속도를 확인하고, 각각의 압축 공기압에 따른 뇌 외상 후 행동지수의 변화 양상을 알아보고자 하였다. 예비 실험군에 두개골 절제술만 가한 군, 압축 공기압 50 psi와 2 mm의 변형 깊이로 뇌 손상을 가한 군, 압축 공기압 80 psi와 2 mm의 변형 깊이로 뇌 손상을 가한 군의 3군으로 하여 각 실험군당 4마리에서 뇌 손상을 유발한 후 1주일 간격으로 4주간 rotarod motor score와 mNSS를 측정하였다.

각각의 공기압에 대한 충격 속도는 linear variable differential transformer를 이용하여 아날로그 신호를 디지털 신호로 변화시킨 후 Labscribe Data Acquisition Software (CB science, USA)로 계산하였다. 충격 속도는 프로그램상의 Impact Rod Position Waveform에 따른 시간 변위값 ( $\Delta t$ )을 입력하여 다음 공식에 의하여 계산하였다. 피스톤의 이동거리는 5 cm로 고정하였다.

$$\begin{aligned} * \text{Average Speed} &= (\text{full displacement} \times 0.8) / \Delta t \text{ (sec)} \\ \Delta t &: 10\% \text{ to } 90\% \text{ of the full amplitude} \\ \text{full displacement} &= 5 \text{ cm} \end{aligned}$$

## 예비실험 동물의 광학현미경 관찰

50 psi와 80 psi의 충격 속도와 2.0 mm의 변형 깊이로 뇌 손상을 가한 예비실험 동물모델의 병리학적인 뇌 손상 정도를 확인하기 위하여 각각 3마리의 실험동물을 뇌 외상 후 1일째 희생시켰다. 심장을 통해 생리식염수를 관류하여 혈액을 제거한 후, 4% paraformaldehyde로 조직 내 단백질을 고정하고, 동결절편하여 cresyl violet 염색을 하였다.

## 충격 속도와 변형 깊이를 달리한 본 실험

예비실험을 통해 확인한 각각의 충격 속도  $3.2 \pm 0.1$  m/s (압축 공기압 50 psi)와  $3.9 \pm 0.1$  m/s (압축 공기압 80 psi)에서 변형 깊이를 1.5 mm, 2.0 mm, 2.5 mm로 달리하여 각 실험군당 7마리씩, 총 6개 실험군 42마리의 실험동물에서 뇌 손상을 유발하였다. 뇌 외상 24시간 후에 rotarod motor test와 mNSS 측정을 통하여 실험동물의 신경학적 행동지수를 확인하고 실험동물을 isoflurane을 이용하여 흡입마취시켜 희생시킨 후 전뇌를 적출하였다. 적출한 전뇌를 생리식염수로 2분간 세척한 후 rat brain matrix를 이용하여 2 mm 두께로 절편하였다. 이후 각각의 절편을 6 well dish에 넣고, 30분간 1% 2,3,5-triphenyl tetrazolium chloride (TTC) monohydrate

(Sigma Chemicals, USA) 용액으로 염색을 한 후,<sup>20)</sup> 4% paraformaldehyde 용액에 넣어 후고정하고 형태학적 관찰을 하였다.

## 뇌 손상 면적 측정

Image J [freeware from the National Institutes of Health (<http://rsb.info.nih.gov/ij/>)]<sup>8)</sup> 프로그램을 이용하여, 충격 속도와 변형 깊이에 따라 외상을 가한 대뇌 반구에서 피질과 해마부위의 손상 면적을 각각 측정하였다. 측정방법은 외상이 가해진 동측 반구에서 손상 후 보존된 해마부위와 보존된 뇌 피질의 면적을 측정하여 외상이 가해지지 않은 반대측 반구의 해당부위에 대한 백분율을 계산한 후 100%에서 뺀 수치를 손상면적으로 하였다.

손상 면적 =  $100 - (\text{손상 동측 부위의 보존된 면적} / \text{손상 반대측 해당 부위의 면적} \times 100)$

## 결 과

### 예비 실험 결과

#### 압축 공기압에 따른 충격속도

Labscribe Data Acquisition Software를 이용하여 각각의 압축 공기압에서 충격 속도를 측정한 결과 50 psi에서는 평균  $3.2 \pm 0.1$  m/s (이하 3.2 m/s), 80 psi에서는 평균  $3.9 \pm 0.1$  m/s (이하 3.9 m/s)의 충격 속도가 일정하게 측정되었다.

#### 외상 후 행동지수의 변화

3개의 실험군에서 뇌 외상 후 1, 7, 14, 21, 28일째 각각 rotarod test와 mNSS test를 통하여 신경행동지수를 측정한 결과, 3.2 m/s의 충격 속도에 비하여 3.9 m/s의 충격 속도의 경우 행동 지수가 더 나빠지는 것으로 관찰되었으나, 개체간 변이차이로 인하여 통계적으로 유의미하지는 않았다. 뇌 외상이 유발된 2군의 실험동물 모두 외상 후 1일째 신경행동지수가 가장 감소하였고, 외상 후 7일째부터 신경행동학적 기능이 회복되기 시작하여, 외상 후 28일째에는 뇌 손상 없이 두개골 절제술만 시행한 정상군과 비슷하게 신경행동지수가 개선 되는 것을 확인하였다 (Figure 1).

#### 광학현미경 소견

Cresyl violet 염색 결과 3.2 m/s의 충격 속도와 2.0 mm의 변형 깊이로 뇌 손상을 가하였을 때는 주로 뇌 피

질 부위가 손상되었다. 그러나 3.9 m/s의 충격 속도와 2.0 mm의 변형 깊이로 뇌 손상을 가하였을 때는 뇌 피질뿐 아니라 해마부위 전체와 치상회(dentate gyrus)의 문(hilus) 영역, 시상부위까지 심하게 손상됨을 알 수 있었다 (Figure 2).

#### 각각 다른 충격 속도와 변형 깊이에 따른 신경행동지수변화

##### Rotarod motor test

3.2 m/s와 3.9 m/s의 충격 속도에서 변형 깊이를 각각 1.5 mm, 2.0 mm, 2.5 mm로 변화를 주어 뇌 손상을 가하고 뇌 외상 후 1일째 행동지수를 측정한 결과, 3.2 m/s의 충격 속도에서는 외상 전에 비하여 각각 평균 52.8%, 42.2%, 32.4%의 행동지수를 나타냈으며, 3.9 m/s의 충격 속도에서는 각각 평균 41.7%, 35.2%, 22.8%의 행동지수를 나타냈다. 같은 충격 속도에서 변형 깊이에 대한 행동지수를 비교하였을 때, 두 충격 속도 모두 1.5 mm의 변형 깊이에 비하여 2.5 mm 변형 깊이에서 rotarod test의 행동지수가 유의하게 나빠졌음이 확인되었다 [ $p < 0.05$ , one-way analysis of variance (ANOVA)]. 하지

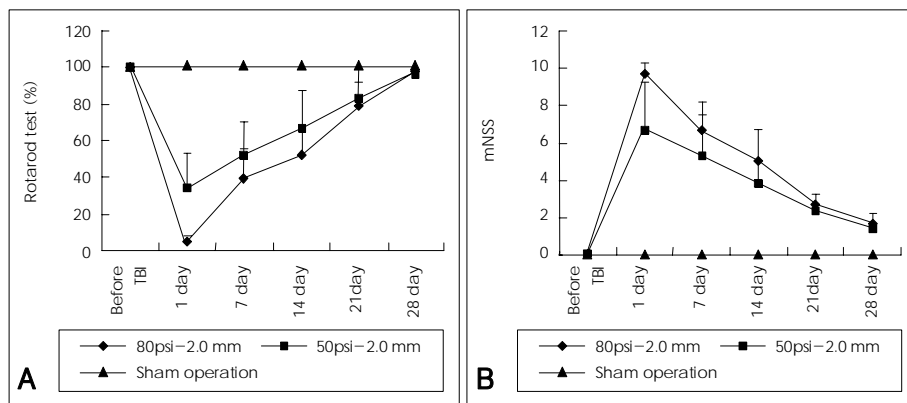
만 동일한 변형 깊이에서 충격 속도에 따른 손상 정도를 비교하였을 때는 통계상의 유의미한 차이를 확인할 수 없었다 (Figure 3).

##### Modified neurological severity score

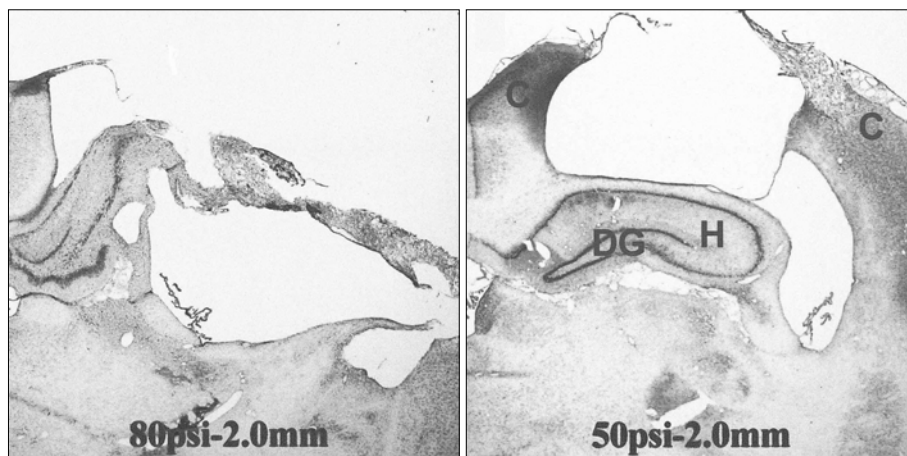
3.2 m/s와 3.9 m/s의 충격 속도에서 각각 손상을 가하는 깊이를 1.5 mm, 2.0 mm, 2.5 mm로 변화를 주어 뇌 손상을 가한 결과, 3.2 m/s의 충격 속도에서는 각각 평균 6.5점, 9.0점, 10.1점의 행동 지수를 나타냈으며, 3.9 m/s의 충격 속도에서는 각각 평균 8.2점, 9.7점, 10.1점의 행동 지수를 나타내었다. 동일한 충격 속도에서 변형 깊이에 따른 행동 지수를 비교하였을 때, 각각의 충격 속도에서 1.5 mm의 변형 깊이보다 2.5 mm의 변형 깊이에서 행동 지수가 나빠지는 것으로 보이나, 통계상의 유의미한 차이는 없었다 (Figure 3).

#### 형태학적 변화 (2,3,5-triphenyl tetrazolium chloride monohydrate 염색 결과)

실험동물에서 적출된 뇌 조직 절편을 TTC 염색한 후 Image J 프로그램을 사용하여 각각의 변수에 따른 조직

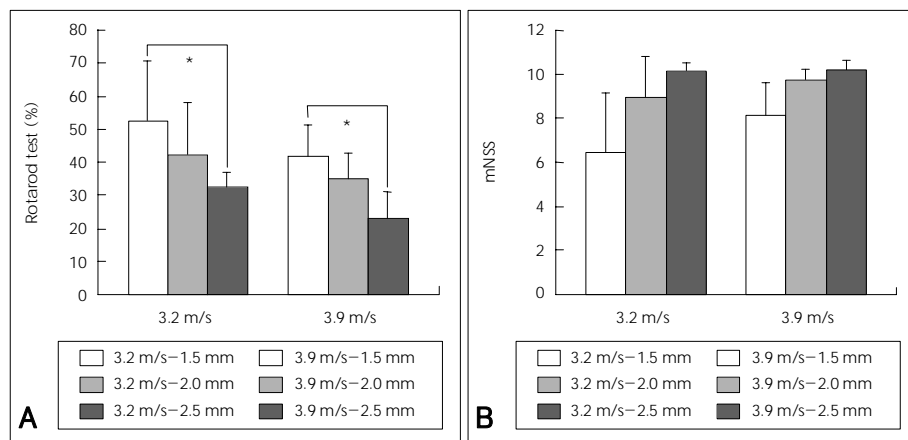


**FIGURE 1.** Neurological changes after controlled cortical impact in the rat traumatic brain injury model according to different impact pressure (velocity). A: Rotarod motor score. B: mNSS. mNSS: modified neurological severity score, TBI: traumatic brain injury.

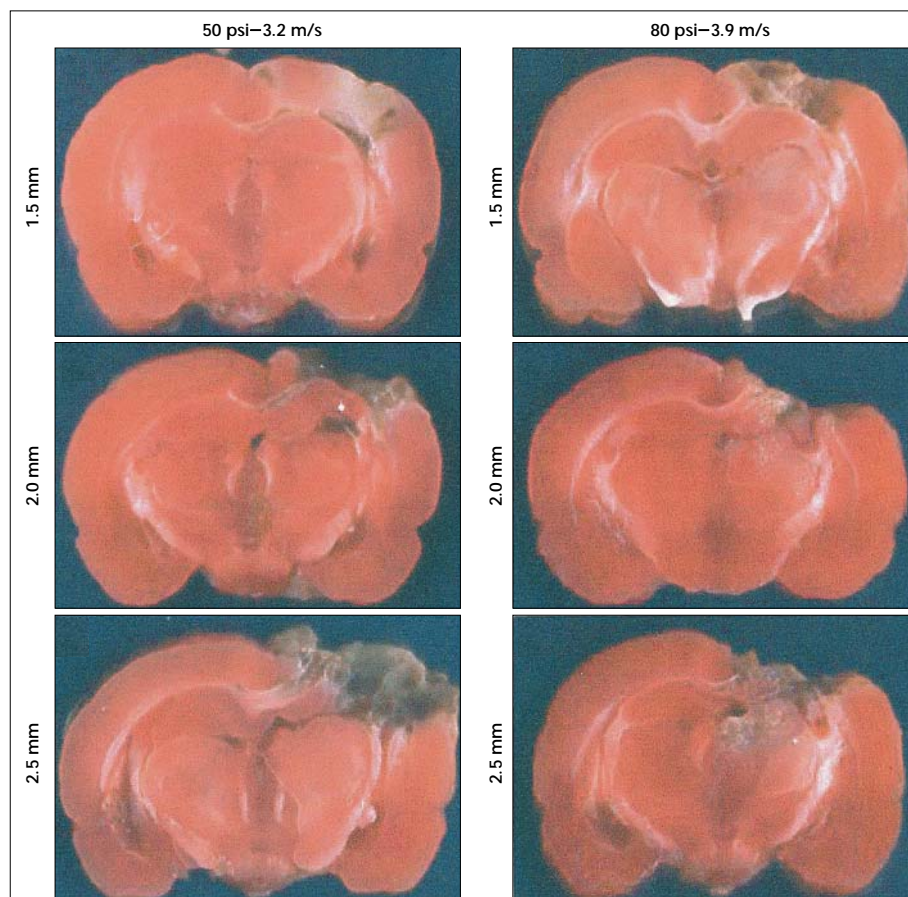


**FIGURE 2.** Pathological findings (Cresy violet stain) show the different magnitude of C, H and DG injuries according to the different cortical impact pressure (velocity)(40× magnification). C: cerebral cortex, H: hippocampus, DG: dentate gyrus.

**FIGURE 3.** Results of neuro-behavioral functional tests (A: Rotarod motor score, B: mNSS) 1 day after TBI according to the various injury parameters. \* $p < 0.05$  in one-way ANOVA Turkey and Duncan method. mNSS: modified neurological severity score, TBI: traumatic brain injury, ANOVA: analysis of variance.

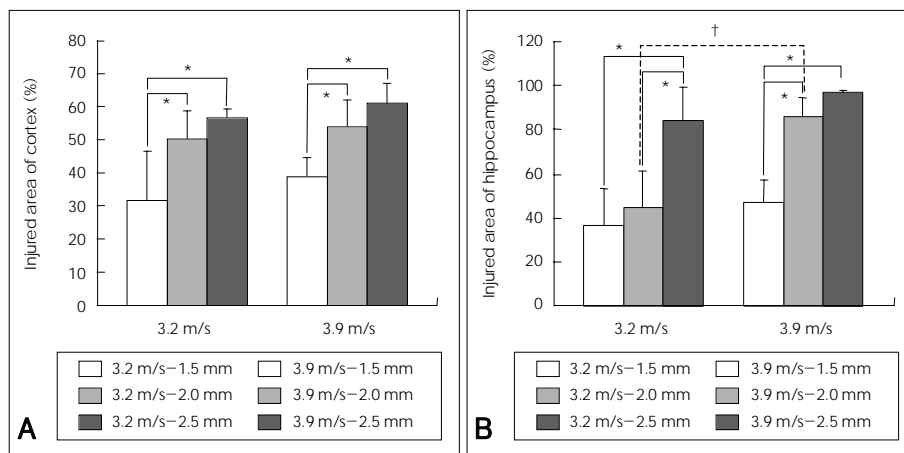


**FIGURE 4.** 2,3,5-triphenyltetrazolium chloride monohydrate (TTC) staining findings 1 day after TBI show the different magnitude of tissue injury according to the various injury parameters (coronal section with 2 mm thickness). TBI: traumatic brain injury.



의 손상 정도를 뇌 피질과 해마부위에서 각각 측정하였다 (Figure 4). 뇌 피질의 경우, 3.2 m/s의 손상 속도로 1.5 mm, 2.0 mm, 2.5 mm 변형 깊이의 뇌 손상을 가하였을 때 각각 평균 31.5 %, 50.3 %, 56.7 %의 손상을 보였으며, 3.9 m/s의 손상 속도에서는 각각 평균 38.9%, 54.0%, 61.2%의 손상을 보였다 (Figure 5). 동일한 손상 속도에서 변형 깊이에 대한 뇌 피질의 손상면적을 비교하였을 때, 3.2 m/s, 3.9 m/s의 손상 속도 모두에서 1.5 mm

의 변형 깊이에 비하여 2.0 mm과 2.5 mm의 변형 깊이에서 손상 면적이 유의미하게 증가하였음을 확인하였다. 해마의 경우, 3.2 m/s의 손상 속도에서 각각 평균 36.7%, 44.1%, 83.9% 손상을 보였으며, 3.9 m/s의 손상 속도에서는 각각 평균 47.0%, 85.9%, 96.7%의 손상을 보였다. 동일한 손상 속도에서 변형 깊이에 대한 해마의 손상 면적을 비교하였을 때, 3.2 m/s의 손상 속도에서는 2.5 mm의 변형 깊이로 뇌 손상을 주었을 때만 다른 변형 깊



**FIGURE 5.** The ratio of injured volume of ipsilateral cortex and hippocampus compared to contralateral structures at various injury parameters. The volume was measured using Image J freeware from the National Institutes of Health (<http://rsb.info.nih.gov/ij/>).<sup>8)</sup> A: Cerebral cortex. B: Hippocampus. \* $p < 0.05$  between different deformation depths with the same impact velocity in one-way ANOVA Turkey and Duncan method, † $p < 0.05$  between different impact velocity with the same deformation depth in an independent samples t-test. ANOVA: analysis of variance.

이의 실험군에 비해 손상 면적이 유의미하게 증가하였으며, 3.9 m/s의 손상 속도에서는 2.0 mm 혹은 2.5 mm의 변형 깊이로 뇌손상을 가하였을 때 1.5 mm의 경우에 비해 손상 면적이 유의미하게 증가됨을 확인할 수 있었다 ( $p < 0.05$ , one-way ANOVA).

동일한 변형 깊이에서 3.2 m/s와 3.9 m/s의 손상 속도에 대한 해마의 손상 면적을 비교하였을 때, 2 mm 변형 깊이에서 각각 평균 44.1%와 85.9%가 손상되어 3.2 m/s의 충격 속도에 비하여 3.9 m/s의 충격 속도에서 손상 면적이 유의미하게 증가하였음을 확인할 수 있었으나 ( $p < 0.05$ , independent samples t-test), 뇌 피질의 경우엔 이와 같은 유의미한 차이를 확인할 수 없었다.

## 고 찰

뇌 외상은 여러 가지 역학적인 요소에 의해 일차적인 세포 손상이 발생하면 뇌 혈류의 변화, 국소적 혹은 전신적인 염증반응, 산소 운반능력과 세포 대사의 변화 같은 다양한 이차적인 반응이 일어나는 병태생리를 가지고 있다.<sup>17)</sup> 이러한 복잡한 병태생리 때문에 파킨슨씨 병, 뇌 경색과 같은 다른 뇌 질환과 달리 인간의 뇌 외상과 기전이 유사한 재현성 있는 동물 모델이 확립되어 있지 않아 뇌 외상에 대한 깊이 있는 실험적 연구를 수행하는 데 어려움이 있다.<sup>7)</sup> 알려진 여러 뇌 외상 동물 모델 중 뇌 피질 충격 손상 (controlled cortical impact: CCI) 모델은 뇌 손상을 유발하는 변수를 측정하여 조절할 수 있다는 장점 때문에 실험적 연구에 가장 많이 사용되고 있으나, 저자들이 문헌 고찰을 해본 결과 뇌 손상을 유발하는

변수들에 따른 뇌 손상 정도에 대한 보고는 찾아볼 수 없었다. 본 연구에서는 뇌 피질 충격 외상 모델에서 손상을 유발하는 여러 가지 변수들에 따른 실험동물의 재현성 있는 기능적, 형태학적 손상의 정도를 제시하였다는 점에서 의의를 찾을 수 있을 것이다.

뇌 피질 충격 모델에서 뇌 손상을 결정하는 가장 중요한 요소는 충격 속도와 변형 깊이라고 보고된 바 있다.<sup>2,3)</sup> 문헌고찰상 대부분 3 m/s 혹은 4 m/s의 충격 속도와 2.0 mm의 변형 깊이를 사용하여 동물모델을 만들었기 때문에, 본 연구에서는 예비실험으로  $3.2 \pm 0.1$  m/s의 충격 속도가 산출되는 공기압인 50 psi와  $3.9 \pm 0.1$  m/s의 충격 속도가 산출되는 공기압인 80 psi의 충격 속도에서 2 mm의 변형 깊이로 각각 뇌 손상을 유발한 뒤, 외상 후 1일째부터 일주일 간격으로 4주째까지 rotarod motor score를 측정함으로써 손상 속도에 따른 손상 정도를 측정하였다. 두 충격 속도에 대한 운동지수를 비교해 본 결과 개체간 변이 때문에 통계상 유의미하지는 않았으나 외상 후 1일째 높은 충격 속도에서 낮은 충격 속도에 비해 rotarod motor score가 감소하였다. 또한 cresyl violet 염색을 통한 형태학적 관찰 결과 압축공기압 50 psi에서의 충격 속도에 비해 80 psi에서의 충격 속도로 뇌 손상을 유발할 경우 뇌 피질뿐만 아니라 해마부위의 치상회까지 손상되는 것을 알 수 있었다. Smith 등<sup>21)</sup>도 뇌 피질 충격 손상 후 해마부위의 CA3 영역과 치상회의 문 영역의 세포에 손상이 가해진다고 보고한 바 있어, 저자들은 3.2 m/s와 3.9 m/s의 충격 속도에서 각각 변형 깊이를 달리하여 뇌 손상을 유발한 후 운동, 행동지수를 관찰하고 뇌 피질과 해마부위의 손상 면적을 측정하여 비교하였다.

본 연구 결과를 정리해 보면 3.2 m/s와 3.9 m/s의 충격 속도에서 모두 rotarod motor score와 mNSS가 1.5 mm 변형 깊이와 2.5 mm 변형 깊이에서만 유의한 차이를 보였다. 뇌 피질 손상 면적은 3.2 m/s와 3.9 m/s의 충격 속도에서 모두 1.5 mm 변형 깊이에 비해 2.0 mm, 2.5 mm 변형 깊이에서 유의한 차이를 보였다. 따라서 뇌 외상 실험동물에서 뇌 피질 손상의 정도를 달리하면서 운동, 행동지수의 변화에 대한 연구를 하고자 할 경우, 3.2 m/s (50 psi) 혹은 3.9 m/s (80 psi)의 충격 속도에서는 적어도 변형 깊이의 차이를 1 mm 이상으로 하여야만 뇌 외상의 등급을 나눌 수 있을 것으로 생각된다.

해마의 경우는 3.2 m/s의 손상 속도에서는 2.5 mm의 변형 깊이에서만 다른 변형 깊이에 비해 유의한 차이가 나는 50% 이상의 형태학적 손상이 관찰되었고, 3.9 m/s의 경우는 2.0 mm 이상의 변형 깊이에서 50% 이상의 형태학적 손상이 관찰되었지만 2.0 mm와 2.5 mm 변형 깊이에서의 유의한 차이는 없었다. 또한 뇌 피질 손상 면적과 달리 2.0 mm의 변형 깊이에서 손상 속도에 따른 손상 면적의 차이가 유의하였다 (3.2 m/s의 경우 평균 44.1%, 3.9 m/s의 경우 평균 85.9%). 중증 뇌 외상 환자의 경우 운동 행동뿐 아니라 기억력 감소, 판단력 저하 같은 인지 기능의 장애가 유발되는 경우가 흔하다.<sup>10,16)</sup> 실험동물에서도 해마의 손상을 동반하는 뇌 외상 후 moris water maze test와 allothetic place avoidance task 등과 같은 평가를 통해 기억력, 인지기능의 변화를 측정하는 연구 보고가 있다.<sup>4,7,19,22)</sup> Sanders 등<sup>19)</sup>은 경증의 뇌 외상 동물과 중증의 뇌 외상 동물을 대상으로 moris water maze 실험을 수행한 결과, 중증의 뇌 외상 동물이 물속의 안전한 장소인 platform을 찾는 시간이 길어지는 것을 확인하여 보고한 바 있다. 저자들은 moris water maze test와 같은 해마 손상으로 인한 기억력 손상을 측정하기 위한 관찰을 하지는 못하였지만, 본 연구결과를 종합해 볼 때 충분한 해마의 손상을 유도하기 위해서는 3.2 m/s의 충격 속도에서는 변형 깊이를 2.5 mm 이상, 3.9 m/s의 충격 속도에서 2.0 mm 이상의 변형 깊이를 선택해야 하고 해마 손상의 정도를 달리하기 위해서는 2.0 mm의 변형 깊이에서 손상 속도를 달리해야 할 것으로 생각한다.

## 결 론

본 연구를 통해 뇌 피질 충격으로 인한 뇌 외상 실험동물에서 손상 속도와 변형 깊이에 따라 해부학적 구조물의 파괴와 신경행동학적 지수의 감소 정도가 달라짐을

알 수 있었고, 손상 속도가 빠를수록, 변형 깊이가 깊을수록 뇌 손상이 심해짐을 확인하였다. 뇌 손상으로 인한 해부학적 손상과 신경행동지수의 변화의 정도를 달리하면서 뇌 손상의 등급을 나누기 위해서는 3.2 m/s (50 psi), 3.9 m/s (80 psi)의 손상 속도에서 적어도 1 mm 이상의 차이를 두고 변형 깊이를 결정해야 할 것으로 생각한다. 특히, 해마부위까지 손상을 가하는 중증 실험모델을 제작하고자 하면 2.0 mm의 변형 깊이에서 손상 속도를 달리해서 뇌 외상을 생성해야 손상 정도를 달리할 수 있을 것으로 기대된다.

**중심 단어:** 동물모델 · 뇌 외상 · 뇌 피질 충격 · 손상정도.

## REFERENCES

- 1) Chen S, Pickard JD, Harris NG. Time course of cellular pathology after controlled cortical impact injury. *Exp Neurol* 182:87-102, 2003
- 2) Choi SM, Suk JS, Kwon JT, Min BK, Kim YB, Hwang SN, et al. Development of upgraded cortical impact model (Part I: Mechanics). *J Korean Neurosurg Soc* 32:29-34, 2002
- 3) Choi SM, Suk JS, Min BK, Hwang SN, Kim YB, Kim JH. Development of upgraded cortical impact model (Part II: Functional outcome). *J Korean Neurosurg Soc* 32:458-462, 2002
- 4) Cimadevilla JM, Wesierska M, Fenton AA, Bures J. Inactivating one hippocampus impairs avoidance of a stable room-defined place during dissociation of arena cues from room cues by rotation of the arena. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:3531-3536, 2001
- 5) Dixon CE, Clifton GL, Lighthall JW, Yaghamai AA, Hayes RL. A controlled cortical impact model of traumatic brain injury in the rat. *J Neurosci Methods* 39:253-262, 1991
- 6) Dixon CE, Lyeth BG, Povlishock JT, Findling RL, Hamm RJ, Marmarou A, et al. A fluid percussion model of experimental brain injury in the rat. *J Neurosurg* 67:110-119, 1987
- 7) Fujimoto ST, Longhi L, Saatman KE, Conte V, Stocchetti N, McIntosh TK. Motor and cognitive function evaluation following experimental traumatic brain injury. *Neurosci Biobehav Rev* 28:365-378, 2004
- 8) Kirton A, Shroff M, Visvanathan T, deVeber G. Quantified corticospinal tract diffusion restriction predicts neonatal stroke outcome. *Stroke* 38:974-980, 2007
- 9) Lacza Z, Horváth E, Busija DW. Neural stem cell transplantation in cold lesion: a novel approach for the investigation of brain trauma and repair. *Brain Res Brain Res Protoc* 11:145-154, 2003
- 10) Levin HS, Eisenberg HM, Wigg NR, Kobayashi K. Memory and intellectual ability after head injury in children and adolescents. *Neurosurgery* 11:668-673, 1982
- 11) Li Y, Chen J, Chen XG, Wang L, Gautam SC, Xu YX, et al. Human marrow stromal cell therapy for stroke in rat: Neurotrophins and functional recovery. *Neurology* 59:514-523, 2002
- 12) Lighthall JW, Goshgarian HG, Pinderski CR. Characterization of axonal injury produced by controlled cortical impact. *J Neurotrauma* 7:65-76, 1990
- 13) Lu D, Li Y, Mahmood A, Wang L, Rafiq T, Chopp M. Neural and marrow-derived stromal cell sphere transplantation in a rat model of traumatic brain injury. *J Neurosurg* 97:935-940, 2002

- 14) Lu M, Chen J, Lu D, Yi L, Mahmood A, Chopp M. Global test statistics for treatment effect of stroke and traumatic brain injury in rats with administration of bone marrow stromal cells. **J Neurosci Methods** 128:183-190, 2003
- 15) Mahmood A, Lu D, Chopp M. Marrow stromal cell transplantation after traumatic brain injury promotes cellular proliferation within the brain. **Neurosurgery** 55:1185-1193, 2004
- 16) Oddy M, Humphrey M. Social recovery during the year following severe head injury. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 43:798-802, 1980
- 17) Ray SK, Dixon CE, Banik NL. Molecular mechanisms in the pathogenesis of traumatic brain injury. **Histol Histopathol** 17:1137-1152, 2002
- 18) Riess P, Zhang C, Saatman KE, Laurer HL, Longhi LG, Raghupathi R, et al. Transplantation neural stem cells survive, differentiate, and improve neurological motor function after experimental traumatic brain injury. **Neurosurgery** 51:1043-1054, 2002
- 19) Sanders MJ, Dietrich WD, Green EJ. Cognitive function following traumatic brain injury: effects of injury severity and recovery period in a parasagittal fluid-percussive injury model. **J Neurotrauma** 16:915-925, 1999
- 20) Shimamura N, Matchett G, Tsubokawa T, Ohkuma H, Zhang J. Comparison of silicon-coated nylon suture to plain nylon suture in the rat middle cerebral artery occlusion model. **J Neurosci Methods** 156:161-165, 2006
- 21) Smith DH, Soares HD, Pierce JS, Perlman KG, Saatman KE, Meaney DF, et al. A model of parasagittal controlled cortical impact in the mouse: cognitive and histopathologic effects. **J Neurotrauma** 12:169-178, 1995
- 22) Vafaei AA, Rashidy-Pour A. Reversible lesion of the rat's orbitofrontal cortex interferes with hippocampus-dependent spatial memory. **Behav Brain Res** 149:61-68, 2004