

형방지황탕이 Alzheimer's disease 모델 백서의 학습과 기억에 미치는 영향

慶熙大學校 韓醫科大學 神經精神科學教室

*高麗大學校 心理學科

조운숙, 황의완, 김현택*, 박순권*

I. 緒 論

醫學의 發達과 經濟的인 豊요로 人間의 健康 수준이 향상되고, 壽命이 연장됨에 따라 全體 人口 中에서 老人 人口가 차지하는 比率은 全 世界的으로 점차 높아지고 있는 가운데, 痴呆는 最大의 老人性 疾患일 뿐만 아니라 21世紀에 人類가 當面할 最大의 保健 問題로 등장하고 있다^{31,34,41,43,63,68,77)}

痴呆란 여러 원인 疾患에 의해 의식장애 없이 자기 유지 및 사회생활이나 직업 생활에 심한 장애를 초래할 정도로 記憶力, 思考力, 指南力, 理解力, 計算能力, 學習能力, 言語 및 判斷力 等 全體의이고 複合的인 知的 機能의 저하가 後天的으로 일어난 '기질성 뇌 증후군'을 통틀어 말하는 것이다^{31,36,59,69,70,81,83,117,118,121,131)}

1907年 Alois Alzheimer에 의해 最初로 언급된^{13,56,116,122,143,144)} Alzheimer's disease(이하 AD)는 初期에는 65歲 以前에 發病한 痴呆患者로 국한하였으나, 最近에는 65歲 以後에 發病하는 痴呆에서도 臨床的, 病理組織學的, 微細構造的 및 神經生化學的으로 유사한 소견이 점점 밝혀짐에 따라 알츠하이머형 老人性 痴呆(Senile dementia of Alzheimer type : SDAT)라 부르고 있다^{13,30,40,42,64,65,116,143,150,169)}

AD의 확진은 생검이나 부검을 통한 病理組織學的인 所見에서만 내려질 수 있으나^{13,120,144)}, 臨床的인 검사(Mini-Mental Status Examination : MMSE)^{32,44,46,49,52,}

60,61,71,137,144,152)와 방사선 검사(CT, MRI) 및 핵의학 검사(SPECT, PET) 등도 널리 사용되고 있으며^{42,116,120,143,144,150,152,154,158)}, 治療에 있어서는 아직 확실한 方法은 없지만 콜린기능향진을 위한 藥物療法 및 非藥物療法으로서의 행동지지도법 등이 활용된다^{13,40,50,121,123,150,153)}

東洋醫學에서는 明代 張介賓의 [景岳全書·雜證謨]⁹⁹⁾의 癡狂痴呆篇에 痴呆와 유사한 '痴狀'라는 病名이 最初로 언급된 以後, 清代의 陳士鏗¹⁰⁴⁾, 錢鏡湖¹⁰¹⁾ 등도 痴狀과 呆病의 病因 病機와 症候에 관하여 비교적 자세히 說明하였으나, 나이와의 聯關性이 없어 AD와 꼭 부합하는지는 확인할 수 없지만 精神病的 행동장애에 있어서는 많은 유사점이 발견된다. 또한 痴呆의 주 症狀 중의 하나가 記憶力 장애이므로, 健忘^{26,28,87,96,97,102)} 등에서도 痴呆와의 症狀的 유사성을 발견할 수 있으므로 東洋醫學에서는 痴呆를 呆病, 健忘에 근거하여 辨證施治하고 있다.

李濟馬¹⁸⁾의 東醫壽世保元에 수록된 荊防地黃湯은 少陽人의 脾受寒表寒病에서 亡陰證 身寒泄瀉에 사용된 處方으로^{3,14,18)} 百日咳, 喘息, 氣管支炎, 腎臟炎, 偏頭痛, 小便頻數 등에 포괄적으로 應用되어 왔다^{2,7,13,27)}. 慶熙醫療院 韓方病院 神經精神科 教室에서는 本 方劑에 熟地黃을 12g으로 增量하고 牧丹皮를 加味하여 역시 荊防地黃湯이라 命名²⁾하여, 臨床的으로 主로 心血管系 및 神經精神系 疾患에 多用하였는데, 痴呆클리닉 開設 以後에는 少陽人의 痴呆症 治療에도 利用하여 왔다.

荊防地黃湯에 對한 實驗的 研究로써 김³⁵⁾은 鎮痛, 抗

痙攣, 抗瀉下 등에 대한 研究를, 홍⁸⁵⁾은 항스트레스 효과에 대한 研究를, 장⁷⁶⁾은 免疫反應의 增強에 對한 研究를, 이⁷³⁾는 荊防地黃湯이 흰쥐의 Morris 水中迷路學習과 記憶에 미치는 影響에 關한 研究를 報告한 바 있다.

學習과 記憶에 關한 實驗에는 Morris water maze^{125,132-135,155,162,163,165,168,171,172)}와 radial arm maze^{126-128,130,139,146,148,151,156,157,161,166,167)} 課題가 있는데, 前者는 動物의 空間學習과 그에 對한 記憶(공간 준거 記憶)을 檢査하기 위해서 使用하는 課題이며, 後者 역시 空間 課題로 短期記憶과 長期記憶을 測定할 수 있는 課題이다.

東洋醫學에서 김 등^{37,67,82)}은 記憶과 健忘에 關한 文獻的 研究를, 이⁷²⁾는 調胃升清湯이 Alzheimer's disease 모델 白鼠의 學習과 記憶에 미치는 影響을 報告한 바 있으나 荊防地黃湯의 AD實驗에 關한 研究는 접한 바 없다.

이에 저자는 荊防地黃湯이 實際 臨床에서 痴呆治療에 應用되어 좋은 效果를 나타낸다는 점에 착안하여⁸⁴⁾, 그 效能을 實驗的으로 규명하기 위하여 人爲的으로 腦損傷을 誘發시킨 AD 모델 白鼠의 學習과 記憶에 미치는 影響을 Morris water maze와 radial arm maze과제 實驗을 施行한 바 有意한 結果를 얻었기에 報告하는 바이다.

II. 實 驗

1. 藥材 및 動物

1) 藥材

藥材는 市中에서 구입하여 정선한 것을 사용하였으며, 處方은 慶熙醫學院 漢方製劑解說集(第2集)¹⁾에 기재된 荊防地黃湯 1貼 用量에 준하고, 處方의 內容과 1貼의 用量은 다음과 같다(Table I).

Table I. Content of Hyungbangjiwhangtang

약 명	생 약 명	용 량
熱地黃	Rehmanniae Radix	12.0g
山茱萸	Corni Fructus	8.0g
白茯苓	Hoelen	8.0g

澤 瀉	Alismatis Rhizoma	8.0g
車前子	Plantaginis Rhizoma	4.0g
羌 活	Angelicae Koreanae Radix	4.0g
獨 活	Araliae Herba	4.0g
荊 芥	Nepetae Herba	4.0g
防 風	Sileris Radix	4.0g
牡丹皮	Moutan Cortex Radicis	4.0g
Total amount		60.0g

2) 動物

動物은 Sprague-Dawley 種의 體重 260g-300g의 수컷 흰쥐로서 國際 實驗 動物 위원회(International Council for Laboratory Animal Science)의 품질관리 규정에 적합하게 實驗動物을 유지하는 대한실험동물센터에서 분양 받은 SPF (specific pathogen free) 動物이었다. 분양시 動物의 週齡은 8週였고, 本 實驗室의 사육장에 입사시키면서 실내 조명을 타이머에 연결하여 낮과 밤의 주기를 各各 12時間으로 조정하였다. 밤 주기는 오전 10부터 오후 10시까지로, 낮 주기는 오후 10시부터 익일 오전 10시까지로 하였고, 흰쥐가 夜行性 動物이므로 모든 實驗은 動物들의 活動 주기에 해당하는 밤 주기에 실시하였다.

사육실의 온도는 21±2°C로 유지하였고, 시간당 20분씩 환풍기를 작동시켜 환기를 하였다. 空氣 필터가 내장된 空氣 청정기를 사용하여 사육실의 空氣를 깨끗하게 유지하였으며, 사육 상자의 깔짚은 3일에 한 번씩 갈아주었으며, 먹이와 물은 動物들이 항상 먹을 수 있도록 충분히 제공하였다.

2. 方法

1) 檢液의 調製

上記 處方에 따라 조제한 荊防地黃湯 10貼 분량인 600g을 둥근 flask에 넣고 증류수 3000ml를 가하여 환류냉각장치에서 3시간 가열, 전탕하여 전탕액을 rotary evaporator로 감압 농축한 후, 완전 건조시켜 엑기스 48g을 얻어 검액으로 사용하였다.

2) 實驗裝置

① Morris water maze

이 장치는 원형 수조와 도피대로 구성된다. 수조의 재질은 stainless steel이고 직경 155cm, 높이 60cm이다. 도피대의 높이는 42cm이고 직경이 10cm인 백색 아크릴로 만들어져 있으며, 動物이 이 도피대를 찾아서 올라가면 물 밖으로 나갈 수 있다. 수조에는 43.5cm 높이로 물을 채우고 1kg의 탈지분유(skimmed milk)를 풀어서 유백색이 되게 하여 도피대가 보이지 않게 만들었다(Fig. 1).

實驗을 시작하기 전에 수조 속에 가열 히터를 장치하여 물의 온도를 $22 \pm 2^\circ\text{C}$ 가 되게 하였고, 實驗 도중에도 수온을 측정하여 온도를 일정하게 유지시켰다. 수조 위 천정에는 광각 camera를 설치하고 전 實驗 과정을 비디오 촬영하여 행동 분석에 사용하였다.

이 과제에서는 動物이 實驗裝置 주변의 단서들을 사용하여 도피대를 찾아가기 때문에 實驗 도중에 주변의 환경단서가 바뀌면 動物이 學習을 하기 어려워진다. 따라서 수중 미로 주변의 비디오 카메라, 실험대, 그리고 실험대 위의 수온 조절 장치 등의 공간 단서들을 일정하게 유지시켰으며, 實驗 기간동안 實驗者의 위치 또한 동일하게 하였다.

② Radial arm maze

이 장치의 재질은 투명한 아크릴이고, 중앙의 출발 영역(central platform)과 이곳에서 45도 각도(방사형)로 뻗어 나온 8개의 주로(arm)로 구성되어 있다.

중앙 출발 영역은 직경 38cm인 원에 내접하는 정팔각형 상자로 높이는 30cm이다. 주로는 출발 상자의 각면에 뚫린 9×9cm 크기의 통로와 연결되어 있으며, 길이는 70cm이고 두께가 있어서 動物이 바깥으로 나가지 못한다. 주로의 끝에는 보상으로 제공하는 먹이나 물을 담을 수 있는 5×5×2cm 크기의 용기(음식 접시)가 설치되어 있다. 각 주로의 출발 지점으로부터 15cm 되는 지점과 주로의 끝에서 8cm되는 지점에 각각 광전탐지기(photoelectric sensor)를 부착하여 動物의 주로 출입 행동을 탐지하도록 만들었다(Fig. 2). 그리고 추후의 행동 분석을 위해서 천장에 CC camera를 설치하여 전 實驗 과정을 비디오로 촬영하였다.

주로에 장치된 광전탐지기에 動物의 움직임이 감지되면 이 신호가 컴퓨터 인터페이스를 거쳐 디지털 값으

로 변환되어 컴퓨터의 I/O port로 입력된다. 컴퓨터에서는 이 신호를 기초로 하여 피험동물이 각 주로를 방문한 횟수와 오류 여부가 계산되고, 그 값이 저장된다. 이를 위한 컴퓨터 프로그램은 turbo pascal 언어로 작성하였다.

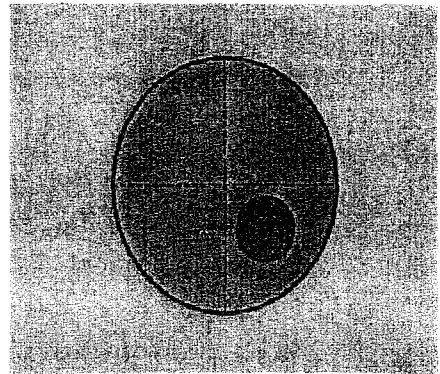


Fig. 1. A picture and a plane figure of Morris water maze.

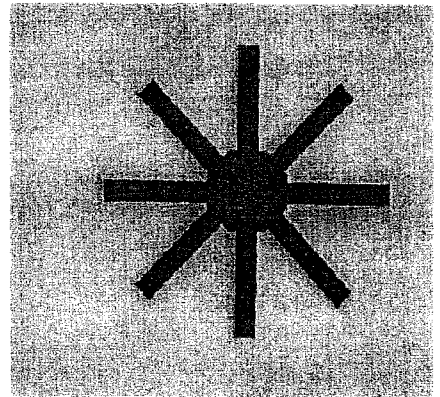


Fig. 2. A picture and a plane figure of radial arm maze.

3) 實驗節次

① 施術

콜린성 신경핵인 nucleus basalis of Meynert(nbM)를 손상시키기 위해서 입체정위 시술 장치(stereotaxic apparatus)와 뇌손상 장치(lesion maker)를 사용하였다. 입체정위 시술 장치는 쥐의 뇌를 일정한 위치에 고정시키고 研究者가 원하는 뇌 부위에 정확하게 접근하여

적절한 시술 절차를 가능하게 하는 장치이고, 뇌손상 장치는 손상시키고자 하는 뇌부위에 삽입된 전극을 통해 전류를 흘림으로써 뇌조직을 국소적으로 손상시키는 기구이다.

本 實驗室的 사육실에서 1주일간 적응시킨 다음 쥐의 뇌를 손상시키는 시술을 실시하였다. 시술 전 24시간동안 먹이와 물을 박탈하고 체중을 측정하여 적정량의 nembutal (40mg/kg)을 복강 주사하여 動物을 마취시킨다. 마취제를 투여하기 30분전 아트로핀을 주사하여(0.1ml, IP) 마취로 인해 생길 수 있는 호흡곤란을 방지하였다. 핀셋으로 꼬리를 꼬집어보아 마취가 충분히 된 것으로 확인되면 시술할 부위의 머리털을 깨끗이 제거하고 시술 장치에 쥐를 고정시킨다. 두피를 정중선을 따라 절개하고 Paxinos와 Watson(1986)의 뇌해부도를 참조하여 시술의 기준점이 되는 브레그마(bregma)를 찾아 기준 좌표를 설정한 다음 nbM의 위치를 계산하여 치과용 드릴을 이용하여 두개골에 구멍을 뚫는데, nbM의 좌표는 기준점인 브레그마로부터 posterior(후방) 1.4mm, lateral(각 측방) ± 2.5 mm, ventral(직하방) 7.1mm이다.

이 구멍을 통해 전극을 원하는 부위에 내리고(손상시킬 부위:+전극, 직장:-전극), 뇌손상 장치를 사용하여 1mA의 직류 전류를 15초간 흘려 쥐의 뇌조직을 손상시켰다. 손상이 끝나면 전극을 제거하고 절개된 두피를 봉합하여 마취에서 깨어날 때까지 따뜻한 곳에 두어 회복을 도왔다. 이 때 시술 부위의 감염을 방지하기 위해 소량의 가나마이신을 근육 주사하였다. 모의 시술(sham) 집단의 경우에는 전극을 nbM 위 1mm까지만 내리고 전류는 흘리지 않았다.

② 檢液의 投與

시술 후 1주일이 경과하면서부터 검액을 투여하였다.

動物을 3개 군으로 나누어, 모의 시술한 白鼠에 동일 용량의 부형제만을 투여한 sham군, AD를 유발시킨 白鼠에 동일 용량의 부형제를 투여한 control군, AD를 유발시킨 白鼠에 검액을 투여한 sample군으로 나누고, 藥物은 경구 투여용 주사바늘(intubation needle)을 이용하여 직접 위(stomach)로 투여하였다. 투여 용량은 성인 1일 복용량 비율의 5배가 되게 하여 매일 1회 투여

하였다. 경구투여가 動物에게 스트레스를 줄 수 있기 때문에 藥物은 1주일내 5회 투여하고 2일은 쉬며, 전체 투여 횟수가 40회가 되도록 8주간 투여하였다. 경구투여를 할 때 藥物이 폐로 들어가면 動物이 생명을 잃거나 實驗에 사용할 수 없을 정도로 건강 상태가 악화되기 때문에 충분한 경험을 가진 숙련된 實驗者가 藥物을 투여하였다.

4) 學習 및 記憶 實驗

① Morris water maze의 學習과 記憶檢査

動物의 공간 學習과 그에 대한 記憶을 검사하기 위해서 사용하는 과제이며, 주로 유기체가 주변에 있는 여러 단서들을 사용하고 記憶하는 능력, 즉 공간준거記憶(spatial reference memory)을 측정하는 것이다. 이 記憶은 인간의 경우 외부에서 일어나는 사실들에 대한 정보를 습득하고 記憶하는 능력에 해당한다.

물이 채워진 수조의 중심을 지나면서 직교하는 가상적인 선을 그어 수조의 평면을 4등분하였다. 이렇게 나누어진 4개의 사분면 가운데 어느 한 곳에 도피대를 설치하였다. 도피대는 사분면의 중앙 지점에서 수면보다 1.5cm 아래에 있으며, 물은 불투명하게 만들었기 때문에 쥐가 수영을 할 때 직접 도피대를 보고 찾아갈 수는 없다. 대신 動物들은 수조 주변에 있는 여러 가지 외부 환경 단서를 이용하여 도피대를 찾아가야 한다. 따라서 實驗이 진행되는 동안 수조 주변에 있는 모든 대상들, 즉 기구, 모니터, 벽의 부착물 등을 동일한 위치에 있도록 하였고, 實驗者도 항상 동일한 위치에서 實驗을 실시하였다. 學習에 들어가기 30분전에 動物을 행동 관찰실로 옮겨 환경에 적응시켜 급박한 이동에 따르는 쥐의 제반 변화를 방지하였다.

實驗은 2단계로 이루어진다. 하나는 미로에서 도피대를 찾아가는 學習단계(5일간)이고, 다른 하나는 6일째 실시하는 記憶 검사이다. 각 實驗은 實驗者가 動物을 수조에 넣는 것으로 시작된다. 이 때 實驗者는 쥐가 수조벽을 바라보도록 하여 놓는다. 動物을 수조에 넣을 때 출발 지점은 각 사분면의 중앙 벽이고, 출발시키는 사분면은 정해진 순서 없이 무선적으로 선택하고, 學習 기간동안 도피대의 위치는 변경시키지 않았다. 각 動物은 각 사분면에서 한 번씩 출발하여 도피대를 찾아가

때까지 자유롭게 수중에서 수영을 한다. 따라서 각 동물은 매일 4시행의 학습을 하게 된다. 동물을 출발 지점에 놓는 순간부터 도피대를 찾아 올라갈 때까지 소요되는 시간을 측정하여 학습成績(지표)으로 삼는데, 이를 반응 잠재기라 한다. 만일 60초가 경과하여도 도피대를 찾지 못하면 實驗者가 동물을 도피대로 부드럽게 유도하여 도피대의 위치를 알 수 있게 하였다. 동물이 도피대에 올라가면 반응에 대한 보상으로 15초간 그 곳에서 쉬게 한 후, 다음 시행을 실시한다. 하루의 학습成績은 각 사분면에서 출발하는 4회의 시행에서 나타난 반응 잠재기를 합한 것으로 하였다.

동물을 수중미로에서 5일간 학습시킨 후 6일째에는 도피대를 제거한 후에 도피대가 있었던 사분면과 마주보는 사분면에서 동물을 한 번만 출발시켰다. 동물이 수영을 시작하여 60초간 돌아다니는 동안에 원래 도피대가 위치했던 영역을 설정하고 그 영역에 머문 시간을 측정하여 기억成績으로 삼았다. 이 영역의 크기는 동물의 몸통 길이를 고려하여 도피대의 중앙에서 반경 20cm로 하였다. 이 과정은 학습 시행을 실시한 24시간 후에 이루어지기 때문에 동물이 미로 상황에서 전날까지 학습했던 내용을 잘 기억하고 있어야 한다. 동물을 사용하는 기억 검사에서 24시간의 파지 기간은 상당히 긴 것으로 간주되고, 이러한 기억을 長期記憶(long term memory)이라고 한다.

② Radial arm maze의 학습

이 과제 역시 수중미로와 마찬가지로 공간 과제이고, 주로 작업 기억(working memory)을 바탕으로 하는 학습능력을 알아보기 위한 것이다. 작업 기억이란 정보가 처리되고 있는 동안에 그것을 유지하는 기억을 말하는데, 이러한 기억을 短期記憶(short term memory)이라고도 한다.

먼저 實驗에 들어가기 전 36시간 동안 사육 상자에서 물을 박탈하고 갈증을 유발시킨 동물을 행동 관찰실로 옮겨와 30분간 환경에 적응시켰다. 각 주로의 끝에 있는 보상 용기에 0.1cc의 물을 넣고 주로로 통하는 통로를 닫는다. 동물을 미로의 출발 상자에 넣고 1분간 두어 상황에 적응시켰다. 1분이 지나면 각 주로로 통하는 통로를 개방하여 동물이 자유롭게 미로 속을 돌아

다니게 하였다. 동물이 주로를 방문하여 끝까지 달리면 보상 용기에서 한 방울의 물을 먹을 수 있다. 그러나 동일한 주로를 반복해서 방문하면 두 번째 방문부터는 물이 제공되지 않고, 반응은 오류로 기록된다. 따라서 이 상황에서 동물이 취할 수 있는 가장 효율적인 행동 전략은 각 주로를 한 번씩만 방문하여 오류 없이 8번 물을 마시는 것이다. 동물이 5분 동안 8개의 주로를 모두 방문하지 못하면 시행을 중지시키고, 그 시행은 실패로 기록하였다.

학습 준거는 2일간 연속적으로 1개 이하의 오류를 범하는 것이고, 이 준거에 이르면 학습이 완료된 것으로 보아 학습을 종료시켰다. 이 학습 준거에 도달할 때까지 소요된 학습 일수를 학습成績으로 삼았다. 10일간의 학습시행에서 동물이 학습준거에 도달하지 못하면 0점, 10일만에 준거에 도달하면 1점, . . . 그리고 2일만에 준거에 이르면 9점의 점수를 부여하였다.

동물이 학습준거에 도달하면 24시간 후에 기억검사를 실시하였다. 기억검사 역시 학습을 시킬 때와 동일한 절차를 사용하였다. 다만 기억검사에서는 동물이 4번째 주로로 들어가면 주로의 입구를 막고, 30초간 동물이 4번째 방문한 주로에서 머물게 하는 지연시간을 둔다. 30초가 경과하면 차단되어 있던 주로를 개방하여 동물이 나머지 4개의 주로를 찾아가는 때까지 범한 오류수를 측정하여 기억成績으로 삼았다. 이처럼 30초 정도의 짧은 시간간격 동안에 조금전에 방문했던 주로를 기억하여 나머지 방문하지 않았던 주로를 선택해야 하는데 관련되는 기억을 作業記憶(working memory) 또는 短期記憶이라고 한다.

5) 統計處理

實驗結果를 통계적으로 분석하기 위해서 SAS 프로그램을 이용하였다. 먼저 두 가지 實驗에서 측정한 각 측정치에 대한 Mean±Standard deviation을 구하였다.

수중미로에서 측정한 학습成績에 대해서는 뇌손상 및 藥物 투여를 집단간 변인(sham, control, sample)으로 하고 5일간의 학습 회기를 집단내 변인으로 하는 이원혼합설계(two way mixed design)를 적용한 변량분석(ANOVA)으로 각 效果를 분석하였다. 기억검사 결과를 분석하기 위한 분석에도 변량분석을 사용하였으

며, 필요시 Duncan Test를 사용하여 중다비교를 실시하였다.

방사형 미로學習에서는 집단별로 사전에 설정된 學習 기준거를 통과할 때까지 소요된 學習 일수를 學習成績으로 하여 변량분석하였다. 그후 실시한 記憶檢査 成績 역시 동일한 방법으로 분석하였다. 이와 함께 學習 기준거를 통과한 動物의 비율을 계산하고, 이 비율의 집단간 차이를 분석하기 위해서 chi-square test를 실시하였다. 모든 통계분석에서 結果의 유의미성을 판단하기 위한 유의도 수준은 최저 $p < 0.05$ 로 하였다.

Ⅲ. 實驗成績

1. 組織檢査 結果

손상 부위의 위치를 확인하기 위해서 學習 및 記憶 實驗이 종료된 다음날 뇌조직을 적출하여 검사하였다. 먼저 80mg/kg의 nembutal을 복강 주사하여 動物을 깊이 마취시킨 다음 심장을 통해 0.9% 생리식염수와 10% 포르말린 용액을 차례로 순환시켜 환류시킨다. 환류가 끝나면 動物의 두피와 두개골을 열고 뇌를 적출하여 10% 포르말린 용액에 1시간 정도 담귀 조직을 고정시킨다. 고정된 뇌를 냉동 절편기에서 동결하여 40 μ m 두께로 잘라 슬라이드 글라스에 올리고 cresyl violet로 염색을 한다. 염색 후 조직의 사진을 촬영하여 손상 부위를 확인한다.

위의 절차에 따라 뇌손상을 가한 control군과 sample군의 뇌조직을 검사한 結果 control군의 뇌조직은 연구자가 원하는 부위가 제대로 손상된 것으로 판단되었다 (Fig. 3). 動物에 따라서 nbM의 배측(dorsal)에 위치하는 internal capsule이 부분적으로 손상된 경우가 있었으나 그 정도가 미약하였기 때문에 자료분석에 그대로 사용하였다. 그러나 control군의 경우에는 손상 부위가 미측(caudal)으로 많이 확장되어 reticular thalamic nucleus까지 심하게 손상된 動物이 1마리가 있어서 이는 자료분석에서 제외하였다.

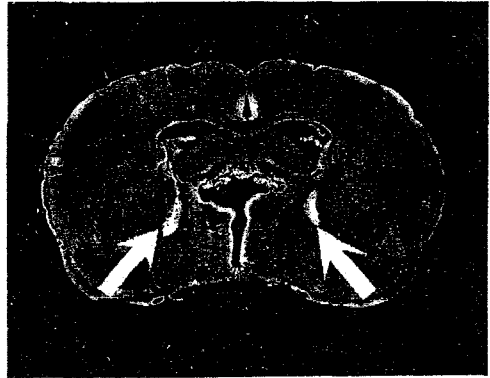


Fig. 3. Sites of electrolytic lesion (coronal section).

2. Morris water maze의 學習成績

學習기는 5일간 실시한 총 5회기이고, 각 회기는 매일 실시한 4회의 시행으로 구성된다.

Table II에서 볼 수 있는 것처럼, Morris water maze의 學習結果 sham군은 제 1회기에서 201.64 \pm 33.13초, 제 2회기에서 153.14 \pm 61.80초, 제 3회기에서 106.21 \pm 46.81초, 제 4회기에서 76.64 \pm 48.40초, 제 5회기에서 52.29 \pm 38.25초의 學習 成績을 나타냈고, control군은 1회기에서 224.08 \pm 29.16초, 제 2회기에서 191.77 \pm 67.97초, 제 3회기에서 177.77 \pm 65.44초, 제 4회기에서 140.92 \pm 68.27초, 제 5회기에서 126.46 \pm 79.15초의 成績을 나타냈으며, sample군은 1회기에서 223.36 \pm 23.33초, 제 2회기에서 215.86 \pm 38.93초, 제 3회기에서 190.79 \pm 51.57초, 제 4회기에서 155.79 \pm 62.67초, 제 5회기에서 127.93 \pm 62.11초의 成績을 나타냈다.

Table II. Latency of Each Session in Morris Water Maze(unit : seconds)

Session/group	Sham(n=14)	Control(n=13)	Sample(n=14)
S1	201.64 \pm 33.13	224.08 \pm 29.16	223.36 \pm 23.33
S2	153.14 \pm 61.80	191.77 \pm 67.97	215.86 \pm 38.93
S3	106.21 \pm 46.81	177.77 \pm 65.44	190.79 \pm 51.57
S4	76.64 \pm 48.40	140.92 \pm 68.27	155.79 \pm 62.67
S5	52.29 \pm 38.25	126.46 \pm 79.15	127.93 \pm 62.11

Result of ANOVA

Group effect : $F(2, 38)=9.49, p<0.0005$.

Session effect : $F(4, 152)=61.02, p<0.0001$.

Interaction effect : $F(8, 152)=2.04, p<0.0448$.

Analysis of simple main effect

Group effect at 2nd session : $F(2, 38)=4.26, p<0.0214$.

Duncan Test : sham<control=sample, $p<0.05$

Group effect at 3rd session : $F(2, 38)=9.57, p<0.0004$.

Duncan Test : sham<control=sample, $p<0.05$

Group effect at 4th session : $F(2, 38)=6.81, p<0.0030$.

Duncan Test : sham<control=sample, $p<0.05$

Group effect at 5th session : $F(2, 38)=6.82, p<0.0030$.

Duncan Test : sham<control=sample, $p<0.05$

Sham : Group of placebo administered rats with sham operation.

Control : Group of placebo administered AD rats.

Sample : Group of Hyungbangjiwhangtang administered AD rats.-

위의 ANOVA 결과에서 알 수 있듯이 전체적으로 집단 효과의 차이가 유의미하였는데, 이는 각 집단의 학습 성적이 서로 다르다는 것을 의미한다. 그리고 회기 효과도 통계적으로 유의미하였고, 집단과 회기간의 상호작용 효과 또한 유의미하였다. 이 결과는 학습이 반복됨에 따라 3집단의 동물들이 모두 학습 성적이 향상되었다. 그러나 집단에 따른 학습 성적이 향상 정도가 통계적으로 차이가 있음을 뜻한다(Fig. 4).

이 결과를 더 자세하게 알아보기 위해서 단순 주효과 분석한 결과 회기 1에서는 집단간에 차이가 없었으나, 회기 2-5에서는 집단간 차이가 통계적으로 유의미하였다. 또한 이 차이를 더 자세히 살펴보기 위해서 Duncan Test를 실시한 결과 회기 2-5에서 sham군의 반응잠재기가 다른 두 집단에 비해 짧았음을 알 수 있다. 그러나 sample군의 학습 성적은 control군의 성적과 다르지 않았다. 이러한 결과는 nbM이 손상된 control군

과 sample군의 학습 성적이 이 신경핵이 손상되지 않은 sham군 보다 현저히 낮다는 것과 nbM 손상에 의한 학습결함이 荊防地黃湯 투여에 의해 개선되지 않았음을 보여주는 것이다.

Fig. 4에 제시되어 있는 학습 곡선을 보면 알 수 있듯이 sham군의 경우에는 회기 1에서부터 회기 5에 이르기까지 반응 잠재기가 계속해서 감소되어 학습 성적이 꾸준히 향상된 반면, control군과 sample군에서는 이러한 학습 향상 정도가 회기 5에 이를 때까지 완만하게 유지되었다.

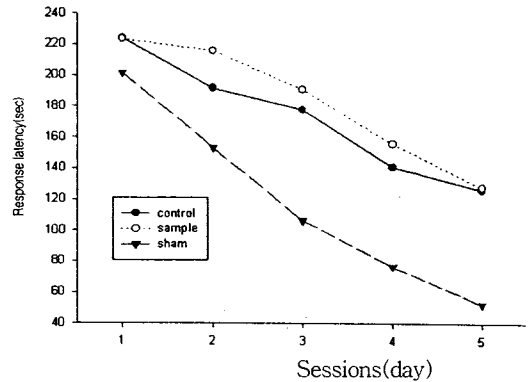


Fig. 4. Learning curve in Morris water maze.

3. Morris water maze의 기억검査(도피대가 있었던 영역에서의 측정)

검역이 5일간의 학습시행을 거쳐 기억에 미치는 영향을 알아보려고 6일째 되는 날에 기억검査를 실시하였다. 이 검査는 Morris water maze에서 동물이 60초간 자유수영을 하는 동안 도피대의 중심에서 반경 20cm에 속하는 목표영역에서 보낸 시간을 측정하는 것이다. 일반적으로 Morris water maze의 기억검査는 목표 사분면에서 동물이 수영한 시간만을 측정한다. 그러나 이 측정치에는 기억과는 무관하게 동물이 그 사분면을 지나가는 시간도 포함될 수 있으므로 더 정확한 기억 측정치를 구하기 위하여 동물이 목표 영역에서 머문 시간을 측정하여 기억의 지표로 삼았다. 그 결과 sham군은 15.36±5.39초 동안 목표 영역에서 머물렀고, control군은 5.54±5.64초 동안, 그리고 sample군은 7.43±6.09초 동안 목표 영역을 수영하였다(Table III).

Table III. Mean Swimming Durations in the Target Area around Escape Platform by Each Group in Morris Water Maze

Group	Number of Animal	Mean±Std. Dev.
Sham	14	15.36±5.39
Control	13	5.54±5.64
Sample	14	7.43±6.09

Result of ANOVA : $F(2, 38)=11.41, p<0.0001$.

Duncan Test : sham>sample=control, $p<0.05$.

Sham : Group of placebo administered rats with sham operation.

Control : Group of placebo administered AD rats.

Sample : Group of Hyungbangjiwhangtang administered AD rats.

집단별 기억成績의 차이를 통계적으로 알아보기 위하여 일원변량분석(one way ANOVA)을 실시하였다. 분석 결과 기억成績의 집단 차이는 통계적으로 유의미하였다(Fig. 5).

이 차이를 더 자세하게 분석하기 위해서 multiple comparison(Duncan Test)을 실시한 결과 sham군의 기억成績이 다른 두 집단에 비해 유의미하게 높았다. 3집단간의 차이가 모두 통계적으로 유의미하였다. 이 결과는 學習成績에서와 마찬가지로 검액을 투여하여도 nbM 손상에 의해 유발된 기억저조가 향상되지 않음을 의미한다.

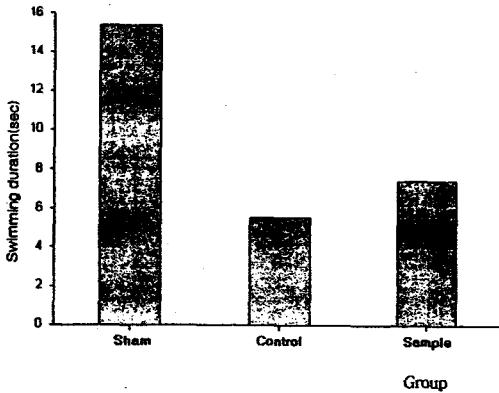


Fig. 5. Memory score in Morris water maze.

4. Radial arm maze의 學習成績

검액이 AD백서의 방사형 미로 學習에 미치는 영향을 알아보기 위하여 8개의 미로를 방문하게 하는 學習을 시행하였다. 10일간의 學習동안에 각 動物이 2일간 연속적으로 2개 이하의 오류를 나타내는 學習준거에 도달한 시기를 측정하여 學習成績으로 삼았다. 學習成績을 관찰한 결과, 분포의 정상성(normality)을 가정할 수 없었기 때문에 Kirk(1982)의 견해에 따라 원점수에 제곱근을 취하는 변환(transformation)을 하였고, 이 변환된 점수로 통계분석을 하였다(Table IV, Fig. 6).

學習成績을 변량분석한 결과 집단간의 차이가 통계적으로 유의미하였다. 따라서 이 차이를 더 자세하게 분석하기 위해서 Duncan Test를 한 결과 sham군과 sample군의 學習成績이 control군의 成績보다 높은 것으로 분석되었다. 그리고 sham군과 sample군의 學習成績은 차이가 없었다. 이 결과는 nbM 손상으로 야기된 學習결함이 검액 투여에 의해 거의 정상 수준으로 향상되었음을 보여주는 것이다.

Table IV. Learning Score Measured in the Task Using Radial Arm Maze

Group	Number of animals	Raw score	Transformed score
Sham	14	3.64±2.17	1.73±0.83
Control	13	1.15±2.27	0.56±0.95
Sample	14	2.93±2.53	1.40±1.01

Result of ANOVA : $F(2, 38)=5.60, p<0.0074$.

Duncan Test : sham=sample>control, $p<0.05$.

Sham : Group of placebo administered rats with sham operation.

Control : Group of placebo administered AD rats.

Sample : Group of Hyungbangjiwhangtang administered AD rats

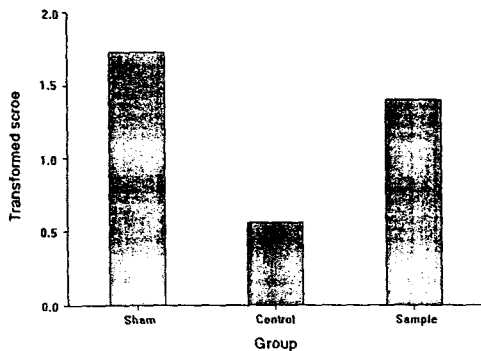


Fig. 6. Learning Score measured in the task using radial arm maze.

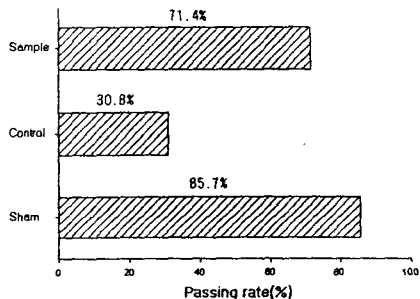


Fig. 7. Criteria-passing rate in the radial arm maze.

아래의 Table V에서 볼 수 있듯이 학습준거를 통과한 動物의 비율에서도 집단간에 많은 차이가 난다. Control군의 경우에는 30.8%에 해당하는 4/13마리만이 학습준거를 통과한 반면, sample군에서는 71.4%에 해당하는 10/14마리가 학습준거를 통과하였고, sham군에서도 85.7%에 달하는 12/14마리가 학습준거를 통과하였다. 이러한 비율의 차이를 chi-square test로 비교한 결과, 집단간의 비율 차이가 통계적으로 유의미한 것으로 분석되었다(Table V, Fig. 7). 이 분석 결과는 nbM이 손상된 動物인 control군의 動物들이 다른 집단의 動物들에 비해 학습이 저조하였고, sample군의 경우에는 검역 처치에 의해 nbM 손상 효과가 현저히 축소되었음을 보여준다.

Table V Number of Criteria-passing Animals in the Radial Arm Maze

Group	Number of Animals	Number of Passing animals	Passing Rate(%)
Sham	14	12	85.7%
Control	13	4	30.8%
Sample	14	10	71.4%

* $\chi^2=9.36$, $df=2$, $p<0.009$.

Sham : Group of placebo administered rats with sham operation.

Control : Group of placebo administered AD rats.

Sample : Group of Hyungbangjiwhangtang administered AD rats

5. Radial arm maze의 記憶檢査

學習준거에 도달한 動物만을 대상으로 24시간 후에 記憶檢査를 실시하여 검사 기간 중에 관찰된 오류수를 기록하여 이를 변량 분석하였다(Table VI, Fig. 8). 분석結果 세 집단의 動物들이 나타낸 오류수는 통계적으로 유의미한 차이를 보여주었다. Duncan Test를 사용하여 이 차이를 더 자세히 분석해 보면, 모의 시술을 한 sham군과 nbM 손상후 荊防地黃湯을 투여한 sample군의 오류수는 차이가 없었으나 nbM이 손상된 control군의 오류수는 다른 두 집단에 비해 많았다. 이 결과는 nbM 손상에 의한 作業記憶의 결함이 藥物 투여에 의해 개선되었음을 나타내는 것이다.

Table VI. Memory Score Measured in the Task Using Radial Arm Maz

Group	Number of Animals	Error
Sham	4	0.83±1.03
Control	10	2.25±0.96
Sample	12	0.80±0.92

Result of ANOVA : $F(2, 23)=3.63$, $p<0.0427$.

Duncan Test : sham=sample>control, $p<0.05$.

Sham : Group of placebo administered rats with sham operation.

Control : Group of placebo administered AD rats.

Sample : Group of Hyungbangjiwhangtang administered AD rats.

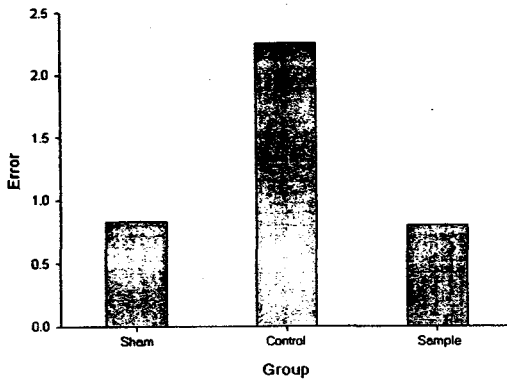


Fig. 8. Error observed in the task using radial arm maze

IV. 考 察

1990년 우리 나라의 65세 이상 老人 인구는 약 5.0%이며, 2000년대에는 약 6.8%, 2020년에는 거의 12% 수준에 이를 것으로 추산된다^{9,10,25,38,43,58,62}. 이러한 老人 인구의 증가는 뇌의 기질적 변화로 인한 痴呆의 발병률과 유병률을 필연적으로 증가시키리라 생각된다^{45,53,62,66,74,80}.

痴呆의 대표적인 증상 중의 하나는 記憶力 장애인데^{36,47,68,114}, 記憶이란 개체가 정신 활동에 필요한 정보를 받아들여 뇌 속에 저장하였다가 필요한 때에 의식 세계로 꺼내어 사용하는 능력을 말하는 것이다²³.

記憶과 관련된 뇌의 해부학적 구조물은 해마(hippocampus), 뇌궁(fornix), 유두체(mamillary body), 특정 부위의 시상핵(thalamic nuclei) 등 변연계와 상행망상체(ascending reticular formation)^{4,5,8,36} 등으로, 短期記憶은 편도핵과 해마가 관여하고, 長期記憶은 측두간을 통과하는 하위 측두피질 및 미상핵과 시상침을 연결하는 신경섬유가 관계하고 있다⁶. 그러나 記憶은 뇌의 어느 한 부위의 독립적인 활동이 아니며, 뇌 안의 많은 신경 회로들이 서로 교신하여 새로운 學習의 자극에 따라 여러 변화를 일으키는 현상이다^{6,21,23}.

프랑스 의학자인 Pinel에 의해 처음으로 기술된 '痴呆'는 단일 질환이기보다는 인지기능(cognitive function)의 저하를 나타내는 여러 질환들에 대한 보다 포괄적인 개념이라 할 수 있다^{36,50,115}. 즉, 일정 수준에 도달한,

또는 한 번 습득된 지적 능력이 뇌의 변성질환, 뇌종양, 수두증, 신경계 감염증, 혈관성 질환, 외상 및 저산소증, 대사성 및 독성 질환 등의 원인 질환에 의해 후천성의 전체적이고 복합적인 인지기능의 저하 내지는 장애를 초래한 개념이다^{15,36,45,50,118,121}.

그러므로 痴呆는 記憶力, 사고력, 지남력, 이해력, 계산능력, 學習능력, 언어 및 판단력 등 지적 기능의 전체적 장애(global impairment of intellectual function)를 포함하는 뇌疾患에 의한 臨床 증후군^{31,36,41,117,118,120,122,131}이며, 痴呆의 핵심적 표현은 추상적 사고, 판단, 고위피질기능, 충동 제어 장애, 인격의 손상이 동반되는 短期·長期記憶의 손상이다^{44,48,60,61,70,114,117}.

현재 西歐 및 國內의 통계에 의하면 보고에 따라 다소의 차이는 있지만 痴呆는 전체 인구의 약 0.3-1% 정도를 차지하며, 65세 이상 연령층의 약 2.2-14%가 기질성 痴呆로 인한 무능력자이고, 약 10%는 진행성 정신 장애를 가지면서 어느 정도 사회생활을 하고 있다. 80세 이상에서는 15% 이상이 어떤 원인에 의한 간에 痴呆를 보인다고 알려졌으며^{40,41,45,51,57,66,80,113,116,142,150,153,154}, 이들 기질성 痴呆 患者의 60%-70%는 AD로 판명되었다^{12,13,40,45,51,57,66,150}.

AD는 老人들에서 記憶力, 판단력, 추상적 사고력, 그 외 뇌의 고등 기능과 같은 지적 능력의 손상을 유발하는 가장 흔한 질환으로^{40,60,64,65,124,130,150}, 사망률은 5년 이내에 약 50%가 사망하고, 10년이 되면 약 85%의 患者가 사망한다는 보고가 있으며, 미국의 경우 AD가 4번째의 사망원인으로 매년 약 10만명 이상이 이 疾患으로 사망한다고 알려졌다^{40,41,143,169}.

AD의 병인론에 대해서는 아직 확실히 밝혀진 바는 없으나, 이전의 많은 動物實驗 및 臨床研究의 結果를 토대로 최근에는 slow virus의 침범, ACh량의 결핍, 면역계의 이상, aluminum 및 기타 금속물질을 포함한 독성물질의 영향과 유전적, 환경적 영향 등의 가설들이 주로 받아들여지고 있으며, 이러한 다양한 요인으로 인해서 臨床적으로나 병리학적으로 특징적인 양상을 나타낸다^{41,115,119-122,144}.

또한 위험요인으로는 나이, AD의 가족력, 두부손상의 과거력, Down증후군의 가족력, 진통제(phenacetin 등)의 남용, 식수의 aluminum양, 기질성 용매에 노출된

작업경력, 갈습의 결핍정도 등이 보고되고 있다^{36,41,74,75,115,143,150}

AD患者는 혈청과 CSF의 immunoglobulin수준에 변화가 있는데, 혈청 IgG 수준이 감소하게 된다¹²². 이와 관련하여 Walsh 등은 medial septal band에 IgG 192-saporin의 주사를 하여 콜린성(cholinergic) 기능저하와 학습과 기억에 미치는 영향을 보고하였다¹⁶⁷.

특히 최근에는 Down's syndrome과 AD사이에 생화학적, 병리학적인 측면에서 밀접한 연관이 있음이 알려져 있다^{30,41,56,121,123}.

AD의 유전적 원인에 있어서는 chromosome 21에 이상이 있는 유전자(염색체)와 연계된 형질인자가 관련한다는 것이 보고됐는데^{11,12,33,41,45,50,58,64,116,117,119,143,153}, 이는 amyloid plaque의 large precursor protein(pre-A4 preamyloids: APP)의 유전정보를 담고 있는 21번 염색체가 이상이 생겨 정상적으로 존재하는 APP가 AD의 원인이 되는 amyloid 단백질을 생성한다는 것이며, β단백질이 신경세포에 독성을 미치는 것은 확실하나, 무엇이 amyloid 4β-protein의 형성을 촉진하는지는 불분명하다^{13,123,140,143,153}.

신경학적 병리소견은 뇌의 용량감소, 뇌구의 확장 및 정상적인 노화과정에서 뇌에 나타나는 senile plaque와 neurofibrillary tangle 및 amyloid 혈관 등 3가지 특징적인 소견 가운데, 세포의 amyloid와 관련된 비정상적인 축색돌기 말단으로 이루어진 neuritic plaque와 세포내의 paired helical filament로 이루어진 neurofibrillary tangle 2가지의 공통적인 변화가 있다^{11,13,40,41,55,64,113,116-122,129,141,143,144,150}.

이러한 특징은 대뇌 변연계에 있어 각각의 부위와 AD의 경과에 따라 amyloid의 침착과 neurofibrillary tangle의 변화가 서로 相異하며^{110,123,136}, neuritic plaque 수는 癡呆의 정도에 비례한다^{116,143}.

병리학적 분포에 있어서는 대뇌피질 신경세포의 소실로 인한 축색질의 확장과 뇌위축인데, 특히, 뇌의 측두엽, 전두엽, 두정엽의 일차 연합영역(primary association area)이 영향을 받고, 일차 시각영역, 체성 감각영역 및 운동영역은 거의 손상을 입지 않으며, 또한 해마와 편도핵이 심하게 영향을 받는다^{11,40,113,116,117,121,129,143,150,153}.

부가적인 병리학적 변화로서 해마의 추체세포내의

세포들로 이루어진 granulo-vascular degeneration이 정상 老人에서 보다 훨씬 빈발한다^{13,41,116,124,141}.

또한 신경화학적 변화에 있어서도 cholinergic system, noradrenergic system, somatostatin, dopamine, serotonin 및 gamma-amino-butyric acid(GABA) 등 neurotransmitter의 수준이 병적으로 낮아진다. 그 중 AD患者에 있어서 presynaptic neuronal marker의 생성에 관여하는 효소, 특히 cholineacetyl transferase (ChAT)의 활성도가 측두엽의 neocortex, 해마와 편도에서 현저히 감소(약 50-90%정도)한다^{115,124}. 이 ChAT는 choline system 신경전달물질인 acetylcholine 합성에 관여하며, 이는 死後에도 활성도가 거의 변하지 않고 cholinergic neuron에만 매우 특이하게 관여하므로 AD患者의 사후 ChAT를 측정함으로써 cholinergic system의 변화를 관찰하기 용이하다^{11,13,40,41,45,65,116,117,119,121-124,143,150,153,160}.

또한 최근의 研究에서는 ACh 분비를 측정하여 AD患者의 臨床的 定항들을 관찰할 수 있는 방법들이 모색되고 있다¹⁶⁴.

뇌피질에서 콜린성 신경원 세포들은 기저전뇌 콜린성 체계(basal forebrain cholinergic system)라 부르는 전뇌의 기저부에 있는 매우 좁은 영역에 밀집되어 있다. 이 위치의 뉴런들은 대뇌피질과 해마의 여러 영역으로 축색을 보내는데, 이러한 기저전뇌 콜린성 체계는 내측 중격핵(medial septal band), 브로카 대핵의 수직부(vertical limb of the diagonal band), 브로카대(Broca's area), 메이너트 기저핵(nucleus basalis of Meynert : nbM) 등이 있다. 쥐에서 nbM 부위를 파괴하면 대뇌피질에 국한하여 ChAT 활성도가 70% 정도 감소하며, medial septal band, vertical limb of the diagonal band, Broca's area 부위를 파괴하면 해마에서 ChAT 활성도가 70% 정도 감소한다. 이것은 nbM의 신경세포는 피질의 여러 부위와 편도핵에서 끝나는 반면, medial septal band, vertical limb of the diagonal band, Broca's area의 세포체는 해마와 연결된다는 것을 보여준다. 이와 관련하여 최근 AD를 유발한 動物에게 basal forebrain cholinergic system을 자극하거나, 행동 및 藥物實驗을 통하여 治療를 모색하는 實驗들이 많다^{41,123,125,139,155,162,168}.

결국 대뇌 피질에서의 ChAT 활성도 감소는 nbM 세포체의 변성에 의한 것임을 시사한다. 또한 이러한 ChAT의 감소는 효소활성도의 변화보다는 cholinergic cell의 감소나 degeneration 때문이라고 보고되고 있다^{13,41,50,116,119,121-123,147}

즉, basal forebrain cholinergic system 内の ChAT 감소는 acetylcholine 감소를 초래하여 記憶力 및 여러 學習능력 저하와 집중력의 이상을 유발한다^{41,115,123,124,141,150,160,165}

또한 basal forebrain cholinergic system의 결함은 AD에서 특징적으로 보이는 삼화성 記憶(episodic memory)장애를 초래하게 된다^{4,75}

AD의 증상을 행동학적 측면에서 보면 記憶力 장애가 가장 현저한 증상으로 보통 초기에 나타난다. 記憶力은 최근의 사건에 대해 손상되어 있으며, 상대적으로 오래된 사건에 대한 記憶은 비교적 잘 유지되고 있다. 점차 병이 진행되면서 記憶力 이외에도 주의집중, 언어기능(어휘선택), 시·공간 지각기능, 실행증(apraxia), 수리계산, 시각, 청각, 후각 등의 지각기능, 문제해결 능력과 판단력 등에서 장애가 발생한다. 우울증, 성격변화, 감정둔마(apathy), 과민성 등 역시 흔히 동반되는 증상이다. 언어적 능력과 사회적 적응기술은 비교적 오랫동안 유지되기도 한다. 어떤 患者들은 꽤 능란하게 화술을 구사할 수 있어서 가족이나 일반인의 눈에는 정상인 것처럼 보인다. 편집증적 망상이나 착각 및 환각은 병의 후기 단계에서 나타난다. AD 患者들의 절반 정도는 행동학적 장애가 뚜렷하지 않다. 또한 행동학적 장애 역시 患者에 따라 다양하게 나타난다. 어떤 患者들은 시·공간 지각기능은 손상되었으면서도 언어적 기능은 유지되고 있고, 또 어떤 患者들에서는 이와 반대양상을 보이기도 한다. 이런 증상의 다양성(heterogeneity)은 뇌의 어느 부분이 얼마나 심하게 손상되었느냐에 달려 있기 때문이다^{30,41,45,70,115,116,117,121,144,152,153}

AD를 가지고 있는 患者의 증상 경과를 획일적으로 설명하기 어렵지만, 대개 제 1기, 2기, 3기로 진행되어 간다^{70,116,120,121}. 지적 손실이 언젠가 운동성 결함보다 앞서서 나타나며, 자세나 보행은 정신적 퇴행이 심해질 때까지 보존된다.

AD의 제1기는 記憶 손상이 주된 단계로, 보통 記憶

力 상실과 감각장애, 외모나 일에 대한 무관심, 장소에 대한 지남력의 저하, 감소되는 언어 능력, 시공간 인지 능력 상실, 운동신경 장애 등 4가지 증상이 나타난다.

제2기는 착란상태로, 질병의 시작 후 수 년 후에 생기는데, 완전 지남력의 상실이 있고, 이해력 둔마, 안절부절 못하고 읽거나 쓰기의 심한 장애, 실인, 실어, 운동부전, 患者들은 점차 무감각해지고 다른 것들이나 자신의 환경에 덜 관심을 갖게 된다. 그들은 또한 독서, TV 시청, 사회적인 여러 가지 것들에 흥미를 잃고, 수 시간씩 그냥 제자리에 앉아 있곤 한다. 알고 지내던 사람들과 만남이 줄어들고 집안의 소유물이 어지럽혀지거나 단정하지 못하게 된다. 대화는 느려지고 덜 자발적이 된다. 걸음걸이는 느려지고 보폭이 좁아지며 患者들은 가까이 있는 물건을 꼭 잡는다. 때때로 화를 내거나 호전적인 행동을 보인다. 이 시기에 있어서 CT에서는 넓어진 sulci와 커진 ventricle을 나타낸다. EEG에서는 전반적으로 느리게 나타난다. 뇌척수액 검사와 뇌혈관 조영법 검사 結果는 정상이다.

제3기는 중증의 痴呆 단계로, 이자극성, 착어증, 불결한 위생상태, 患者들이 일상생활에 있어서 간단한 행위조차도 할 수 없게 된다. 그들은 도움을 받지 않으면 침대에서 일어나지도 못하고 옷을 입거나 식사를 하거나 화장실에서의 불일을 보기 위해서도 도움을 필요로 한다. 그들은 혼자서는 돌아다니지 못하고 심지어 자신의 집에서조차도 방향을 잃어버린다. 그들은 밤낮으로 혼동스러우며 부절제함이 늘어난다.

일반적으로 AD의 증상은 서서히 진행되는 것이 특징이고, 생존율은 발병 후 약 5-12년 정도로 보고되고 있으며, 마지막 단계에서는 患者들은 침대 위에서만 생활하다가 말이 없고 경직되며 폐렴, 폐혈증, 욕창 등에 의해 생을 마감하게 된다^{45,115,120,121,153}

痴呆는 治療의 어려움으로 인하여 治療보다는 관리적인 측면으로 다루어지는데, 非藥物적인 治療로서 행동지지요법이 있고, 신경이완제, 진정제, 항불안제 등의 藥物 요법을 시행한다. 그러나 현재로서는 어떠한 항정신성 藥物도 노화에 의한 neuron의 손상이나 퇴행을 원상 복귀시키지는 못하므로^{34,50,68,120,150}, AD의 인지결손을 호전시킬 수 있는 효능이 확립된 藥物은 없으며, 對症治療로서의 항정신성 藥物은 痴呆 患者의 불안, 충

동성, 과운동성, 우울 및 망상적 사고의 해소에 도움이 된다^{19,50,68,150}.

최근 신경전달물질 체계에 대한 연구가 진행됨으로써 AD 치료에 대한 합리적 접근 방법이 모색되고 있고, 콜린성 기능을 향진시키려는 생각들은 유망해 보인다^{31,40,41,50,64,119,121,123,147,14,150,170}.

동시에 지금까지 AD 증상 중의 일부에 대하여 사용된 항정신성藥物은 혼돈 상태를 악화시킬 수 있으므로 항콜린 작용이 작은藥物로의 대체가 좋다고 인식되어 왔다. 또한 이미 거론된 약리학적 접근 방법은 일시적인 증세를 경감시키는 효과밖에 없으므로 이 질병의 원인을 밝히는 것이 선결 과제이다. 최근 β -amyloid 단백질이 이 병의 발생에 중요한 원인적 인자의 하나가 되고 있기 때문에 β -amyloid 단백질의 형성을 촉진하는 protease를 발견하려는 노력과 이 protease를 억제하는藥物의 개발이 미래의藥物 개발에 가장 큰 목표가 되고 있다^{13,64,123}.

또한 최근에는 痴呆에 아직 이환되지 않은 老人에 대한治療를 시도하는 전향적인 研究를 통해서 에스트로젠 대체요법이 AD의 위험도를 낮춘다는 보고가 있다⁷⁵.

東洋醫學에서는 인간의 수명을 대략 100세에서 120세로 보고 있으며⁶⁵, 黃帝內經 [靈樞·天年篇]²⁹을 보면, “五十歲 肝氣始衰 肝葉始薄 膽汁始減 目始不明 六十歲 心氣始衰故憂悲 血氣懈惰 故好臥 七十歲 脾氣虛 皮膚枯 八十歲 肺氣衰 魄離 故言善誤 九十歲 腎氣焦 四臟經脈空虛 百歲 五臟皆虛 神氣皆去 形骸獨居而終矣”라고 노화의 과정을 서술하고 있는데, 六十歲의 心氣始衰하여 憂悲하고 八十歲에 魄離하여 言善誤라 하여 노화에 따른 정신적인 변화를 설명하고 있으며, 이를 노화와 함께 나타나는 生理的 증상으로 인식하고 있었던 것으로 볼 수 있겠다.

明代 張介賓의 [景岳全書·雜證謨]⁹⁰의 癡狂癡狀篇에서는 “邪入於陽則狂하며 邪入於陰則痺하니 搏陽則癡疾하며 搏陰則爲陰이라 하였고, 太陽所謂甚則狂하니 癡疾者陽盡在上而陰氣從下하여 下虛上實 故 狂癡疾也라 하였으며 陽明所謂病至則欲乘高而歌, 棄衣而走者陰陽復爭而外并於陽 故 棄衣而走也라고 하였고, 陽盛則四肢實하니 實則能登高也하며 熱甚於身 故 棄衣欲走也며 陽盛

則使人妄言罵詈不避親疎而不欲食 故 安走也 ……”라 하여 옷을 아무렇게나 벗어 던지고 높은 곳에 오르며 다 주위 사람을 잘 식별하지 못하고 욕을 하는 등 비정상적인 행동을 하는 상황을 설명하고 있다.

清代 陳士鐸의 [石室秘錄]¹⁰⁴에서는 呆의 症狀에 관하여 “呆病如痴이니, 而默默不言也하고, 如飢而悠悠如失也하며, 意慾癡而不能하여 心欲狂而不敢하니 有時睡數日不醒하고, 有時坐數日不眠하며, 有時將己身衣服密密縫完하던가, 有時將他人物件深深將掩하며, 如人言即無語而神游하며, 背人言即低聲而泣訴하고, 與之食即厭薄而不吞하다가, 不與食即吞炭而若快하니 ……”라고 하여, 精神, 神志상 현저한 변화를 나타내는 것으로 표현되고 있으며, 治療에는 治痰을 중요시하였다.

또한 錢鏡湖의 [辨證奇聞全書]¹⁰¹에서는 “人有終日不言不語하고, 不飲不食하며, 忽笑忽歌하고, 忽愁忽哭하며, 與之美饌即不受하고, 與之糞穢即無辭하고, 與之衣不服하고, 與之草木枝葉即反喜하니, 因而爲此呆病이니 不必治也”라고 하여, 역시 정상 사람들의 행동과는 다른 다소 이해되지 않는 행동들을 행함을 표현하고 있다. 治療에는 開鬱逐痰, 健胃通氣, 生胃氣를 중요시하였다.

위 문헌들의 내용에서 痴呆의 病因 病機와 症候에 대해 비교적 자세한 인식은 있었으나 나이와의 연관성에 대한 설명이 없으므로 이것이 전형적인 老人성 痴呆인 AD라 단정할 수는 없다.

또한 痴呆의 인식에 있어 歷代醫家들은 文痴와 武痴로 구별하여 文痴는 癡證의 한 유형으로, 武痴는 狂證의 한 유형으로 보고 있으니^{16,100,107}, 文痴란 抑鬱狀態의 표정이 없는 침묵으로 일관하며, 微動도 하지 않고 슬퍼하거나 울거나 하는 것이며, 武痴란 狂亂狀態로서 고향을 지르거나 絶叫하며 옷을 벗은 채 裸體로 아무데나 들어가고 사람을 識別하지 못하는 것을 말한다.

그리고 東洋醫學의 病證 중 記憶力 장애를 특징으로 하는 ‘健忘’이 痴呆와 症狀의 유사성을 갖는데 黃帝內經 [靈樞·本神篇]²⁹에서 “喜忘其前言’이라 하여 최초로 언급하고 있으며, 그 이후의 문헌들에서도 健忘에 대해 思慮過度⁹¹, 心腎不交⁹⁶, 心虛⁸⁷, 痰¹⁰²이 원인이며, 常常喜忘 所過之事轉盼遺忘, 事有始無終, 言談不知首尾 등의 증상을 유발한다 보았고²⁶, 治療에 있어서도 養血理脾²⁶, 氣血大補⁹⁷, 心腎交通⁹⁶의 治法을 제시하였다. 그리

므로 東洋醫學에서는 痴呆를 呆病, 健忘에 근거하여 辨證施治하고 있으며, 현대 東洋醫學에서는 AD형 痴呆는 虛證과 實證으로 나누어 치료하고 있다^{98,103,105,109,111}).

첫 번째 實驗인 Morris water maze과제는 動物의 공간學習과 記憶을 검사하기 위해 사용되며, 공간정보 이외의 단서들을 통제하기 쉬운 장점이 있다. 이는 주로 長期記憶 능력을 측정하는 과제로서 動物이 주변에 있는 단서들을 사용하여 記憶하는 능력 즉 공간준거記憶(spatial reference memory)을 측정하는 것이다¹⁷². 이는 인간의 경우 외부에서 일어나는 사실들에 대한 정보를 습득하여 記憶하고, 그 사실들의 시·공간적 위치를 근거로 행동하는 능력에 해당한다⁷⁹. 이 과제에서 動物들은 물로 채워진 커다란 수조(water tank) 내에 숨겨진 도피대(escape platform)를 찾는 것을 學習한다. 動物들은 어떤 근접단서(proximal cue)도 이용할 수 없고, 냄새를 추적단서로 사용하는 것도 불가능하다. 따라서 검사환경에서 이용할 수 있는 단서들의 배열(configuration) 내에서 자신의 위치를 學習하여, 숨겨진 도피대를 찾아야 한다. 수중미로 내의 도피대가 시행에 무관하게 일정한 위치에 설정되었으므로 이 과제의 해결에는 공간준거記憶이 필요하다^{79,172}.

Morris water maze과제를 통한 기존의 記憶평가 實驗으로, Deupree¹³⁵ 등은 흰쥐의 연령 증가에 따라 學習과 記憶 능력이 저하된다고 보고하였다.

Yonemori¹⁷¹ 등은 쥐의 초점성 대뇌허혈 이후에 나타나는 空間記憶力の 장애에 대하여 보고하였고, Torre¹⁶⁴ 등은 만성 뇌혈관 부전증의 늙은 쥐의 學習과 記憶 장애가 痴呆와 유사함을 보고하였으며, Clark¹³² 등은 androgen양 합성 물질인 AAS가 해마체의 변형에 미치는 영향을 평가함에 있어서 空間記憶力の 변화를 측정, 보고하였다. Decker¹³⁴ 등은 니코틴에 의한 중격 결손이 쥐의 空間記憶力 저하에 미치는 영향을 보고하였고, Walsh¹⁶⁷ 등은 medial septal band에 IgG 192-saporin을 주사하여 콜린성 체계(cholinergic system)의 기능저하로 인한 행동학적, 생화학적 변화와 學習 및 記憶에 미치는 영향을 보고하였다. Hickey¹³⁸ 등은 Morris water maze가 신경손상에 대한 유용한 實驗 방법이라고 논하였다.

藥物이 Morris water maze學習과 記憶에 미치는 영

향에 대해 Yamazaki¹⁷⁰ 등은 잠재적인 항痴呆 藥物이 쥐의 손상된 記憶에 미치는 영향을 보고하였고, Aspley¹²⁵ 등은 galanin이 늙은 白鼠의 공간學習과 記憶에 대한 효과와 더불어 cholinergic or serotonergic 신경의 생화학적 변화에 대하여 보고하였다. Smith¹⁶² 등은 AD治療제로 사용하는 P10358(아세틸콜린에스테라제 억제제)의 활동성과 안정성에 대하여 보고하였고, O-gren¹⁵⁵ 등은 galanin이 basal forebrain cholinergic system을 손상시킨 AD白鼠의 공간學習과 記憶에 효과가 있음을 보고하였다. Fisher¹³⁶ 등은 콜린성 작동 물질인 AF102B가 AD動物 모델의 作業記憶 향상에 효과가 있음을 보고하였다.

두 번째 實驗인 radial arm maze과제는 Olton¹⁵⁷에 의해 고안되었고, 動物은 이 미로를 學習하는 과정에서 어느 미로들에 아직 음식이 남아 있는가와 같은 후각 단서를 사용하는 것이 아니라 미로들 사이의 공간관계를 규정하는 심적 표상인 일종의 정신적인 지도를 획득하게 되는데 이를 인지지도라고 한다^{22,156}. 그러므로, 이 實驗장치는 作業記憶(working memory)의 성질에 대한 특별한 정보를 제공해 주는데, 作業記憶이란 短期記憶의 한 유형으로서 짧고 한정된 시간 내에서만 정보저장이 요구되며 즉시 사라지는 記憶體系이다¹⁵⁷.

Radial arm maze과제를 사용하여 學習과 記憶에 관한 實驗들을 살펴보면, 記憶하는 시간범위에 대하여 Beatty와 Schavalia¹²⁷는 動物이 學習 후 4시간, Knowlton¹⁴⁶ 등은 8시간 記憶을 유지하였다고 보고하였다. Bolhuis¹²⁸ 등은 學習 후 2시간까지 지수 함수적으로 記憶能力이 감퇴되었다는 보고를 하였다. 그리고 Williams¹³⁰ 등은 기억저장작용을 매개하는 뇌조직으로 nucleus of the solitary tract을 보고하였고, Schacter¹⁶¹ 등은 glutamatergic hippocampal-accumbens pathway가 수행정보를 운동계에 전달한다고 보고하였다.

또 Walsh¹⁶⁶ 등은 medial septal band에 IgG 192-saporin을 주사 하여 콜린성 체계(cholinergic system)의 기능저하와 學習 및 記憶에 미치는 영향을 보고하였다. Bruce¹⁶⁵ 등은 5,7-dihydroxytryptamine을 생후 3일된 쥐에 주사하여 AD와 Korsakoff syndrome과 연관있는 5-HT neuron의 파괴를 유발하였으나, 쥐의 空間學習과 記憶에는 영향을 미치지 않았다고 보고하였다.

藥物이 radial arm maze學習과 記憶에 미치는 영향에 대해 McGurt¹⁵¹⁾ 등은 dopamine계 藥物이 cholinergic medial pathway가 손상되어 야기되는 記憶障 碍를 개선하였다고 보고하였다. Horita¹³⁹⁾ 등은 thyrotropin releasing hormone (=TRH) 복합체인 MK-771 이 ibotenic acid로 medial septal band를 손상시킨 白鼠의 學習과 記憶에 관한 영향과 신경화학적 변화를 보고하였고, Magnani¹⁴⁸⁾ 등은 oxiracetam이 항콜린성 藥物인 scopolamine에 의해 야기되는 學習 및 記憶障 碍를 선택적으로 회복시켰다고 보고하였다.

이상과 같이 Morris water maze와 radial arm maze 과제는 動物의 공간學習과 記憶에 대한 평가의 도구로써 AD의 전형적인 유형과 治療법을 찾는 중요한 방법을 제시해준다.

本 實驗에 사용된 荊防地黃湯은 1894년경 四象醫學을 제창한 李²⁰⁾의 東醫壽世保元에 수록된 處方으로, 少陽人의 脾受寒表寒病에서 亡陰證 身寒泄瀉에 使用하였으며, 그 以後 臨床적으로 少陽人의 脾臟結寒으로 인한 喘息, 肺病, 血證, 偏頭痛, 腎性浮腫, 短氣, 健忘, 癲癇, 癲狂 等に 包括적으로 應用되는 方劑^{2,7,14,27)}로, 補腎溫肝 養陰潤肺 益脾寧心하는 藥物로 構成되어 있음을 알 수 있다^{17,18)}.

最近 荊防地黃湯에 對한 實驗의 研究로써 김³⁵⁾은 鎭痛, 抗痙攣, 抗瀉下 등에 대한 研究를 홍⁸⁵⁾은 항스트레스 效果에 대한 研究를 장⁷⁶⁾은 免疫反應의 增強에 對한 研究를 報告한 바 있다.

荊防地黃湯이 실제 慶熙醫療院 韓方病院 痴呆 크리닉에서 少陽人의 AD 治療에 本 方劑를 투여하여 좋은 臨床的 效果가 관찰되어⁸⁴⁾, 이를 實驗적으로 그 효능을 규명하기 위하여, 뇌손상으로 유발된 AD 모델 白鼠의 學習과 記憶에 미치는 영향을 관찰하고자 정상적인 白鼠에 부형제만을 투여한 sham군, AD를 유발시킨 白鼠에 부형제를 투여한 control군, AD를 유발시킨 白鼠에 검약을 투여한 sample군으로 나누고, Morris water maze와 radial arm maze과제를 사용하여 白鼠를 일차적으로 學習시키고, 이차적으로 學習에 대한 記憶檢査를 실시하였다.

本 實驗의 結果를 분석해 보면, Morris water maze 과제를 이용한 學習이 진행됨에 따라 도피시간 반응이

sham군의 경우, 제 1회기에서 201.64±33.13초, 제 2회기에서 153.14±61.80초, 제 3회기에서 106.21±46.81초, 제 4회기에서 76.64±48.40초, 제 5회기에서 52.29±38.25초의 成績을 나타냈으며, control군의 경우, 1회기에서 224.08±29.16초, 제 2회기에서 191.77±67.97초, 제 3회기에서 177.77±65.44초, 제 4회기에서 140.92±68.27초, 제 5회기에서 126.46±79.15초의 成績을 나타냈고, sample군의 경우, 1회기에서 223.36±23.33초, 제 2회기에서 215.86±38.93초, 제 3회기에서 190.79±51.57초, 제 4회기에서 155.79±62.67초, 제 5회기에서 127.93±62.11초의 成績을 나타냈다.

위의 結果에서 알 수 있듯이 전체적으로 집단 차이가 유의미하였는데, 이는 각 집단의 學習成績이 서로 다르다는 것을 의미한다. 그리고 회기效果도 통계적으로 유의미하였고, 집단과 회기간의 상호작용效果 또한 유의미하였다.

이 結果는 學習이 반복됨에 따라 3집단의 動物들이 모두 學習成績의 향상을 나타내었으나, 집단에 따른 學習成績의 향상 정도가 통계적으로 차이가 있음을 뜻한다.

이 結果를 더 자세하게 알아보기 위해서 단순 主效果 분석을 한 結果, 회기 1에서는 學習成績의 집단간 차이가 없었으나, 회기 2부터 5에서는 집단간 차이가 통계적으로 유의미하였다. 또한 이 차이를 더 자세히 살펴보기 위해서 Duncan Test를 실시한 결과, 회기 2부터 5에서 sham군의 반응 잠재기가 다른 두 집단에 비해 짧았음을 알 수 있었다. 그러나 sample군의 學習成績은 control군의 成績과 다르지 않았다. 이러한 결과는 nbM이 손상된 control군과 sample군의 學習成績이 이 신경핵이 손상되지 않는 sham군 보다 현저히 낮다는 것과 nbM 손상에 의한 학습결함이 荊防地黃湯 투여에 의해 개선되지 않았음을 보여주는 것이다.

Morris water maze과제를 통한 記憶 評價 實驗은 Morris water maze내에서 60초간 자유수영시간 동안 원래 도피대가 있었던 위치에 가장적인 원(직경 20cm)을 설정하고 그 영역에 머물렀던 총시간을 측정하였다. 그 結果 sham군의 경우, 15.36±5.39초에 걸쳐 도피대가 있던 가상 공간에 머물렀으며, control군의 경우, 5.54±5.64초에 걸쳐 도피대가 있던 가상 공간에 머물

렸고, sample군의 경우, 7.43 ± 6.09 초에 걸쳐 도피대가 있던 가상 공간을 머무른 것으로 나타났다.

이를 집단별 기억成績의 차이를 통계적으로 알아보기 위하여 일원변량분석을 실시한 분석 결과 기억成績의 집단 차이는 통계적으로 유의미하였다.

이 차이를 더 자세하게 분석하기 위해서 multiple comparison(Duncan Test)을 실시한 결과, 각 집단간의 차이가 모두 통계적으로 유의미하였다. 이 결과는 학습成績에서와 마찬가지로 nbM 손상에 의해 유발된 기억저조가 nbM이 손상되지 않은 動物의 기억수준까지 완전히 회복되는 것은 아님을 알 수 있었다.

두 번째 實驗인 radial arm maze과제를 이용한 학습 결과, 학습준거에 이른 白鼠의 수와 비율은 sham군 14마리 중 85.7%에 달하는 12마리가 학습준거를 통과하였고, control군의 경우 30.8%에 달하는 4/13마리만이 학습준거를 통과하였고, sample군에서는 71.4%에 해당하는 10/14마리가 학습준거를 통과하였다. 이 분석 결과는 nbM이 손상된 動物인 control군의 動物들이 다른 집단의 動物들에 비해 학습이 저조하였고 sample군의 경우에는 검역 채취에 의해 nbM 손상 효과가 현저히 축소되었음을 보여 주었다.

이상의 實驗 결과로 보아 荊防地黃湯은 수증 미로의 학습과 기억에는 영향을 미치지 않았으나 방사형 미로의 학습과 기억에는 藥物의 효과가 나타난 것으로 보아 주로 作業記憶와 관련된 과제를 수행하는 能力에 영향을 미치는 것으로 관찰되었다. 따라서 荊防地黃湯은 人爲的인 腦損傷으로 誘發시킨 AD모델 白鼠의 학습과 기억을 增進시키는 효과가 있는 것으로 思料되는 바이다.

V. 結 論

nbM을 電氣的으로 損傷시켜 誘發된 AD모델 白鼠의 학습과 기억에 대한 荊防地黃湯의 效能을 규명하기 위하여 Morris water maze와 radial arm maze과제를 이용한 實驗에서 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. Morris water maze과제를 이용한 實驗에서는 학습이 進行됨에 따라 세 집단 모두 학습이 향상되

었으나, 검역을 투여한 sample군의 學習成績이 control군의 成績과 크게 다르지 않았다.

2. Radial arm maze과제를 이용한 實驗에서는 검역을 투여한 sample군이 control군에 비하여 學習의 효과가 的性 있게 나타났다($p < 0.05$).

이상의 實驗結果로 보아 荊防地黃湯은 nbM을 電氣的으로 損傷하여 誘發시킨 AD모델 白鼠의 학습과 作業記憶의 결함을 改善시키는 효과가 있는 것으로 思料된다.

參 考 文 獻

1. 康命吉 : 濟衆新編, 서울 杏林書院, pp.313-315, p.317, 319, 322, 327, 331, 1975.
2. 慶熙醫療院韓方病院 編 : 漢方基本處方集, p.453, 서울, 慶熙醫療院 韓方病院, 1983.
3. 김 주 : 四象醫學性理臨床論, p.236, 서울, 대성출판사, 1997.
4. 김진수 譯, 피터 두스 著 : 神經국소진단학, pp.199-203, 서울, 과학서적센터, 1992.
5. 민병일 譯, 이토오 마사오 著 : p.152, 153, 162, 서울, 대한추나학회 출판사, 1997.
6. 박만상 : 정신생물학, pp. 222-235, 서울, 지식산업사, 1994.
7. 朴奭彦 : 東醫四象大典, p.280, 서울, 의도한국사, 1977.
8. 박희준 譯, 大木幸介 著 : 알고 싶었던 뇌의 비밀, pp.34-41, p.142, 143, 서울, 정신세계사, 1990.
9. 보건복지부 : 보건사회통계연보, 제 36호, pp.236-239, 302-309, 서울, 보건복지부, 1991.
10. 보건신문사 : 보건연감, p.106, 404, 보건신문사, 1990.
11. 徐舜圭 : 成人病·老人病學, pp.225-227, 서울, 고려의학, 1992.
12. 서울대학교 의과대학 : 神經학, pp.257-264, 서울, 서울대학교 출판부, 1989.

13. 서유현 : 신경전달물질, pp.515-537, 서울, 민음사, 1992.
14. 尹吉榮 : 四象體質醫學論, p.69, 390, 서울, 승일출판사, 1986.
15. 醫學教育研修院 編 : 症狀別 臨床檢査, pp.227-231, 서울, 서울대학교 출판부, 1991.
16. 이봉교 : 증상감별치료, p.122, 123, 서울, 정보사, 1991.
17. 李尙仁 : 本草學, p.106, 115, 192, 221, 231, 276, 281, 285, 534, 서울, 醫藥社, 1975.
18. 李尙仁 외2인 편역 : p.49, 50, 52, 124, 171, 175, 191, 201, 395, 429, 서울, 成輔社, 1982.
19. 李定均 : 精神醫學, pp.103-105, 418-421, 서울, 一潮閣, 1992.
20. 李濟馬 : 東醫壽世保元, p.103, 서울, 杏林出版社, 1973.
21. 이철우, 이진호 : 뇌와 지능, pp.421-423, 서울, 교육과학사, 1989.
22. 장동환 외 2인 역, Charles G. Morris 저 : 심리학입문, 서울, 박영사, pp. 265-267, 1991.
23. 장현갑 외 7인 : 심리학, 서울, 교육과학사, pp. 241-243, p.247, pp.278-281, 1994.
24. 周命新 : 醫門寶鑑, 서울, 杏林書院, pp. 488-490, p. 493, 494, 505, 513, 516, 1975.
25. 통계청 : 한국통계연감, 제38호, p.40, 41, 362, 통계청, 1991.
26. 許浚 : 原本東醫寶鑑, p.98, 서울, 南山堂, 1981.
27. 洪淳用, 李乙浩 : 四象醫學原論, p.256, 서울, 杏林出版社, 1973.
28. 洪元植 編 : 精校黃帝內經素問, pp.11-13, p.34, pp. 57-64, 서울, 東洋醫學研究院 出版部, 1985.
29. 洪元植 編 : 精校黃帝內經靈樞, pp.68-70, 79-96, 134-137, p.174, 175, pp.241-243, 서울, 東洋醫學研究院 출판부, 1985.
30. 황의완, 김 지혁 : 동의정신의학, p.135, pp.255-271, p.505, 605, 606, 서울, 현대의학서적사, 1989.
31. 박호순 외 2인 : Mattis Dementia Rating Scale (MDRS)의 비치매 노인군에 대한 研究, 신경정신의학, 29(6) : 1398-1405, 1990.
32. 권용철, 박종한 : 老人용 한국판 Mini-Mental State Examination (MMSE-K)의 표준화 研究 - 제1편 : MMSE-K의 개발-, 신경정신의학, 28(1) : 125-131, 1989.
33. 권학수, 박종한 : Alzheimer병에서 혈중 Superoxide Dismutase-1의 활성, 신경정신의학, 29(5) : 977-982, 1990.
34. 기백석 : 老人정신과 患者의 정신藥物治療, 한국 의과학, 18(4):306-312, 1986.
35. 김달래 : 소양인 형방지황탕에 관한 실험적 연구, 서울, 경희대학교 대학원, 1988.
36. 김명호 : 痴呆(Dementia)의 정의와 분류, 대한신경과학회지, 3(1) : 1-4, 1985.
37. 김세길 외 2인 : 전망의 원인, 치법, 치방에 대한 문헌적 고찰, 서울, 대한한의학회지 13(1) : 216-222.
38. 김영관, 김광일 : 노망에 대한 태도 조사, 신경정신의학, 34(2) : 462-470, 1995.
39. 金容文 : 調胃升清湯의 抗Stress에 관한 實驗的 研究, 慶熙大學校 大學院, 1988.
40. 김진수 : Alzheimer's disease의 신경화학적 변화에 관한 考察, 대한신경과학회지, 3(1) : 10-16, 1985.
41. 김진수 : Alzheimer씨 痴呆-개론 및 최신 경향-, 대한정신藥物학회지, 2(1) : 30-42, 1991.
42. 김창운 외 2인 : 조기발병 알츠하이머형 痴呆 1례, 신경정신의학 29(2) : 507-512, 1990.
43. 류성훈 외 2인 : 老人의 우울·불안 및 인지기능에 미치는 인자들의 영향에 관한 研究, 신경정신의학, 29(4) : 832-841, 1990.
44. 문희원 외 2인 : 한국판 Mini-Mental State Examination(MMSE-K)상 痴呆診斷이 불확실한 老人들, 신경정신의학 30(3) : 552-557, 1991.
45. 박영춘 : 神經科 영역에서의 痴呆, 대한신경과학회지, 3(1) : 17-22, 1985.
46. 박종한 : Alzheimer형 痴呆 의심과 정도 Alzheimer형 痴呆의 인지기능비교, 신경정신의학, 33(2) : 365-370, 1994.
47. 박종한 : 老人의 기능 상태 평가, 신경정신의학,

- 34(3) : 636-641, 1995.
48. 박중환 : 역학적 研究에서 痴呆 의심의 문제 : 비痴呆와의 비교, 신경정신의학, 32(4) : 564-570, 1993.
49. 박중환 : 지역 사회의 痴呆 유병률 조사에서 선별 검사(Screening Test)의 의의, 신경정신의학, 32(1) : 70-74, 1993.
50. 박중환 : 痴呆의 원인과 治療, 대한정신藥物학회지, 3(1) : 33-40, 1992.
51. 박중환, 고효진 : 경북 영일군 어느 면지역 老人들에게서 痴呆의 원인적 분류 및 주요 痴呆의 상대적 유병률, 신경정신의학, 30(5) : 885-891, 1991
52. 박중환, 고효진 : 老人 집단에서 한국판 Mini-Mental state examination의 診斷능력, 신경정신의학, 29(4) : 933-941, 1990.
53. 박중환, 권용철 : 老人용 한국판 Mini-Mental State Examination (MMSE-K)의 표준화 研究-제2편 : 구분점 및 診斷적 타당도-, 신경정신의학, 28(3) : 508-513, 1989.
54. 박중환, 박영남 : 유병률 研究에서 痴呆 의심 혹은 경도 痴呆로 診斷된 老人들의 1년반 후 추시, 신경정신의학, 33(1) : 67-73, 1994.
55. 박중환, 전석길 : 만성알콜 중독과 Alzheimer형 痴呆의 뇌전산화 단층촬영상 뇌위치의 비교, 신경정신의학, 24(1), 1985.
56. 박중환, 전철호 : Down증후군과 Alzheimer병의 관계, 신경정신의학, 29(2) : 253-262, 1990.
57. 박중환 외 2인 : 경북 영일군 죽장면 老人들에게서 세 단계 접근법을 이용한 Alzheimer형 痴呆 유병률의 재평가, 신경정신의학, 32(3) : 430-438, 1993.
58. 박중환 외 2인 : 老人 기능 상태 평가의 신뢰도, 신경정신의학, 34(2) : 475-480, 1995.
59. 박중환 외 2인 : 정신과 입원 痴呆 患者의 원인 분석, 신경정신의학, 26(2) : 268-274, 1987.
60. 박중환 외 3인 : Alzheimer형 痴呆 의심의 인지 기능, 신경정신의학, 34(3) : 657-662, 1995.
61. 박중환 외 3인 : 역학적 研究에서 痴呆 의심의 문제 : 경도痴呆와의 비교, 신경정신의학, 32(4) : 572-577, 1993.
62. 신명기 외 2인 : 老人정신장애患者의 추적治療 실태에 대한 考察, 신경정신의학, 34(3) : 663-670, 1995.
63. 신승철 외 3인 : 老人의 정신장애에 관한 역학적 研究(I)-研究설계-, 신경정신의학, 28(3) : 514-521, 1989.
64. 오병훈 : 老人정신장애의 治療-인지장애 알츠하이머 痴呆患者의 藥物治療를 중심으로-, 대한정신약물학회지, 7(2) : 134-140, 1996.
65. 우종인 외 2인 : 알츠하이머병의 말초 생물학적 지표로서 혈청 Alpha-1-antichymo- trypsin, 신경정신의학, 35(6) : 1467-1474, 1996.
66. 우종인 외 6인 : 한국의 한 농촌 지역에 거주하는 老人에서의 痴呆의 유병률, 신경정신의학, 36(1) : 92-101, 1997.
67. 유영수 : 기억장애에 관한 동서의학적 비교, 서울, 동의정신과학회지 7(1) : p.155-166
68. 윤도준 : 老人정신병의 藥物治療, 대한정신藥物학회지, 7(2) : 111-124, 1996.
69. 이가옥 : 老人생활실태 분석 및 정책과제, 한국보건사회연구원, pp.107-136, 1994.
70. 이근후 : 정신과 영역에서의 痴呆, 대한신경과학회지 3(1) : 25-27, 1985.
71. 이영호 외 3인 : 老人患者에 있어서 인지기능 및 기타 臨床증상의 治療경과에 따른 변화에 대한 研究, 신경정신의학, 32(1) : 103-113, 1993.
72. 이웅석 : 調胃升清湯이 Alzheimer's disease 모델 白鼠의 학습과 기억에 미치는 영향, 서울, 경희대학교 대학원, 1998.
73. 이재혁 : 荊防地黃湯이 흰쥐의 Morris 水中 迷路學習과 記憶에 미치는 영향, 서울, 경희대학교 대학원, 1997
74. 이정희 : 老人性 痴呆의 역학-유병률 및 위험요인-, 서울, 대한의학협회지 제37권 제7호, p.778-784, 1994.
75. 이종섭, 김찬형 : 에스트로젠과 알츠하이머병, 대한정신약물학회지, 8(1) : 48-54, 1997.

76. 장현진 : 소양인 형방지황탕, 십이미지황탕, 소음인 보중익기탕, 십전대보탕의 면역반응에 관한 실험적 연구, 경희대학교 대학원, 1994
77. 전덕인 외 2인 : 老人의 痴呆診斷에 대한 한국어판 신경행동학적 인지상태 검사의 타당성, 신경정신의학, 32(4) : 484-491, 1993.
78. 전현수, 한선호 : 신경정신과 老人患者의 臨床的 考察, 신경정신의학 25(4) : 591-605, 1986.
79. 정봉교 외 2인 : 흰쥐의 내측중격핵 손상이 Morris 수중미로과제의 學習에 미치는 效果, 서울, 한국심리학회지, 5 : p.29-44, 1993.
80. 조성완, 박중환 : 痴呆의 臨床的 程度와 인지기능 장애 및 행동 장애간의 상관, 신경정신의학, 33(3) : p.533-537, 1994.
81. 채정호 외 5인 : 痴呆患者에서의 한국어판 老人用 간호사 관찰척도의 타당도와 신뢰도 검증을 위한 예비적 研究, 신경정신의학, 34(3) : 799-805, 1995.
82. 최용준 외 2인 : 건망의 변증분형에 대한 연구, 대한한의학회지, 17(1) : 374-406, 1996.
83. 허 균 : 痴呆의 증상과 診斷, 대한정신藥物회지, 3(1) : 27-32, 1992.
84. 황의완 외 4인 : 痴呆에 관한 韓醫學的 臨床研究, 경희의학, 12(2) : 7-20, 1996.
85. 홍영욱 : 형방지황탕의 항스트레스 효과에 관한 실험적 연구, 경희대학교 대학원, 1992.
86. 江蘇新醫學院編 : 中藥大辭典, 上海科學技術出版社版, 서울, 成輔社 影印, p.318, 387, 613, 636, 1025, 1029, 1092, 1776, 2223, 2535, 2646, 1982.
87. 龔延賢 : 萬病回春 p.225, 226, 香港, 香港宇宙出版公司, 1988.
88. 唐慎微 : 重修政和經史證類備用本草, 北京, 華夏出版社, p.146, 163, 170, 172, 201, 221, 286, 556, 1993.
89. 上海中醫學院編 : 中草藥學, 香港, 商務印書館, p.25, 238, 239, 313, pp. 323-326, p. 452, 470, 574, 591, 1977.
90. 新文豐出版公司 : 新編中藥大辭典, 臺北, 新文豐出版公司, pp.283-287, 692-694, 1454, 1455, pp.1491-1493, p.1771, pp.1945-1949, 1952-1955, p.2060, 2061, pp. 2401-2403, p. 2609, 2610, pp. 2635-2637, 1982.
91. 嚴用和 : 濟生方, 中國醫學大系 中 11卷 p.487, 서울, 麗江出版社 影印, 1980.
92. 연변조선족자치주민족의약연구소 : 조의학 제1책 사상의학론, p62.
93. 吳儀洛 : 本草從新, 서울, 杏林出版社, p.10, 16, 49, 90, 91, 93, 131, 170, 192, 1972.
94. 汪 昂 : 增補本草備要, 서울, 高文社, p.10, 12, 13, 16, 83, 151, 163, 164, 1974.
95. 劉占文 : 中醫養生學, pp.60-66, 北京, 上海中醫藥出版社, 1989.
96. 李中梓 : 醫宗必讀, p.323, 324, 上海, 上海科學技術出版社, 1987.
97. 李梴 : 醫學入門(全五卷中二), p.183, 서울, 大星文化社, 1980.
98. 李曉玲 : 百家論醫, 老年性痴呆從肝論治, 陝西中醫, 16(9):431, 1995.
99. 張介賓 : 景岳全書, p.445, 서울, 杏林書院, 1975.
100. 張明准 : 心-胸-神志病辨證論治, pp.108-112, 黑龍江科學技術出版社, 1988.
101. 錢鏡湖 : 辨證奇文全書, pp.233-235, 臺北, 甘地出版社, 1980.
102. 朱震亨 : 丹溪醫集 中 丹溪心法, p.359-363, 北京, 人民衛生出版社, 1993.
103. 陳貴廷, 楊思澍 : 實用中西醫結合診斷治療學, pp.824-826, 北京, 中國醫藥科技出版社, 1990.
104. 陳士鐸 : 石室秘錄(下), p.316, 317, 서울, 書苑堂, 1984.
105. 蔡蕊 외 3인 : 神經內科中醫治療全書, pp.455-463, 北京, 華夏出版社, 1994.
106. 徐仕珍 : 24例老年性痴呆臨床觀察, 上海中醫藥雜誌, 5:5, 1995.
107. 李貫徹, 孟祥福, 李 光 : 中醫治療老年腦血栓形成後痴呆, 上海中醫藥雜誌, 4:9, 1994.
108. 李中南, 王正雨, 王健平 : 滌痰化痰湯治療腦血管性痴呆15例, 安徽中醫學院學報, 15(1):35-36, 1996.

109. 張覺人 : 呆從痰治, 上海中醫藥雜誌, 3:20-21, 1995.
110. 鄭功澤, 周鶯歌 : 中風痴呆 從痰瘀論治, 上海中醫藥雜誌, 1:14, 1996.
111. 許曉蓉 : 淺談老年痴呆症的治療, 浙江中醫學院學報, 19(3):2, 1995.
112. 黃志雄 : 多發性梗塞性痴呆的中醫分型與治療, 上海中醫藥雜誌, 3:18-19, 1994.
113. Anne G. Osborne : Diagnostic Neuroradiology, pp.772-773, St. Louis, Mosby, 1994.
114. APA(American Psychiatric Association) : D-SM III-R, pp.72-81, 103-106, Cambridge, 1987.
115. Barbara L. Bullock : Pathophysiology ; adaptation and alterations in function 4th edition, pp.1095-1097, Philadelphia, Lippincott, 1996.
116. Eugene Braunwald 외 : Harrison's Principles of Internal Medicine 11th edition, pp. 1993 - 1994, 2011-2019, 2024-2025, New York, McGraw-Hill Book Company, 1987.
117. G David Perkin, Fred H Hochberg : Atlas of clinical neurology 2nd edition, pp.6.2-6.4, London, Wolfe, 1993.
118. J. C. E. Underwood : General and systemic pathology 2nd edition, pp.863-865, London, Churchill living stone, 1996.
119. James B. Wyngaarden 외 : Cecil Textbook of Medicine 17th edition, p2136, pp.1861-1863, 1971-1975, 1998-2001, 2070-2071, 2074-2075, 2079-2080, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1985.
120. John Stirling Meyer : Medical Neurology 3rd edition, pp.175-180, New York, Macmillan Publishing Company, 1979.
121. Lewis P. Rowland : Merritt's Textbook of Neurology 7th edition, pp.1-6, 508-513, Philadelphia, Lea & Febiger, 1984.
122. M. Steriade, D. Bielsold : Brain cholinergic systems, pp.190-191, 387-426, New York, Oxford University press, 1990.
123. A. Claudio Cuello : Progress in brain research(vol.98) ; cholinergic function and dysfunction, pp.40-44, 51-56, 416-452, Amsterdam, Elsevier, 1993.
124. Alan A. Boulton, Glen B. Becker, Augusto V. Juorio : Neuromethods(vol.12), pp.414-419, New Jersey, Human press, 1989
125. Aspley S, Fone KC : Galanin fails to alter both acquisition of a two trial per day water maze task and neurochemical markers of cholinergic or serotonergic neurones in adult rats, Brain Res, 622(1-2):330-336, 1993.
126. Beatty WW, Schavalia DA : Rat Spatial memory ; Resistance to retroactive interference at long retention intervals : Animal Learning & Behavior, 8:550-552, 1980.
127. Beatty WW, Schavalia DA : Spatial memory in Rats: Time course of working memory and effect of anesthetics, Behavioral and Neural Biology, 28:454-462, 1980.
128. Bolhuis JJ, Bijlsma S, Ansmink P : Exponential decay of spatial memory of rats in a radial maze, Behavioral and Neural Biology, 46 :115-122, 1986.
129. Brent A. Vogt, Michael Gabriel : Neurobiology of cingulate cortex and limbic thalamus, pp.60-64, 606-621, Boston, Birkhauser, 1993.
130. Cedric L. Williams, James L. McGaugh : Enhancement of memory processing in an inhibitory avoidance and radial maze task by post-training infusion of bombesin into nucleus tractus solitarius, Brains res, 654:251-256, 1994.
131. Chui HC, Victoroff JI, Margolin D, Jagust W, Shankle R, Katzman R : Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzhei-

- mer's Disease Diagnostic and Treatment Centers, *Neurology*, 42(3 Pt 1):473-480, 1992.
132. Clark AS, Mitre MC, Brinck-Johnsen T : Anabolic-androgenic steroid and adrenal steroid effects on hippocampal plasticity, *Brain Res.* 679(1):64-71, 1995.
134. Decker MW, Majchrzak MJ, Anderson DJ : Effects of nicotine on spatial memory deficits in rats with septal lesions, *Brain Res.* 572(1-2):281-285, 1992.
135. Deupree DL, Turner DA, Watters CL : Spatial performance correlates with in vitro potentiation in young and aged Fischer 344 rats, *Brain Res.* 554(1-2):1-9, 1991.
136. Fisher A, Brandeis R, Karton I, Pittel Z, Gurwitz D, Haring R, Sapir M, Levy A, Heldman E : (+)-cis-2-methyl-spiro(1, 3-oxathiolane -5, 3') quinuclidine, an M1 selective cholinergic agonist, attenuates cognitive dysfunctions in an animal model of Alzheimer's disease, *J Pharmacol Exp Ther*, 257(1):392-403, 1991.
137. Folstein MF, Folstein SE, MuHugh PR : "Mini-mental state", a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician, *J Psychiatry Res*, 12:189-198, 1975.
138. Hickey RW, Akino M, Strausbaugh S, De Courtmn-MyersGM : Use of the Morris water maze and acoustic startle chamber to evaluate neurologic injury after asphyxial arrest in rats, *pediatr Res.* 39(1):77-84, 1996.
139. Horita A, Carino MA, Zabawska J, Lai H : TRH analog MK-771 reverses neurochemical and learning deficits in medial septal-lesioned rats, *Peptides*, 10(1):121-124, 1989.
140. Hoshi M, Takashima A, Murayama M, Yasutake K, Yoshida N, Ishiguro K, Hoshino T, Imahori K : Nontoxic amyloid beta peptide 1-42 suppresses acetylcholine synthesis. Possible role in cholinergic dysfunction in Alzheimer's disease, *J Biol Chem* 272(4):2038-2041, 1997.
141. John R. Smythies, Ronald J. Bradely : International review of *Neurology*(vol.33), pp. 92-99, San Diego, Academic press, 1992.
142. Jorn AF, Korten AE. Henderson AS : The prevalence of dementia: A quantitative integration of the literature, *Acta Psychiat Scand*, 76:465-479, 1987.
143. Katzman R, Saitoh T : advances in Alzheimer's disease, *FASEB J*, 5:278-286, 1991.
144. Katzman R : Alzheimer's disease, *N Eng J Med*, 314:964-973, 1986.
145. Kirk, R. E.(1982). Procedures for the behavioral sciences(pp.77-84). California: Brooks /Cole Publishing Company.
146. Knowlton B, McGowan M, Olton DS : Hippocampal stimulation disrupts spatial working memory even 8th after acquisition, *Behavioral and Neural Biology*, 44:325-337. 1985.
147. Maciag CM, Logue AR, Tinker WJ, Saydoff JA, Tam SW, Zaczek R : Studies on the role of K⁺, Cl⁻ and Na⁺ ion permeabilities in the acetylcholine release enhancing effects of linopirdine (DuP 996) in rat cortical slices, *J Pharmacol Exp Ther*, 271(2):891-897, 1994.
148. Magnani M, Pozzi O, Biagetti R, Banfi S, Dorigotti L : Oxiracetam antagonizes the disruptive effects of scopolamine on memory in the radial maze, *Psychopharmacology*, 106:175-178, 1992.
149. Marchi M, Raiteri M : Nicotinic autoreceptors mediating enhancement of acetylcholine release become operative in conditions of "impaired" cholinergic presynaptic function, *J Neurochem*, 67(5):1974-1981, 1996.
150. Mary Elizabeth Roth : Advances in Al-

- zheimer's disease, *The Journal of Family Practice*, 37(6):593-607, 1993.
151. McGurt SR, Levin ED, Butcher LL : Dopaminergic drug reverse the impairment of radial-arm maze performance caused by lesions involving the cholinergic medial pathway, *Neuroscience*, 50(1):129-135, 1992.
152. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM : Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDSADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Service Task Force on Alzheimer's disease, *Neurology*, 34:939-943, 1984.
153. Micheal Swash, John Oxbury : *Clinical Neurology*(vol.1), pp.120-129, New York, Churchill Livingstone, 1991.
154. Mulley GP : Differential diagnosis of dementia. *BMJ*, 292:1416-1418, 1986
155. Ogren SO, Hokfelt T, Kask K, Langel U, Bartfai T : Evidence for a role of the neuropeptide galanin in spatial learning [letter], *Neuroscience*, 51(1):1-5, 1992.
156. Olton DS, Collison C : Intramaze cues and "odor trials" fail to direct choice behavior on an elevated maze, *Animal Learning and Behavior*, 7:221-223, 1979.
157. Olton DS : *Mazes, maps and memory*, *American psychologist*, 34:583-596, 1979.
158. Patrica CD, Suzanne SM, Naomi A : The brain in older persons with and without dementia, finding on MR, PET, and SPECT image, *AJR*, 162:1267-1278, 1994.
159. Paxinos, G. and Watson, C.(1986). *The rat brain in stereotaxic coordinates*. New York : Academic Press.
160. Sarter M : Neuronal mechanisms of the attentional dysfunctions in senile dementia and schizophrenia: two sides of the same coin?, *Psychopharmacology*, 114(4):539-550, 1994.
161. Schacter GB, Yang CR, Innis NK, Mogensen GJ : The role of the hippocampal-nucleus accumbens pathway in radial-arm maze performance, *Brain Res*, 494(2):339-349, 1989.
162. Smith CP, Bores GM, Petko W, Li M, Selk DE, Rush DK, Camacho F, Winslow JT, Fishkin R, Cunningham DM, Brooks KM, Roehr J, Hartman HB, Davis L, Vargas HM : Pharmacological activity and safety profile of P10358, a novel, orally active acetylcholinesterase inhibitor for Alzheimer's disease, *J Pharmacol Exp Ther*, 280(2):710-720, 1997.
163. Svensson AL, Zhang X, Nordberg A : Biphasic effect of tacrine on acetylcholine release in rat brain via M1 and M2 receptors, *Brain Res*, 726(1-2):207-212, 1996.
164. Torre JC, Fortin T, Park GA, Butler KS, Kozlowski P, Pappas BA, de Socarraz H, Saunders JK, Richard MT : Chronic cerebrovascular insufficiency induces dementia-like deficits in aged rats, *Brain Res*, 582(2):186-195, 1992.
165. Volpe BT, Hendrix CS, Park DH, Towle AC, Davis HP : Early post-natal administration of 5,7-dihydroxytryptamine destroys 5-HT neurons but does not affect spatial memory, *Brain Res*, 589(2):262-267, 1992.
166. Walsh TJ, Herzog CD, Gandhi C, Stackman RW, Wiley RG : Injection of IgG 192-saporin into the medial septum produces cholinergic hypofunction and dose-dependent working memory deficits, *Brain Res*, 726(1-2):69-79, 1996.
167. Walsh TJ, Kelly RM, Dougherty KD, Stackman RW, Wiley RG, Kutscher CL : Behavioral and neurobiological alterations induced by the immunotoxin 192-IgG-saporin: cholinergic and non-cholinergic effects following

i.c.v. injection, Brain Res, 702(1-2):233-245, 1995.

168. Weiler PG : The public health impact of Alzheimer's disease, Am J Public health, 77:1157-8, 1987.
169. Xiao WB, Nordberg A, Zhang X : Effect of in vivo microdialysis of 1,2,3,4-tetrahydro-9-aminoacridine (THA) on the extracellular concentration of acetylcholine in the striatum of anesthetized rats, J Pharmacol Exp Ther, 265(2):759-64, 1993.
170. Yamazaki M, Matsuoka N, Kuratani K, Ohkubo Y, Yamaguchi I, Ibaraki : FR121196, a potential antidementia drug, ameliorates the impaired memory of rat in the Morris water maze, J Pharmacol Exp Ther, 272(1):256-263, 1995.
171. Yonemori F, Yamada H, Yamaguchi T, Uemura A, Tamura A : Spatial memory disturbance after focal cerebral ischemia in rat, J Cereb Blood Flow Metab, 16(5):973- 980, 1996.

= ABSTRACT =

The effects of Hyungbangjiwhangtang on Learning and Memory of AD Rats using Morris water maze and Radial arm maze paradigm

Yun Suk Jo,
Wei Wan Whang,
Hyun Taek Kim*,
Soon Kwon Park*

Dept. of Neuropsychiatry, College of Oriental Medicine Kyung Hee University, Seoul, Korea

* Dept. of Psychology, Korea University, Seoul, Korea

The effects of Hyungbangjiwhangtang on the enhancement of learning and memory of AD model rats were studied with Morris water maze and radial arm maze. Sample group was electrolytically lesioned on nbM, and then daily treated with the medicine for two months. Control group with nbM lesion, and sham group with the sham operation were treated the vehicle for same duration. The following results were observed.

1. As the learning trials of Morris water maze processed repeatedly, sham group achieved 201.64±33.13 seconds in 1st trial, 153.14±61.80 seconds in 2nd, 106.21±46.81 seconds in 3rd, 76.64±48.40 seconds in 4th, and 52.29±38.25 seconds in 5th. The control group achieved 224.08±29.16 in 1st trial, 191.77±67.97 seconds in 2nd, 177.77±65.44 seconds in 3rd, 140.92±68.27 seconds in 4th, and 126.46±79.15 seconds in 5th. The sample group achieved 223.36±23.33 seconds in 1st trial, 215.86±38.93 seconds in 2nd, 190.79±51.57 seconds in 3rd, 155.79±62.67 seconds in 4th, and 127.93±62.11 seconds in

5th. Therefore, these data shows that all three groups were improved in learning capacity as trials were repeated, but the sham group showed more prominent improvement in learning compared with the control group($p<0.05$).

2. In memory retention test of Morris water maze that counts the staying time in the target area, sham group stayed for 15.36 ± 5.39 seconds, the control group stayed for 5.54 ± 5.64 seconds, and the sample group stayed for 7.43 ± 6.09 seconds. The analysis of the memory retention data shows that the sham group marked more significant improvement statistically in memory retention compared with the control group ($p<0.05$).

3. In the learning of radial arm maze, the number and rate of animals that arrive the learning criteria amounted 12 out of 14, 85.7% in sham group, 4 out of 13, 30.8% in the control group, and 10 out of 14, 71.4% in the sample group. So, the sample group shows better learning capacity significantly compared with the control group($p<0.05$).

With the experimental results above, Hyungbang-jiwangtang can be supposed to have the improving effects on the learning and memory of AD rats induced by eletronical injury of nbM.