

원 저

## 腦卒中後 腦萎縮에 대한 調經論的 接近

윤상협, 이종수<sup>1)</sup>

경희대학교 동서의학연구소, 경희대학교 한의과대학 재활의학과<sup>1)</sup>

### Role of 17β-Estradiol on Brain Atrophy Following Cerebral Infarction

Sang-Hyub Yoon, Jong-Soo Lee<sup>1)</sup>

East-West Medical Research Institute Kyunghee University,  
Department of Oriental Rehabilitation Medicine College of Oriental Medicine, Kyunghee University<sup>1)</sup>

**Objective :** The aim of this study was to investigate the neuroprotection effect of estrogen on brain atrophy following cerebral infarction.

**Method :** All animals in this study were classified into 4 groups; ovariectomy group (OVXgroup), cerebral infarction group (INF group), combination ovariectomy and cerebral infarction group (OVX + INF group), and naturally intact group for control data (NOR group). Cerebral infarction was made by Chen's method with some modification. Ovariectomy was performed by Wayforth's method. Experimental data for each group was collected at 15 days, 1 month, 3 months, and 6 months after starting observation. Serum 17β-estradiol(E2) was determined by radioimmunoassay. Brain volume was measured and calculated with image analysis. Each brain was sliced at intervals of 2mm in chamber after 30 min of freezing in refrigerator. Cerebral volume was obtained by sum of volume of each slice level, which was mean area × 2mm.

**Results :** Cerebral ischemia was found to decrease the serum concentration of 17β-estradiol and to inhibit the physiologically compensatory function of the ovariectomized rats. Also we found that deprivation of estrogen have resulted in more severe cerebral atrophy followed by cerebral infarction.

**Conclusion :** It is suggested that estrogen has a neuroprotection effect on cerebral atrophy following cerebral infarction. (J Korean Oriental Med 2000;21(4):9-15)

**Key Words:** 17β-estradiol, Brain atrophy, Cerebral ischemia, Rat

## 서론

清代의 閻<sup>1)</sup>만은 胎產心法의 類中風癱瘓論에서 독특하게 중풍증후에 있어서 衝脈의 역할을 기술하고

있다. 이것은 중풍의 病機論과 治療法을 기술한 역대 의 醫書 및 婦人科專門醫書<sup>2,3)</sup>에서도 볼 수 없었던 내용으로 중풍증후의 성별 차별성을 시사한 최초의 문헌으로 간주되나 閻자신도 이것을 뒷받침하는 구체적인 설명이나 처방을 제시하지는 못했다.

일반적으로 中風治療는 病因病機論에 의거하여 초기에 清熱瀉下治痰順氣化痰을, 회복기에는 大補氣血하는 것을 원칙으로 하며 產後中風일 경우는 대보기를

· 접수 : 2000년 9월 26일 · 채택 : 12월 5일  
· 교신저자 : 윤상협 경희대학교 종로한방병원 내과  
(Tel. 02-765-0821, Fax. 02-765-2512)  
· 본논문은 1998년도 한의학연구소 2010 project 연구비에 의하여 수행되었음.

혈이 治痰보다 우선한다<sup>4,6)</sup>.

여성은 갱년기의 난소위축과 산부인과적 질환 등으로 인하여 남성보다 성호르몬이 급격하게 감소될 기회가 높은데<sup>7)</sup> 여성의 경우 estrogen 결핍과 순환기 및 신경세포의 퇴행성 질환의 발생빈도와 강한 상관성이 있는 것으로 파악되고 있으며<sup>8-12)</sup> 폐경후의 뇌졸중 발생증가와도 관련이 있다<sup>13,14)</sup>. 최근 흰쥐를 이용한 허혈성 뇌손상실험에서도 뇌손상에 대한 성별 감수성의 차이가 있음이 확인되고 있는데 이러한 감수성 차이는 estrogen에서 비롯하는 것으로 추정한다<sup>15,16)</sup>.

그래서, 앞의 문헌적 보고는, 여성의 뇌졸중치료가 中風證의 범주에서 이루어지고 있지만, 기존의 辨證施治에다가 調經論的 接近을 도모하는 것이 환자의 예후를 개선시키는데 효과적일 수 있음을 시사한다.

본 연구의 목적은 여성의 뇌졸중 후유증인 뇌위축에 대한 조정론적 접근의 타당성을 규명하고자 하는 것이며, 이를 위해 실험적 뇌허혈 및 난소적출의 동물모형을 이용하여 뇌의 위축 정도와 성호르몬의 상관성을 관찰하였다.

## 실험 방법

### 1. 실험동물의 준비

주령이 10주이고 체중 200-210g의 Sprague Dawley 계 암컷 흰쥐를 실험실환경 (온도 20±2℃, 습도 60%, 12시간 암기, 12시간 명기)에 2주간 적응시킨다. 실험동물에 entobal 50mg/kg(한림제약)을 복강 주사하여 마취시킨 후, heating pad(FINE science tools) 위에 두고 직장온도 38℃로 고정시켰다.

### 2. 뇌경색 유발

뇌경색 유발은 Chen의 방법<sup>17)</sup>을 다소 수정하여 사용하였다. 간기하면 실험동물을 supine position으로 고정시킨 후, 경부에 midline incision을 가하고 양측 경동맥을 주위 조직으로부터 분리하여 1-0 sutute silk로 결찰 또는 견인될 수 있도록 준비하였다. 다음, 동물을 lateral position으로 두고 좌측 안와와 귀 사이를 2cm 정도 절개하여 피부를 박리한 후 다시 측두근

을 절개하여 infratemporal fossa가 노출되게 하였다. subtemporal craniectomy를 실시하고 25-gauge needle로 경막을 제거하여 rhinal fissure와 olfactory tract 사이의 중뇌동맥을 노출시켰다. 이 부위를 전기 소작하여 폐색시키고 그 가운데를 절단한 즉시, 좌측 경동맥을 결찰하여 영구 폐색시키고, 우측 경동맥을 aneurysm clip(Sugita, Japan)으로 폐색시켰다. 폐색 40분 후, clip을 제거하여 혈류의 재관류 상태를 확인하고 절개부위를 봉합한 다음 gentamicin 8mg/마리를 복강 주사하였다. 실험동물을 cage에 다시 두고 실험 목적에 사용하였다.

### 3. 난소적출

난소적출은 Wayforth의 방법<sup>18)</sup>에 따랐다. 간기하면, 실험동물을 복와위로 둔 다음 등중상부와 꼬리 기저부사이의 피부를 1cm정도 절개하였다. 다음 배측 복부 근육을 박리하고 연이어서 복막을 절개하였다. 홀더로 난소주위의 지방을 집어서 근육 절개부 사이로 잡아 당기고 복강외로 노출시켜 uterine horn을 6-0 suture thread로 묶은 후 fallopian tube와 uterine horn을 다시 복강내로 넣었다. 복막과 절개된 피부를 봉합한 다음 gentamicin 8mg/kg을 복강주사하고 다시 cage로 되돌려 두었다.

### 4. 17β-Estradiol (E2) 농도측정

체혈은 뇌적출을 실시하기 전 가벼운 ether 마취하 심장천자로 이루어졌다. 혈액을 원심분리기용 시험관에 넣고 3000rpm 15분간 원심분리시켰다. 혈청중 estradiol 함량은 coat-A count estradiol kit (Diagnostic products Co.)를 이용하여 radioimmunoassay법 (ABRAHAM)에 따라 측정하고 gamma counter(1kb 1470 V count. Wallac Co. Finland)를 이용하여 정량하였다.

### 5. 뇌위축 계속

실험이 종료된 후 실험동물에 20% urethane 1cc를 복강 주사하여 마취시킨 후 150cc 생리식염수와 10% formaline 용액으로 intracardiac perfusion한 다

음, 뇌를 적출하여 냉장고에 30분간 얼린 후 brain slicer (Zivic miller Laboratories, PA, USA)에 넣고 frontal pole에서 2mm간격으로 절단하였다. 각절편의 면적을 image analysis system(zoom stereomicroscope+image pro+software+IBM computer)을 사용하여 측정하였다. 뇌반구의 부피는 각절편의 부피의 합으로 하였다. 각절편의 부피는 평균 면적(절편의 전면적+후면적/2) 두께 2mm로 하였다.

6. 실험디자인

실험군을 단순히 난소만 적출된 난소적출군(OVX group)이라 함, 뇌허혈성 손상을 받은 뇌경색군(이하 INF group)이라 함, 난소적출후 뇌허혈 손상을 받은 난소적출 뇌경색군(이하 OVX + INF group)이라 함) 그리고 대조군을 위한 자료로 정상군으로(이하 NOR group)이라 함) 나누었다. 난소적출 뇌경색군의 경우는 난소적출 1주일 후 뇌허혈 손상이 가해진 날을 관찰시점으로 하였다. 이후 각 실험군마다 관찰시기인 15일, 1달, 3달, 6월후에 각각 8마리씩 무작위로 선택하였다.

7. 통계처리

모든 자료는 mean S.D.로 나타내었고 Kruskal Wallis & Bonferonii test로 통계처리하여 P<0.05이 아닌 경우, 유의성이 있는 것으로 간주하였다.

연구결과

1. 난소적출 및 뇌허혈 손상이 혈청 17β- estradiol 농도 변동에 미치는 영향

뇌허혈 손상은 혈청 17β- estradiol 농도를 감소시킬 뿐만아니라 난소적출후 생리적 보상기능도 일시적으로 억제하였다. 난소적출군은 일시적인 감소와 상승이 있는 후 다시 감소하는 양상을 보였는데 적출 15일후에 평균 59%(P<0.05)의 감소가 있고 1개월 후에는 정상군에 비하여 9%정도 감소하는 일시적 상승이 있었다. 그러나 3개월후에는 다시 56%(P<0.05), 6개월후에는 50%(P<0.05)의 감소가 관찰되었다.

뇌경색군은 점진적인 감소가 일정기간 지속한 후 다시 상승하는 양상을 보였는데 통계학적으로는 유의성이 인정되지 않았으나 정상군과 비교하여 1개월 후 24%, 3개월후 20%의 감소가 있었다. 그러나 6개월후에는 정상군보다 20%의 상승이 관찰되었다

난소적출 뇌경색군은 실험군중에서 가장 낮은 혈청농도를 보였으며 15일후에는 85% (P<0.05), 1개월후에는 62% (P<0.05), 3개월후 63%(P<0.05), 6개월후 51%(P<0.05)의 감소를 보였으며 6개월후의 수치는 난소적출군의 범위에 근접하였다(Table 1).

2. 난소적출 및 뇌허혈손상이 뇌위축에 미치는 영향

동측 대뇌반구의 진행성 뇌위축은 뇌경색군보다 난소적출 뇌경색군에서 신속하고 심하게 진행되었다. 대측반구의 정상군에 대한 평균용적 감소는 뇌경색군의 경우, 뇌허혈손상 15일후 12% (P<0.05), 1개월후 20%(P<0.05), 3개월후 26%(P<0.05), 6개월후

Table 1. Changes of Serum 17β- Estradiol Concentration in each Group

	15day	1 month	3 month	6 month
NOR group	40.6± 9.6a)	32.3±17.2	36.8±19.1	35.9±13.3
OVX group	16.8± 6.4*	29.7± 5.5	16.0± 3.1*	17.9± 9.31*
INF group	38.4±18.2	24.4± 7.7	29.4±10.3	43.0±24.2
OVX+INF group	6.1± 6.9*#	12.1± 6.9*#	13.8± 4.4*	17.6± 6.9*

a) mean S.D.(IU/L)(N=8,8,8,8,)

\* P <0.05 by Kruskal Wallis & Bonferonii test

NOR group ;the naturally intact group

INF group ; the cerebral infarcted group

# P <0.05 by significance between OVX group and INF group

OVX group ;the ovariectomized group

OVX+INF group ; the ovariectomized and cerebral infarcted group

36%(P<0.05)의 감소가 있었다. 난소적출뇌경색군의 경우는 각각 22%(P<0.05), 26%(P<0.05), 32%(P<0.05), 39%(P<0.05)의 감소가 있었으며 특히 뇌경색 군과의 비교에서도 15일, 1월, 3월에 각각 P<0.05의 유의성이 관찰되었다(Table 2). 한편, 뇌허혈손상이 가해지지 않았던 난소 적출군은 정상군과 비교에서는 별다른 유의성이 보이지 않았고 실험군간의 대측 대뇌반구의 위축비교에서도 유의성이 나타나지 않았다(Table 2,3).

### 고 찰

본연구는 여성의 뇌졸중후 뇌위축 과정에 17β-estradiol이 일정한 역할을 한다는 것을확인하였고 여성의 중풍증과 衝脈이 상호 밀접한 관계에 있음을 추측한 關의 주장이 옳았음을 확인한데 의의가 있다.

여성은 남성에 비하여 산부인과적 질환으로 인한 양측 난소의 절제 또는 갱년기의 난소위축에 의해서 급격한 성호르몬의 감소를 경험하게 된다<sup>7)</sup>. 여성의 estrogen 결여는 골다공증, 비만, 동맥경화증 등의 성인병<sup>9,11,12)</sup>과 Alzheimer씨병 또는 신경세포 퇴행성질환<sup>10)</sup>의 발병 빈도를 증가시킨다. 특히 퇴행성 신경세

포 소실과 관련된 estrogen작용에는 hemoglobin, chemical hypoxia, amyloid protein, 흥분성의 아미노산 신경전달물질 등의 유해자극에 대한 뇌신경세포의 방어기능의 약화<sup>19-21)</sup> 그리고 신경세포내 choline acetyl transferase의 활성억제와 Nerve growth factor messenger RNA의 감소<sup>22,23)</sup>로 인한 신경세포의 영양 대사장애 등이 주요한 기전으로 대두되고 있다.

清代의 關은 胎産心法の 類中風痲痺論에 여성의 중풍과 관련하여 여성의 월경을 주관하는 衝맥의 역할을 기술하고 있는데 여성중풍의 예후에 대한 생리 기능을 구체적으로 설명하지는 못했다.

충맥이 여성생리와 관련된 것이라면 여성생리는 시상하부-뇌하수체-성선축에 관여하는 여성호르몬의 변화에 의하여 나타나는 현상으로 關의 주장은 뇌졸중과 성호르몬의 연관성을 짐작케 한다.

뇌졸중의 뇌손상은 급성기의 1차적 손상과 신경세포의 퇴행이 시작하는 뇌위축의 2차적 손상으로 나누어진다. 뇌졸중 연구에 대한 대다수 관심은 초기 뇌손상을 최소화하는데 있으며 2차적 뇌위축에 대해서는 아직 연구가 활발하지 않는 상태이다. 하지만 뇌졸중의 주요 후유증인 운동장애, 실어증, 치매 등의 발병후 점진적 악화는 뇌졸중후의 뇌위축과 관계있

Table 2. Changes of Ipsilateral Hemisphere Volume in Each Group

	15day	1 month	3 month	6 month
NOR group	508.4±19.4a)	512.7±22.1	504.4±14.2	515.0±15.8
OVX group	505.3±25.4	509.5±25.2	502.5±15.7	506.6±26.3
INF group	447.4±35.2*	411.9±21.3*	574.1±50.8*	330.5±31.7*
OVX+INF group	397.1±36.8*#	381.0±24.6*#	340.9± 5.1*#	313.9±26.7*

a) mean S.D.(mm3)(N=8,8,8,8.)

\* P <0.05 by Kruskal Wallis & Bonferonii test

# P <0.05 by significance between OVX group and INF group

NOR group ;the naturally intact group

OVX group ;the ovariectomized group

INF group ; the cerebral infarcted group

OVX+INF group ; the ovariectomized and cerebral infarcted group

Table 3. Changes of Contralateral Hemisphere Volume in Each Group

	15day	1 month	3 month	6 month
NOR group	512.9±19.2a)	512.0±20.3	507.8±16.1	514.0±14.7
OVX group	511.4±24.8	519.9±24.7	503.5±16.4	509.8±25.5
INF group	507.6±18.8	500.7±18.1	505.2±20.0	504.9±15.7
OVX+INF group	499.6±21.7	502.0±23.8	507.8±17.7	504.2±19.6

a) mean S.D.(mm3)(N=8,8,8,8.)

NOR group ;the naturally intact group

OVX group ;the ovariectomized group

INF group ; the cerebral infarcted group

OVX+INF group ; the ovariectomized and cerebral infarcted group

다<sup>24,26</sup>). 따라서 문헌적 보고를 고려해 볼 때, 여성의 경우 뇌졸중후 뇌위축과정의 estrogen역할이 예견된다.

저자들은 실험의 목적을 위하여 estrogen중 생리활성이 가장 강하고 시험관내 실험에서 신경세포 보호작용<sup>20</sup>이 있는 확인된 17 $\beta$ -estradiol을 지표로 하여 6개월 동안 각 실험군의 혈청 17 $\beta$ -estradiol 농도 변동을 관찰하였다. 먼저, 지금까지의 보고된 문헌<sup>27-30</sup>에서의 난소적출후의 흰쥐 혈청 17 $\beta$ -estradiol 농도의 관찰은 단기간에 국한되었던 것에 반하여 본연구에서의 6개월 관찰결과는 난소적출후의 혈청 17 $\beta$ -estradiol 변동에 대한 더욱 분명한 기초자료를 제공한다는 점에서 그 의의가 높다고 하겠다. 난소적출후의 혈청 17 $\beta$ -estradiol 농도는 일시적 감소가 있을 후 생리적 범위에는 미치지 못하는 상승을 하였다가 다시 감소하는 양상을 보였다. 뇌경색후는 점진적인 감소가 일정기간 지속한후 다시 상승하는 양상을 보였는데 허혈발생 직후 혈청 17 $\beta$ -estradiol의 농도의 감소가 있었으며 손상이 클수록 혈청 17 $\beta$ -estradiol의 감소가 현저하였다고 한 Zhang<sup>31</sup>의 보고와도 일치하였다. 6월후에는 정상치보다 20%정도 높게 나타났다. 여기서의 20%증가가 뇌위축 진행의 정지와 관련이 있는지는 확인할 수 없었다. 난소적출 뇌경색군에서는 예상대로 혈청 17 $\beta$ -estradiol의 감소가 가장 현저하였으며 아울러 생리적 보상기능이 회복하는데도 상당한 시간이 소요됨을 보여 주었다. 따라서, 이러한 결과는 여성에서의 뇌졸중 발병은 시상하부-뇌하수체-난소축의 기능실조, 생리적 보상기능의 억제에 의하여 혹은 직접적인 소모에 의하여 혈청 17 $\beta$ -estradiol가 감소됨을 시사한다. 감소된 혈청 17 $\beta$ -estradiol은 신경세포의 유해자극에 대한 방어기능의 지속적인 약화와 영양장애를 초래할 수 있다. 하지만 혈청 17 $\beta$ -estradiol의 감소가 신경세포보호에 대한 직접적인 작용의 결과인가를 확인하기 위해서는 뇌신경세포내의 17 $\beta$ -estradiol농도를 직접 측정할 필요가 있으며 뇌허혈 자극량에 대한 17 $\beta$ -estradiol의 농도 변화와 난소적출 후 뇌허혈 자극이 보상기능에 미치는 영향 역시 규명되어야 할 부분으로 생각한다.

일반적으로 뇌위축은 뇌부종의 소실과 동반되며 1

주일이상 경과하면 신경핵 농축, 핵주위 조직의 위축, 축삭의 퇴행성 변화<sup>32,33</sup> 등이 일어나며 3주에서 6주 사이에 퇴행성 변화가 더욱 진행되어 핵농축이 더욱 심해지며 육안상 공동화를 보이게 되고 3개월이 후에는 뇌위축의 대강이 완성되는 것으로 알려져 있다<sup>34</sup>. 본연구의 뇌경색 유발군의 뇌위축 정도는 수컷 흰쥐를 이용한 Hara<sup>35</sup>등의 뇌허혈 자극후 7일후에 6%, 1개월후에 13%, 3개월후에 31%, 9개월후에 35%의 경시적인 감소가 있었던 보고와도 부합된다. Fujie<sup>32</sup>등은 수컷 흰쥐의 bregma 후방 3.5mm의 뇌종단 절편을 이용한 좌우상사부의 면적을 각각 비교하였던 바, 동측이 대측에 비하여 1개월후에 23%, 3개월후에 46%, 6개월후에 46%의 감소가 있었다고 하였다. 특히, 동측 대뇌반구의 뇌위축이 뇌경색군보다 난소적출 뇌경색군에서 보다 신속하고 심하게 진행된다는 본 실험의 결과는 여성호르몬이 결핍될 경우 퇴행성 변화를 겪게 되는 신경세포가 더욱 증가하여 세포의 소실이 더 심해질 수 있음을 보여주고 있고, 여성호르몬이 부족하거나 결여된 상태에서의 여성의 뇌손상은 남성보다 뇌위축이 심하고 또한 신속하게 진행될 가능성이 있음을 시사한다. 한편 조직학적 변화에 대한 규명이 없었지만 장기간의 관찰을 실시할 경우 대측반구의 형태학적 관찰은 어느 정도의 위축을 보일것으로 기대하였지만 예상의 결과를 얻을 수 없었다. 이러한 현상은 동측반구의 뇌위축이 estrogen결여에서 오는 신경세포보호기능의 약화와 더불어서 또다른 기전이 작용함을 시사한다.

본 연구를 통해서 뇌졸중후 뇌위축에 대한 17 $\beta$ -estradiol의 역할이 확인되었지만, 뇌위축 치료제로서의 estrogen 활용은 제한적일 수 있다. 왜냐하면, estrogen이 자궁내막암 또는 유방암의 발생<sup>12</sup>을 가중시킨다는 부인과적 문제점 이외에도 장기간의 estrogen의 사용은 혈액의 응고상태를 변화시켜 뇌경색을 유발시키는 위험성<sup>36,37</sup>도 있기 때문에 뇌졸중 환자를 대상으로 장기간 사용하는 것은 좀 더 연구되어야 할 것으로 생각한다. Hagino<sup>38</sup>는 當歸芍藥散이 폐경기 흰쥐의 혈청 estrogen의 농도를 상승시킨다고 보고하였고 난소적출 흰쥐를 대상으로 한 실험

에서도 일부의 조경약이 혈청 estrogen의 농도를 상승시킨다는 보고들은 시상하부 뇌하수체 또는 성선을 자극하여 성호르몬의 균형적 조절을 유도해 정상적인 생리가 유지되게끔하는 調經藥이 뇌졸중후 뇌 위축치료제 개발을 위한 소재가 될 수 있음을 시사한다.

### 참고문헌

1. 閻純疆. 胎產心法. 北京:人民衛生出版社. 1988:417-419.
2. 羅元愷. 中醫婦科學. 서울:醫聖堂. 1993:57,119-127,162-165.
3. 宋炳基. 한방부인과학. 서울:행림출판. 1978:32-40.
4. 배철환,이경섭. 閉鎖性腦卒中에 대한 임상적 연구. 대한한의학회지. 1987;8(2):36-46.
5. 오세봉. 뇌졸중에 대한 동서의학적 고찰. 대한한의학회지. 1986;7:2.
6. 조기호,이경섭. 원발성 뇌실질내출혈에 관하 임상적 고찰. 대한한의학회지. 1983;7:129-54.
7. 대한산부인과학회. 부인과학. 서울:도서출판 칼빈서적. 1991:309-306.
8. Loho RA. Cardiovascular implications of estrogen replacement therapy. *Obstet Gynecol.* 1990;75(supple 4):185:53.
9. Riggs BL. Osteoporosis in:Wynngarnden JB, Smith LH, eds. Cecil textbook of medicine. 4th ed. Philadelphia:WB Saunders Co. 1988:1510-1515.
10. Motel KF, Meyer JS. Lack of postmenopausal estrogen replacement therapy and risk of dementia. *Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 1995;7:334-337.
11. Rothmann RH, Simeone FA. the Spine. 3th ed. Philadelphia : WB Saunders Co. 1992:1393-1024.
12. Sourander L, Rajala T, Erkkola R, Helenius H. Cardiovascular and cancer morbidity and mortality and sudden cardiac death in postmenopausal women on oestrogen replacement therapy(ERT). *Lancet.* 1998;352(9145):1965-1969.
13. Falkeborn M, Persson I. Hormone replacement therapy and the risk of stroke. Follow-up of a population-based cohort in Sweden. *Arch Intern Med.* 1993;153:1201-1209.
14. Wenger NK, Speroff L, Packard B. Cardiovascular health and diseases in women. *Engl J Med.* 1993;329:247-256.
15. Alkayed NJ, Harukuni I, Kimes AS, London ED, Traystman RJ, Hum PD. Gender-linked brain injury in experimental stroke. *Stroke.* 1998;29:159-166.
16. Hall ED, Pazara KE, Linseman KL. Sex difference in postischemic neuronal necrosis in gerbils. *J of Cerebral Blood Flow and Metabolism.* 1991;11:292-298.
17. Chen ST, Hsu CY, Hogan EL, Maricq H, Balentine JD. A model of focal ischemic stroke in the rat : reproducible extensive cortical infarction. *Stroke.* 1986;17:738-743.
18. Waynforth HB. Experimental and surgical technique in the rat. Academic Press. 1980:160-163.
19. Goodman Y, Bruce AJ, Cheng B, Mattson MP. Estrogen attenuate and corticosterone exacerbates excitotoxicity ,oxidative injury,and amyloid peptide toxicity in hippocampal neurons. *J. Neurochem.* 1996;66:1836-1844.
20. Riggs BL.Osteoporosis in:Wynngarnden JB, Smith LH, eds. Cecil textbook of medicine. 4th ed. Philadelphia:WB Saunders Co. 1988:1510-1515.
21. Weaver CE, Chung MP, Gibbs TT, Farb DH. 17β-estradiol protects against NMDA-induced exitotoxicity by direct inhibition of NMDA receptors. *Brain Research.* 1997;761:338-341.
22. Gibbs RB, Wu D, Hersh LB, Pfaff DW. Effects of estrogen replacement on the relative levels of choline acetyltransferase,trka,and nerve growth factor messenger rnas in the basal forebrain and hippocampal formation of adults rats. *Exp Neurol.* 1994;129:70-80.
23. McMillan PJ, Singer CA, Dorse DM. The effects of ovariectomy and estrogen replacement mrna expression in the basal forebrain on the adult female Sprague-Dawley rat. *J Neurosci.* 1996;16:1860-1867.
24. Bogousslavsky J, Regli F, Uske A. Thalamic infarcts : clinical syndromes, etiology, and prognosis. *Neurology.* 1988;38:837-848.
25. Graff-Radford NR, Eslinger PJ, Damasio AR, Yamada T. Nonhemoohagic infarction of the thalamus: Behavioral, anatomic, and physiologic correlates. *Neurology.* 1984;34:14-23.
26. Tamura A, Tahira Y, Nagashima H, Kirino K, Gotoh

- K, Hojo, Sano K. Thalamic atrophy following cerebral infarction in the territory of the middle cerebral artery. *Stroke*. 1991;22:615-618.
27. 강명자, 송병기. 승금단이 난소기능에 미치는 영향. 경희대학교 논문집. 1985;14:164-177.
  28. 송병기, 이경섭. 조경종육당이 난소기능에 미치는 영향. 경희한의대논문집. 1983;6:139-151.
  29. 이명진, 이경섭, 송병기. 온포산이 난소기능에 미치는 영향. 경희한의대논문집. 1995;18(2):13-23.
  30. 정봉천, 구본홍. 통경당이 배란 및 임신유지에 미치는 영향. 경희한의대논문집. 1983;6:65-79.
  31. Zhang YQ, Shi J, Rajakumar G, Day AL, Simpkins JW. Effects of gender and estradiol treatment on focal brain ischemia. *Brain Research*. 1998;784:321-324.
  32. Fujie W, Kirino T, Tomukai N, Iwasawa T, Tamura A. Progressive shrinkage of the thalamus following middle cerebral artery occlusion in rats. *Stroke*. 1990;21:1485-1488.
  33. Iizuka H, Sakatani K, Young W. Neuronal damage in rat thalamus after cortical infarcts. *Stroke*. 1990; 21:790-794.
  34. 대한신경외과학회. *신경외과학 2판*. 서울. 중앙문화진수출판사. 1996:275-283.
  35. Hara H, Harada K, Sukamoto T. Chronological atrophy after transient middle cerebral artery occlusion in rats. *Brain Research*. 1993;618:251-260.
  36. Grady D, Wenger NK, Herrington D, Khan S, Furberg C, Hunninghake D, Vittinghoff E, Hulley S. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. The heart and estrogen/progestin replacement study. *Ann Intern Med*. 2000;132(9):689-696.
  37. Teede HJ, Mcgrath BP, Smolich JJ, Malan E, Kotsopoulos D, Liang YL, Peverill RE. Postmenopausal hormone replacement therapy increases coagulation activity and fibrinolysis. *Arterioscler Throm Vasc Biol*. 2000;20(5):1404-1409.
  38. Hagino N. Kampo medicine and neuroendocrine from here to molecular biology. *Journal of Traditional Medicine*. 1996;13:105-107.