

원저

## 치매와 관련된 뇌영역에 투사되는 경혈(외관(SJ5), 내관(Pe6), 삼음교(SP6) 및 현종(GB39))의 탐색에 관한 신경해부학적 연구

이창현\* · 김태현\* · 이상룡\*\* · 육태한\*\*\*

\*우석대학교 한의과대학 해부학교실, \*\*경혈학교실, \*\*\*침구학교실

### Abstract

#### Neuroanatomical studies on acupoints(SJ5, Pe6, SP6 and GB39) projecting to the brain area related to dementia using neural tracer, pseudorabies virus in mouse

Lee Chang-hyun\*, Kim Tae-heon\*, Lee Sang-ryong\*\* and Yook Tae-han\*\*\*

\*Department of Anatomy and \*\*AM-Meridian & Pointology  
\*\*\*Acupuncture & Moxibustion,  
College of Oriental Medicine, Woo-Suk University

**Objective** : The neuroanatomical studies on the acupoints(Waiguan(SJ5), Neiguan(Pe6), Sanyinjiao(SP6) and Xuanzhong(GB39)) projecting to the brain area related to dementia using the pseudorabies virus(PRV-Ba strain) in the mouse was described.

**Methods** : The common locations of the brain projecting to the Waiguan, Neiguan, Sanyinjiao and Xuanzhong following injection of PRV-Ba were histochemically observed. The results were as follows

**Results** :

1. PRV-Ba labeled areas in medulla oblongata, pons and midbrain were similar to 4 acupoints, these areas

※ 본 연구는 우석대학교 학술연구비 지원에 의하여 수행하였음

· 접수 : 2003년 9월 9일 · 수정 : 2003년 9월 12일 · 채택 : 2003년 9월 20일

· 교신저자 : 이창현, 전북 완주군 삼례읍 후정리 490 우석대학교 한의과대학 해부학교실/침구학교실

Tel. 063-290-1559/063-220-8622 E-mail : chlee@woosuk.ac.kr

were related to autonomic center. 2. PRV-Ba labeled areas in diencephalon and cerebrum were differently labeled according to the acupoints. 3. CNS labeled areas in Waiguan were dense labeled in CA1-3 area of hippocampus, amygdaloid nucleus, insular cortex, parietal cortex, entorhinal cortex, perirhinal cortex, dorsal endopiriform cortex, piriform cortex, amygdalopiriform transition and bed n. of stria terminalis. 4. CNS labeled areas in Neiguan were dense labeled in insular cortex, amygdaloid nucleus, parietal cortex, entorhinal cortex, perirhinal cortex, dorsal endopiriform cortex, piriform cortex, amygdalopiriform transition and bed n. of stria terminalis. 5. CNS labeled areas in Sanyinjiao were dense labeled in CA1-3 of hippocampus, suprachiasmatic n., dorsal endopiriform cortex, piriform cortex and bed n. of stria terminalis. 6. CNS labeled areas in Xuanzhong were dense labeled in supra-chiasmatic n., dorsal endopiriform cortex and piriform cortex.

**Conclusions** : Following these results, labeled acupoints in brain areas related to dementia are Waiguan and Neiguan. Common labeled areas are amygdaloid n., entorhinal cortex, amygdalopiriform transition, bed n. stria terminalis and perirhinal cortex.

**Key words** : Acupoints(SJ5, Pe6, SP6 and GB39), Dementia, Brain, Pseudorabies virus

## I. 서론

인간은 노화됨에 따라 기억력 장애, 판단력 상실 등 인지적 결함을 동반한 치매증상이 나타나는데 뇌의 위축, 뇌혈관장애, 뇌의 염증성 장애, Korsakoff 증후군과 같은 대사성 내분비질환 등을 특징으로하며, 이중 뇌위축성 변화에 의한 노년성 치매와 뇌혈관성 치매가 많은 비율을 차지하고 있다<sup>1)</sup>. 특히 기억력 장애는 노인에서 가장 빈번히 나타나는 인지증상으로 감각기억력의 저하, 작업기억력의 저하 및 간섭에 대한 감수성 증가 등으로 나타난다.

기억과 관계된 해마나 속후각결질(entorhinal cortex)의 신경기능의 결여는 알츠하이머형 치매나 노화를 포함하는 여러 퇴행성 뇌질환에서 보고되고 있으며, 흰쥐나 사람에서 장기간의 ethanol 투여시에 생기는 기억력 손상은 기저전뇌부분의 신경세포들의 숫적 감소를 동반한다고 보고하여<sup>2),3)</sup> 기억력 손상은 뇌의 형태학적 변화가 동반된다는 것을 시사하여 형

태학 연구의 중요성을 강조하였다.

치매의 치료에 있어서 한의학적 접근이 임상적으로 효과를 나타낸 것은 이미 보고된 바 있으며 이를 위해 약물요법, 침구요법 및 물리요법이 종합적으로 운용되고 있다. 그중 경락학설을 이용하여 경혈부위에 약물과 침자극을 통하여 신체기능과 병리상태를 개선하여 이미 발생한 기능장애를 생리활동으로 정상회복시켜 질병을 치료하는 신침요법이 개발되었다. 이러한 경락과 경혈은 질병의 진단 및 치료에 있어서 매우 중요한 역할을 해왔음에 틀림이 없으나 경락과 경혈의 실체에 대한 실험적 접근에는 어려움이 많았으며 경험적 인식을 통해 체계화시킨 생명체의 기능적 현상을 물질로서 객관화시키려는 많은 시도들이 있었지만 아직까지도 명쾌한 형태학적 근거를 마련하지 못하고 있는 실정이다.

현재 경락과 경혈에 대한 형태학적 연구는 활발히 진행되어 많은 연구 결과가 발표되었는데 주로 경혈과 주위혈관<sup>4)</sup> 등의 방면으로 연구가 이루어지고 있어 경혈의 실체를 신경, 혈관 또는 신경혈관복합체 등에서 구하고 있는 실정이지만 아직까지 경혈에 대

한 실체에 관하여 정설이라고 할만한 결정적인 발견은 이루어지지 않았다. 국외에서는 경락에 대한 실험적 연구는 해부조직학적 또는 신경해부학적 연구 등 다각적인 방향으로 시행되고 있으나 현재까지 명쾌한 이론적 근거를 밝히지 못하고 있으며, 국내에서도 경락의 실체에 대한 실험적 연구가 최근에서야 진행되고 있다.

경락과 경혈에 대한 연구결과에 의하면 경락의 순행부위 중 모혈과 수혈은 교감신경과 척수신경을 매개로 나타나는 내장의 반응부위인 두부와 일치하며, 특히 사지부분에 있어서는 주위 신경분포 부위와 매우 밀접하여 혈위의 피하조직에 다양한 말초신경다발이 분포하는 곳이라고 하였다<sup>5)</sup>. 또한 경혈부위와 신경운동점 및 격발점이 일치한다는 사실을 밝혀냄으로써<sup>6)</sup> 경혈은 기능적인 면에서 신경, 혈관, 림프관 등과 밀접한 관계가 있어 유기체적 전도통로라는 사실을 뒷받침하고 있다. 결국 이러한 이론들의 공통점은 신경계가 부분적으로 또는 완전히 참여하고 있다는 사실이다.

그래서 본 연구자는 신경해부학적 추적자인 cholera toxin B subunit(CTB), WGA-HRP 및 pseudorabies virus를 이용하여 경락의 실체를 형태학적으로 규명하고자 족소양담경의 경혈인 양릉천과 이경락이 주관하는 내장기관인 담낭 및 이 혈의 지배신경인 총 비골신경에서 투사되는 뇌척수의 공통된 표지영역 등을 관찰하여 경락-경혈-내장과의 관계를 밝혔으며<sup>7)</sup>, 위(stomach)와 족양명위경의 족삼리<sup>8)</sup>, 심장과 관련된 경혈인 내관과 신문에서 투사되는 영역과 심장에서 투사되는 공통된 영역을 관찰하여 신경로를 규명하였다<sup>9)</sup>.

이러한 신경로를 규명하는 신경 추적자 가운데 근간에 이용되기 시작한 신경친화성 바이러스인 pseudorabies 바이러스는 축삭을 따라 이동하면서 바이러스가 증식되어 그 수가 증가될 뿐 아니라 연결을 쉽게 통과할 수 있는 특징이 있어 1회의 주입으로 전체 신경로를 조사할 수 있다는 장점이 있다<sup>10),11)</sup>.

이 바이러스를 이용한 연구는 말초에서 중추신경으로 이어진 전체 신경로를 구축하거나<sup>12),13)</sup>, 뇌속에서 이어진 전체적인 신경로를 구축하는데 사용되고 있어<sup>14),15)</sup> 그 우수성이 입증되었으며, 본 연구에서도 신경로 추적자로 활용하여 체계적으로 심혈관 및 뇌 질환에 많이 사용된 경혈 가운데 상지에서 외관과 내관을, 하지에서 삼음교와 현종을 선별하여 각각의 경혈에 pseudorabies virus를 주입한 후 이들의 표지영역 가운데 치매와 관련된 신경핵들(속후각겉질과 이어져 있는 신경로)에 특이하게 표지된 경혈들이 있기에 보고하는 바이다.

## II. 재료 및 방법

### 1. 실험동물

체중 25gm 내외의 성숙한 DBA 생쥐 30마리를 암수 구별없이 사용하였으며 실험동물은 외부와 격리된 20~25℃의 온도를 유지한 동물사육장에서 사료와 물을 자유로이 공급하며 사육하였다.

### 2. 바이러스

Pseudorabies 바이러스중 Bartha strain에 B-galactosidase의 유전자가 insertion된 변종인 PRV-Ba-Gal(PRV-Ba-Gal라 함)을 본 실험실에서 증식시켜 사용하였다. 이 strain은 porcine kidney fibroblast(PK15-cell)에서 키운 것으로 plaque forming unit는 평균  $1 \times 10^8$  pfu/ml를 냉동(-70℃) 보관하며 주사직전에 녹여 신선한 것을 사용하였다. PRV-Ba-Gal염색은 X-gal 효소화학 염색법으로 염색하였다.

### 3. 치매관련 경혈에 PRV-Ba-Gal 바이러스 주입

실험동물들은 실험 직전에 복강내 주사로 ketamine hydrochloride(케타라 50mg/ml)와 xylazine(롬폰, 20mg/ml)을 각각 체중 100g당 0.15ml, 및 0.05ml 씩 섞은 용액을 주사하여 마취한 후 뇌질환과 관련된 경혈들(외관(SJ5), 내관(Pe6), 삼음교(SP6) 및 현중(GB39))을 선별 한 후 골도법에 의하여 경혈부위를 취혈하였다. 외관은 손목 등쪽의 요골과 척골 사이의 중간지점을, 내관은 손목 앞쪽의 노쪽손목굽힘근(flexor carpi radialis m.)과 긴손바닥근(palmaris longus m.) 사이를, 삼음교는 경골의 원위부 후연의 등쪽에 있는 내과 위에, 현중은 비골의 원위부 후연과 장, 단비골근(peroneus longus & brevis mm.) 사이의 외과 위에 각각 3  $\mu$ l의 PRV-Ba-Gal을 hamilton syringe를 이용하여 주입하였다. 그후 서서히 주사바늘을 후퇴하며 제거한 후 생리식염수로 수술부위를 약 5~10회 세척해낸 다음 주의깊게 관찰하였다.

#### 4. 조직처리

PRV-Ba-Gal을 주입한 후 약 7일의 생존시간을 준 다음 각 생쥐들은 다시 동일 마취액으로 마취시키고 심장을 통하여 관류고정을 실시하였다. 관류고정은 먼저 0.1M sodium phosphate buffer(이하 PB라 함)에 heparin(1000 IU/1000ml)을 섞은 용액을 10분간 관류시키고 4% paraformaldehyde-lysine-periodate를 30분간 관류시켰다. 관류고정이 끝난 후 대뇌, 소뇌 및 뇌줄기를 적출한 다음 동일 고정액에 4℃에서 4시간 동안 담가 후고정을 시행하였다. 그후 다시 0.1M PB로 1시간 동안 수세하고 20% phosphate buffered sucrose 용액에 12시간 내지 48시간 동안 담가 보관하였다. 보관된 뇌조직들은 동결절편기를(CM3000, Leica) 이용하여 약 30  $\mu$ m 두께의 관상연속절편을 만들어 6-well plate에 순서대로 보관하여 약 500장 정도의 조직절편을 free floating method로 면역 또는 효소조직화학염색을 시행하였다.

#### 5. PRV-Ba-Gal 조직화학염색

뇌질환의 치료와 관련된 경혈 가운데 외관, 내관, 삼음교 및 현중에서 투사되는 영역들을 관찰하기 위하여 효소화학 반응을 37℃에서 약 3시간의 효소-기질반응을 실시하였다. 효소반응은 Panicali 등<sup>16)</sup>의 방법에 따랐다. 먼저 40mg의 X-gal(Sigma, USA)을 1ml의 DMSO에 녹인 용액을 만들어 -20℃의 냉동실에 넣어 보관하였다. 기질용액은 0.021mg의 potassium ferrocyanide, 0.017mg의 potassium ferricyanide, 0.001mg의 sodium deoxycholate를 2  $\mu$ l의 Nonidet P-40에 녹인 후 10  $\mu$ l의 2M magnesium chloride를 더하였다. 그후 250  $\mu$ l의 X-gal/DMSO 용액을 추가한 뒤 전체 기질액에 PB를 더하여 10ml로 만들었으며 pH는 7.3~7.4를 유지하였고 기질용액은 항상 사용직전에 만들어 신선한 것을 사용하였다. 조직들은 1.5ml의 eppendorf tube속에 넣어 37℃의 항온수조에서 약 3시간 동안 암종이에 싸서 빛을 차단한 뒤 반응시켰다. 효소반응이 끝난 조직들은 3차 증류수로 1분간 수세하였으며, 이어서 PB로 15분간 37℃에서 2회 수세하였다. 그후 PB를 교환한 뒤 4℃에서 30분간 방치한 뒤 파란색의 효소-기질반응을 광학현미경과 실제 현미경으로 관찰한 후 cresyl violet 염색시약을 이용하여 대조염색을 시행하였다.

### III. 결 과

#### 1. 외관에 PRV-Ba-Gal을 주입한 후 중추신경계에 투사된 표지영역

외관에 PRV-Ba-Gal을 주입한 후 희생시켜 효소 화학반응에 의하여 염색한 뒤 중추신경계에 표지된 영역을 관찰한 바 다음과 같은 부위에 표지되었다 <Table 1>. 연수에 표지된 영역은 reticular nucleus

Table 1. CNS labeled nuclei after PRV-Ba-Gal injection into SJ5, Pe6, SP6 and GB39

Brain area	SJ5	Pe6	SP6	GB39
Hind limb area	++	++	++	++
Fore limb area	++	++	++	++
Frontal cortex area 1	++	++		
Bed n. stria terminalis	++++	++	++	
Amygdalopiriform transition	++++	++++		
Piriform cortex	++++	++++	+++	+
Dorsal endopiriform cortex	++++	+++	++	+
Perirhinal cortex	++++	++++		
Entorhinal cortex	++++	+++	+	+
Parietal cortex	++	++		
Insular cortex	++	++		
CA1	++++	++	++	
CA2	++++		++	
CA3	++++		++	
Amygdaloid n.	++++	++++	+++	+++
Retrochiasmatic n.	++	++	++	++
Suprachiasmatic n.	+	++	++++	++++
Supraoptic n.	++			
Paravent. hypotha. n.	++++	++++	++++	++++
Preoptic nu	++	+++	+++	++
Dorsomed. or ventromed. hypotha. n.	++	++++	++	++
Lateral hypothalamic nucleus	++++	++++	++++	++++
Substantia nigra, compact	++++	++	+++	++
Central gray	+++	+++	++	++
A5 noradrenalin cells	++	++	++	++
Parabrachial. n.	++			
Locus coeruleus	++++	++++	+++	++
Subcoeruleus alpha	++	+	+	+
Gigantocellular reticular nu, vent	++++	++++	+++++	++++
Area postrema	++++	++++	+	+
Nucleus tractus solitarius	++	+++	+++	++
C1 adrenalin cell / A1 noradrenalin cell	++	+++	++	++
C3 adrenalin cell	++	++	++	++
Raphe obscurus n.	+++	+++	++++	+++
Raphe pallidus n.	++	++	++	++
Raphe magnus n.	++	++	++	++
Spinal trigeminal n.	+++	+++	+++	++
Rostroventrolateral reticular n.	+++	+++	++	++
medullary reticular n (ventral)	+++	+++	+++	+++
lateral reticular n.	++++	++++	+++	+++

(lateral reticular n. ventral part of medullary reticular n, rostroventrolateral reticular n./C1 adrenalin cells/A1 noradrenalin cells)에 강하게 표지되었고, spinal trigeminal nucleus의 아래쪽 부분에 강하게 표지되었다. 솔기핵에 표지된 영역은 이 핵의 아핵인 raphe obscurus n, raphe pallidus n. 및 raphe magnus n.에 표지되었으며 이 핵 가운데 강하게 표지된 영역은 raphe obscurus n.이었다. 또한 연수 부위의 C3 adrenalin cell, area postrema, nucleus tractus solitarius 및 gigantocellular reticular n.에 표지되었으며 강하게 표지된 영역은 area postrema와 gigantocellular reticular n.이었다. 다리뇌에서는 locus coeruleus, subcoeruleus, parabrachial n. 및 A5 noradrenalin cells에 표지되었다. 중뇌에서는 central gray와 substantia nigra에 강하게 표지되었다. 간뇌에서는 lateral hypothalamic nucleus, dorsomed, 그리고 ventromed. hypothalamic n. preoptic n., paraventricular n., supraoptic n., suprachiasmatic n., 및 retrochiasmatic n.에 표지되었으며 강하게 표지된 영역은 paraventricular n.과 lateral hypothalamic nucleus이었다. 대뇌에서는 hippocampus의 CA1, CA2 및 CA3, bed n. of stria terminalis 및 amygdaloid n.에 강하게 표지되었다. 대뇌피질에서는 insular cortex, parietal cortex, entorhinal cortex, perirhinal cortex, dorsal endopiriform cortex, piriform cortex, amygdalopiriform transition, frontal cortex의 area 1, hindlimb area, forelimb area에 표지되었다. 이 핵 가운데 가장 강하게 표지된 영역은 entorhinal cortex, perirhinal cortex, dorsal endopiriform cortex 및 piriform cortex이었다.

## 2. 내관에 PRV-Ba-Gal을 주입한 후 중추신경계에 투사된 표지영역

내관에 PRV-Ba-Gal을 주입한 후 희생시켜 효소

화학반응에 의하여 염색한 뒤 중추신경계에 표지된 영역을 관찰한 바 다음과 같은 부위에 표지되었다<Table 1>. 연수에 표지된 영역은 reticular nucleus(lateral reticular n. ventral part of medullary reticular n, rostroventrolateral reticular n./C1 adrenalin cells/A1 noradrenalin cells)에 강하게 표지되었고, spinal trigeminal nucleus의 아래쪽 부분에 강하게 표지되었다. 솔기핵에 표지된 영역은 이핵의 아핵인 raphe obscurus n, raphe pallidus n. 및 raphe magnus n.에 표지되었다. 또한 연수부위의 C3 adrenalin cell, area postrema, nucleus tractus solitarius 및 gigantocellular reticular n.에 표지되었으며 강하게 표지된 영역은 area postrema와 gigantocellular reticular n.이었다. 다리뇌에서는 locus coeruleus, subcoeruleus 및 A5 noradrenalin cells에 표지되었다. 중뇌에서는 central gray와 substantia nigra에 강하게 표지되었다. 간뇌에서는 lateral hypothalamic nucleus, dorsomed, 그리고 ventromed. hypothalamic n., preoptic n., paraventricular n., suprachiasmatic n., 및 retrochiasmatic n.에 표지되었으며 강하게 표지된 영역은 paraventricular n., lateral hypothalamic n. 및 dorsomed, 그리고 ventromed. hypothalamic n.이었다. 대뇌에서는 hippocampus의 CA1, bed n. of stria terminalis 및 amygdaloid n.에 강하게 표지되었다. 대뇌피질에서는 insular cortex, parietal cortex, entorhinal cortex, perirhinal cortex, dorsal endopiriform cortex, piriform cortex, amygdalopiriform transition, frontal cortex의 area 1, hindlimb area, forelimb area에 표지되었다. 이 핵 가운데 가장 강하게 표지된 영역은 entorhinal cortex, perirhinal cortex, dorsal endopiriform cortex 및 piriform cortex이었다.

## 3. 삼음교에 PRV-Ba-Gal을 주입한 후 중추신경계에 투사된 표지영역

삼음교에 PRV-Ba-Gal을 주입한 후 희생시켜 효소화학반응에 의하여 염색한 뒤 중추신경계에 표지된 영역을 관찰한 바 다음과 같은 부위에 표지되었다 <Table 1>. 연수에 표지된 영역은 reticular nucleus (lateral reticular n. ventral part of medullary reticular n, rostroventrolateral reticular n./C1 adrenalin cells/A1 noradrenalin cells)에 강하게 표지되었고, spinal trigeminal nucleus의 아래쪽 부분에 강하게 표지되었다. 솔기핵에 표지된 영역은 이 핵의 아핵인 raphe obscurus n, raphe pallidus n. 및 raphe magnus n.에 표지되었다. 또한 연수부위의 C3 adrenalin cell, area postrema, nucleus tractus solitarius 및 gigantocellular reticular n.에 표지되었으며 강하게 표지된 영역은 area postrema과 gigantocellular reticular n.이었다. 다리뇌에서는 locus coeruleus, subcoeruleus 및 A5 noradrenalin cells에 표지되었다. 중뇌에서는 central gray와 substantia nigra에 강하게 표지되었다. 간뇌에서는 lateral hypothalamic nucleus, dorsomed, 그리고 ventromed. hypothalamic n., preoptic n., paraventricular n. 및 retrochiasmatic n.에 표지되었으며 강하게 표지된 영역은 paraventricular n., lateral hypothalamic n. 및 suprachiasmatic n.이었다. 대뇌에서는 hippocampus의 CA1, CA2, CA3, bed n. of stria terminalis 및 amygdaloid n.에 강하게 표지되었다. 대뇌피질에서는 dorsal endopiriform cortex, piriform cortex, hindlimb area, forelimb area에 표지되었다. 이 핵 가운데 가장 강하게 표지된 영역은 piriform cortex이었다.

#### 4. 현종에 PRV-Ba-Gal을 주입한 후 중추신경계에 투사된 표지영역

현종에 PRV-Ba-Gal을 주입한 후 희생시켜 효소화학반응에 의하여 염색한 뒤 중추신경계에 표지된 영역을 관찰한 바 다음과 같은 부위에 표지되었다

<Table 1>. 연수에 표지된 영역은 reticular nucleus (lateral reticular n. ventral part of medullary reticular n, rostroventrolateral reticular n./C1 adrenalin cells/A1 noradrenalin cells)에 강하게 표지되었고, spinal trigeminal nucleus의 아래쪽 부분에 강하게 표지되었다. 솔기핵에 표지된 영역은 이 핵의 아핵인 raphe obscurus n, raphe pallidus n. 및 raphe magnus n.에 표지되었다. 또한 연수부위의 C3 adrenalin cell, area postrema, nucleus tractus solitarius 및 gigantocellular reticular n.에 표지되었으며 강하게 표지된 영역은 area postrema과 gigantocellular reticular n.이었다. 다리뇌에서는 locus coeruleus, subcoeruleus 및 A5 noradrenalin cells에 표지되었다. 중뇌에서는 central gray와 substantia nigra에 강하게 표지되었다. 간뇌에서는 lateral hypothalamic nucleus, dorsomed, 그리고 ventromed. hypothalamic n., preoptic n., paraventricular n., suprachiasmatic n., 및 retrochiasmatic n.에 표지되었으며 강하게 표지된 영역은 paraventricular n., lateral hypothalamic n. 및 suprachiasmatic n.이었다. 대뇌에서는 amygdaloid n.에 약하게 표지되었으며, 대뇌피질에서는 dorsal endopiriform cortex, piriform cortex, hindlimb area 및 forelimb area에 표지되었다.

## IV. 고찰

치매의 원인에 대해서는 아직 확실하게 검증된 바가 없고 많은 원인 질환을 가지는 복합증후군으로서 뇌변성 질환이다. 이중 가장 많은 것은 Alzheimer disease로서 대체로 모든 치매의 약 50~60%를 차지하며 서양의학에서는 유전적요인, 뇌에서 대뇌피질의 위축, 부교감신경과 다른 신경세포의 퇴화,

neurofibrillary tangles의 존재, 노인반의 축적, 심리적, 환경적 및 생화학적인 요인 등을 들고 있다.

한의학적으로 치매의 원인은 정 등<sup>17)</sup>은 역대 문헌적 고찰에서 痰飲, 七精傷, 稟賦不足, 肝腎不足으로 크게 나누었고, 곽 등<sup>18)</sup>은 年老氣衰, 久病 혹은 內風卒中, 外傷頭腦 혹은 邪毒內竄 등으로 腦絡이 痰瘀로 凝結되면 善忘, 痴呆 등의 증상을 發한다고 하였다. 한의학적으로 치매의 치료는 약물요법, 침구요법 및 물리요법을 종합하여 병행하며 약물요법은 감퇴된 cholin성 신경계를 보충해 주고 개선해 주어 저하된 인지기능을 개선해 줄 수 있는 약물개발을 하고 있는 실정이다. 또한 침구치료는 경락학설을 이용하여 심장질환과 관련된 경혈들을 자극하여 여러가지 뇌질환을 치료하고 있다.

최근에는 임상에 전통적인 수기요법과 여러가지 자극방법이 활용되고 있으며 그중 전침요법은 프랑스에서 sarlandiere가 신경계통 질환에 처음 사용한 이래 근래에 임상에 폭넓게 응용되고 있다<sup>19)</sup>. 전침은 지속적인 자극을 할 수 있으며 자극량을 객관적으로 조절할 수 있다는 장점이 있어 신경통이나 마비질환 등 기능성 질환에는 더욱 효과적인 것으로 알려졌다. 전침요법은 자극요건에 따라 치료효과가 차이가 있으며 신<sup>20)</sup>은 전침의 주파수 및 전압변화가 진통효과에 미치는 영향을 보고하였다. 또한 전침자극시 신경세포의 활성을 측정하기 위하여 다양한 형태의 자극(주파수(고주파와 저주파), 전압, 여러가지 파형(연속파, 단속파, 소밀파) 및 통전시간)을 가하여 신경세포내 fos 단백질의 활성화와 serotonin성 신경세포에 대한 활성을 뇌척수에서 면역조직화학법을 이용하여 관찰함으로써 신경세포들의 단기적인 반응 및 활성증가 여부를 간접적으로 측정하였다<sup>21),22)</sup>.

본 실험에 사용된 내관은 수권음심포경의 낙혈로서 기경팔맥의 음유맥에 통하는 팔맥교혈 중의 하나로 內傷疾患에 통용되는 대표적인 경혈이다. 寧心

安神 寬胸理氣 鎮靜鎮痛 등의 혈성을 지닌 내관은 《침구잡을경》<sup>23)</sup>에서 心暴痛, 煩心, 心惕惕不能動, 失智, 心悲 등의 치료혈로 등재되어 있으며 이후 문헌에 나타난 내관의 주치증을 계통별로 보면 순환기 질환 중에서 中風失神, 偏癱, 上肢偏癱, 心痛, 狹心痛 등에 사용하였고, 소화기질환 중에서는 胃痛, 嘔吐, 黃疸 등에 사용되었으며, 호흡기질환 중에는 哮喘, 咳嗽 등에 사용되었다. 신경과 질환 중에서는 失志, 失眠, 健忘, 癲癇, 癲狂 등에 사용된다고 하였다. 본 실험에 사용된 외관은 수소양삼초경으로서 주치증을 계통별로 살펴보면 순환계 질환 중에서는 中風, 半身不遂 등에 사용되었고, 소화기 질환 중에서는 腹痛, 便秘 등에 사용되었다. 신경계 질환에서는 頭痛, 偏頭痛, 失眠, 癲癇 등에 사용되었으며, 이외에도 다른 계통의 질환에도 많이 사용되었다. 본 실험에 사용된 삼음교는 족태음 비경의 경혈로서 족대과상 3촌에 위치하고 난산, 통경, 월경부조, 백대하 등의 부인과 질환, 소변불리, 윤편, 뇨실금 등의 비뇨기 질환과 심복창만, 설사, 수종 등의 소화기 질환을 주치한다<sup>24),25)</sup>. 본 실험에 사용된 현종은 일명 절골이라고 하며 족외과상 3촌에 위치하며 수회혈로서 수병을 주치하고 각기, 슬행통, 근골연통 등의 근골격계 질환 등의 비뇨생식기 질환과 심복창만, 위중열 등의 소화기 질환을 주치한다고 하였다<sup>24),25)</sup>.

이 등<sup>26)</sup>은 내관의 전침 자극시  $\alpha$ 파의 변화는 F7 부위에서 변화를 보였으며,  $\delta$ 파는 TCP1, CP1, T CP2 및 T5부위에서 유의한 변화를 보인다고 하였다. 이러한  $\alpha$ 파는 두정부와 후두부의 후각영역에서 주로 나타나며 눈을 조용히 감고 쉬고 있을 때 정신을 집중했을 때 주로 나타난다고 하였다<sup>27)</sup>.  $\alpha$ 파는 기능적으로 기억의 과정, 감각반응, 운동의 진행 등과 관련이 있으며 감각의 반응으로서  $\alpha$ 파는 감각 자극에 대한 중추신경계의 반응으로 인하여 대뇌피질내에서 기록되어진다고 하였다<sup>28)</sup>. 또한 시상과



대뇌피질에서 기원하는  $\delta$  파는 인체에서 교감신경의 활성화는 억제시키고, 부교감신경의 활성화는 증가시켜 혈압을 떨어뜨리거나 심박동을 감소시키며 피부의 혈관을 확장시킨다고 하였다.

이 등<sup>26)</sup>은 일체의 내상질환과 정신신경 질환에 유효하게 사용되어온 내관에 전침자극을 하면 일정한 침자극에 의한  $\delta$  파의 변화가 뇌의 시상과 대뇌피질에 영향을 미쳐 내분비계의 변화를 일으킨다고 하였다. 이러한  $\delta$  파는 인체내 IL-1, GHRH, GH, CCK, leptin, somatostatin, IGF-1 등의 분비와 직, 간접적으로 관련이 있다고 하였다<sup>29)</sup>. 이러한 실험결과는 내관의 전침 자극이 대뇌에 어떠한 영향을 주는지, 또한 이로 인하여 인체에 일어나는 변화를 예측하게 하였고, 내관자침의 임상적 효능을 증명하였다.

이 등<sup>30)</sup>은 삼음교-현종의 배합자침으로 체성 감각자극에 의하여 뇌의 일정부위에서  $\alpha$  파의 변화를 발생시켰으며, 또한  $\beta$  파의 변화를 유발시킴으로써 뇌의 시상하부와 대뇌피질의 활성화에 영향을 주어 내분비계의 변화를 유도하고 삼음교-현종의 각각 혈위의 주치 및 경락의 유주와 관련된 대뇌피질 영역의 변화를 유발한다고 하였다.

이러한 경혈들을 뇌질환의 전침치료에 이용하기 위한 기초연구로서 경혈과 뇌영역과의 관계를 신경해부학적으로 규명하고자 하였다. 최근에는 경혈-내장-신경과의 관계를 신경추적자를 이용하여 형태학적으로 밝힘으로써 종래의 불확실했던 경혈을 서양의학의 개념인 신경로로 재구성하였고, 경혈의 신경로가 뇌척수내 자율신경중추와 일치한다고 보고함으로써 한의학의 침구 치료기전이 신경과 유관하다는 것을 형태학적으로 입증하였다.

본 연구에서 pseudorabies 바이러스를 이용한 외관, 내관, 삼음교 및 현종에서 투사되는 중추신경계내 연수, 교 및 중뇌에서는 주로 자율신경의 중추핵에 표지되었으며, 간뇌와 대뇌에서는 경혈부위에

따라 약간의 차이를 나타내었다. 본 실험의 외관에서의 표지영역은 해마의 CA1, CA2, CA3 및 편도핵에 강하게 표지되었으며, 또한 insular cortex, parietal cortex, entorhinal cortex, perirhinal cortex, dorsal endopiriform cortex, piriform cortex, amygdalopiriform transition, bed n. of stria terminalis에도 강하게 표지되었다. 본 실험의 내관에서의 표지영역은 해마의 CA1영역과 편도핵에만 표지되었고, insular cortex, parietal cortex, entorhinal cortex, perirhinal cortex, dorsal endopiriform cortex, piriform cortex, amygdalopiriform transition, bed n. of stria terminalis에 강하게 표지되었다. 본 실험의 삼음교에서의 표지영역은 간뇌의 suprachiasmatic n.에 강하게 표지되었고, 해마의 CA1, CA2 및 CA3 영역에 표지되었다. 또한 대뇌의 dorsal endopiriform cortex, piriform cortex 및 bed n. of stria terminalis에 표지되었다. 본 실험의 현종에서 투사되는 영역은 간뇌의 suprachiasmatic n.에 강하게 표지되었으나 대뇌의 dorsal endopiriform cortex와 piriform cortex에는 약하게 표지되었다.

표지된 핵 가운데 외관과 내관에서 투사되는 유일한 핵인 속후각결질(entorhinal cortex)은 편도체 표면에 있으며, 측해마이랑의 앞쪽에 위치하고 있다. 속후각결질은 해마의 연결로와 밀접한 관계를 가지고 있으며<sup>31)</sup>, 해마는 기억의 주저장소라고 알려져 있다<sup>32),33)</sup>. 해마 연결로 중 구심성 섬유는 주로 속후각결질에서 유래하고 관통로를 따라서 지각을 횡단하여 치아이랑의 과립신경세포와 연결을 형성한다<sup>34)</sup>. 알쯔하이머병에서는 속후각결질 중 II, IV층에서 조직 병리학적인 병변이 관찰되어지며<sup>35)</sup>, 속후각결질의 전기적 손상을 가했을 경우 쥐와 사람에게 있어서 역방향성 기억 손상을 준다고 보고되었다<sup>34),35)</sup>. 따라서 기억과 관련된 대부분의 연구는 속후각결질을 대상으로 하였으며 속후각결질에 A $\beta$

1-42를 투여한 치매와 관련된 연구는 매우 중요하며, 이는 본 연구의 실험결과인 외관과 내관에서 투사한 영역인 속후각결질과 인접부위의 amygdalopiriform transition, perirhinal cortex, piriform cortex 및 dorsal endopiriform cortex 영역에 강하게 표지된 것과 관련이 있을 것으로 생각된다.

치매유발 물질인 아밀로이드 베타 단백질은 세포막내에 1/3, 세포막 바깥 부분에 2/3가 위치하고 있으며, 정상상태에서는 아밀로이드 베타 단백질의 중간 부분인 N단 15~16번째 아미노산 부위에서 잘라짐으로써 세포 외로 유리되어지지만 알츠하이머 환자의 뇌에서는 정상과 달리 베타 단백질 부분이 잘라져서 침착되어진다<sup>36),37)</sup>. 이 전구단백질은 여러 조직에서 발현되지만<sup>38)</sup>, 베타 단백질은 뇌에서만 침착된다고 보고되었다<sup>39)</sup>. 또한 in vitro 연구 결과 여러 종류의 아밀로이드 베타 단백질 중 1-42(Aβ1-42)가 특히 강한 신경독성 작용을 한다고 보고 되었다<sup>40),41)</sup>.

실험적으로 아밀로이드 베타 단백질을 해마(hippocampus)와 편도체(amygdala)에 주입한 결과 과인산화된 tau가 증가된다고 보고되었다<sup>42)~44)</sup>. Tau는 세포내 미세관에 결합되어 있는 정상 축삭 단백질이며 미세관의 결합을 안정화시켜주는 기능을 가지고 있다. 이런 정상 tau가 과인산화된 tau의 형태로 전환되는 것은 세포내 인산화와 탈인산화의 균형 붕괴로 인해 발생되어지며, 알츠하이머병의 조직병리학적 병인 신경섬유 덩어리들 역시 과인산화된 tau가 침착되는 것으로 알려져 있어<sup>45)</sup> 과인산화된 tau는 알츠하이머병의 지시물질로 여겨지고 있으며 과인산화된 tau를 함유한 신경세포는 신경세포 사멸 과정 중에 있는 것으로 알려져 있다. 그러므로 속후각결질내에 아밀로이드 베타 1-42를 주입할 경우 아밀로이드 베타 1-42가 속후각결질의 신경세포에 사멸과정을 유도하여 세포내 미세관에 결합하고 있는 인산 단백인 tau를 과인산화시킬 것으로 추측된

다. 그러나 치매와 같은 기억상실은 기억과 관련된 뇌속의 전체 신경회로의 손상을 야기시킬 수 있으나 이들의 보고는 뇌속의 특정지역의 아밀로이드의 침착과 세포수준에서 사멸을 보고하고 있을 뿐 신경회로에 대한 연구는 없었다. 즉 이는 속후각결질과 이어져 있는 전체 신경로 및 신경로내의 신경전달 물질을 밝히는 일은 뇌(속후각결질)의 손상 및 치료기전을 전체 신경로를 대상으로 하여 형태학적으로 이해하는데 필수적이라고 생각된다.

본 연구를 위한 최근의 연구결과 Aβ1-42를 속후각결질에 주입하고 일정기간이 경과한 뒤 광학현미경으로 조사한 결과 속후각결질의 신경세포와 대뇌피질의 일부 영역에서 신경세포의 사멸을 확인한 보고가 있었다. 따라서 Aβ1-42가 속후각결질의 신경세포의 사멸을 유도함은 물론 속후각결질과 이어진 신경로에도 영향을 미쳐 대뇌와 이어진 피질에도 신경사멸이 야기될 것으로 생각된다. 본 연구 이후에는 Alzheimer병에서 보이는 독성 물질인 Aβ1-42에 의한 속후각결질 신경세포의 사멸 및 신경로의 변화 및 신경전달 물질의 변화를 밝히고 또한 전침 및 새로 개발되는 자극기를 이용한 치매관련 경혈자극이 미치는 사멸 억제 효과의 기전을 밝힘으로써 인간 뇌질환(특히 Alzheimer병)에서 관찰되는 신경세포 사멸의 정확한 기전 및 전침에 의한 치료기전을 과학적으로 입증하는데 크게 공헌할 수 있을 것으로 생각된다.

## V. 결 론

PRV-Ba-Gal을 신경추적자로 이용하여 뇌질환의 치료와 관련된 경혈인 외관, 내관, 삼음교 및 현중에서 투사하는 중추신경계내 표지영역을 비교 관찰한 바 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 외관, 내관, 삼음교 및 현종에서 투사되는 중추신경계내 연수, 교 및 중뇌의 표지영역들은 거의 유사한 영역이었으며 이들의 영역은 자율신경의 중추영역이었다.

2. 간뇌와 대뇌에서의 표지영역에는 경혈부위에 따라 차이가 있었다.

3. 외관에서의 표지영역은 해마의 CA1, CA2, CA3 및 편도핵에 강하게 표지되었으며, insular cortex, parietal cortex, entorhinal cortex, perirhinal cortex, dorsal endopiriform cortex, piriform cortex, amygdalopiriform transition, bed n. of stria terminalis에 강하게 표지되었다.

4. 내관에서의 표지영역은 해마의 CA1영역과 편도핵에만 표지되었고, insular cortex, parietal cortex, entorhinal cortex, perirhinal cortex, dorsal endopiriform cortex, piriform cortex, amygdalopiriform transition, bed n. of stria terminalis에 강하게 표지되었다.

3. 삼음교에서의 표지영역은 간뇌의 suprachiasmatic n.에 강하게 표지되었고, 해마의 CA1, CA2 및 CA3 영역에 표지되었다. 또한 대뇌의 dorsal endopiriform cortex, piriform cortex 및 bed n. of stria terminalis에 표지되었다.

4. 현종에서 투사되는 영역은 간뇌의 suprachiasmatic n.에 강하게 표지되었고 대뇌의 dorsal endopiriform cortex와 piriform cortex에 표지되었다.

이상의 실험 결과로 뇌질환에 사용되는 경혈에서 투사되는 영역 가운데 치매와 관련된 뇌영역에 표지된 경혈들은 외관과 내관의 혈이었으며, 주로 en-

torhinal cortex, amygdalopiriform transition, bed n. stria terminalis 및 perirhinal cortex에 강하게 표지되었다. 외관은 기억과 관련된 해마의 CA1, CA2 및 CA3 영역과 감정과 관련된 편도핵에 강하게 표지됨을 알 수 있었다.

## VI. 참고문헌

1. Egert A, Crismon ML, Ereshefsky L. Alzheimers disease. In pharmacotherapy : a pathophysiologic approach. Dipiro JT et al., Ed., New York : Elsevier Science Publishing Co., Inc. 1996 : 1325-1344.
2. Kuhl DE, Koeppe RA, Minoshima S, Snyder SE, Ficaro EP, Foster NL, Frey KA, Kilbourn MR. In vivo mapping of cerebral acetylcholinesterase activity in aging and Alzheimer's disease. Neurology 1999 ; 52(4) : 691-699.
3. Arendt T. Impairment in memory function and neurodegenerative changes in the cholinergic basal forebrain system induced by chronic intake of ethanol. J. Neural. Transp. Suppl. 1994 ; 44 : 173-187.
4. Omura Y. Meridian like networks of internal organs, corresponding to traditional chinese 12 meridians and their acupuncture points as detected by the Bi-Digital O-Ring test imaging method, search for the corresponding internal organ of western medicine for each meridian. Part 1. Acupuncture & Electro-Therapeutics Res. 1987 ; 12 : 53-70.

5. Gunn GC. Acupuncture loci. *Am. J. Chin. Med.* 1976 ; 4(2) : 183-195.
6. Plummer JP. Anatomical findings at acupuncture loci. *Am. J. Chin. Med.* 1980 ; 8(2) : 170-180.
7. 옥상원, 이광규, 이상룡, 김점영, 이창현, 이봉희. 족소양담경에서 투사되는 신경원의 표지 부위에 대한 연구. *대한경락경혈학회지.* 2000 ; 17(1) : 101-121.
8. Lee CH, Jung HS, Lee TY, Lee SY, Yuk SW, Yuk SW, Lee KG, Lee BH. Studies of the central neural pathways to the stomach and zusanli(ST36). *Am. J. Chin. Med.* 2001 ; 29(2) : 211-220.
9. Jang IS, Cho KH, Moon SK, Ko CN, Lee BH, Ko BM, Lee CH. A study on the central neural pathway of the heart, Nei-Kuan (EH-6) and Shen-Men(He-7) with neural tracers in rats. *Am. J. Chin. Med.* 2003 ; 31(4) : 591-609.
10. Card JP, Rinaman L, Schwaber JS, Miselis RR, Whealy ME, Robbins AK, and Enquist LW. Neurotropic properties of pseudorabies virus : Uptake and transneuronal passage in the rat central nervous system. *J. Neurosci.* 1990 ; 10(6) : 1976-1994.
11. Card JP, Rinaman LM, Lynn RB, Lee BH, Meade RP, Miselis RR, Enquist LM. Pseudorabies virus infection of the rat central nervous system : Ultrastructural characterization of viral replication, transport, and pathogenesis. *J. Neurosci.* 1993;13(6) : 2515-2539.
12. Streefland C, Maes FW, Bohus B. Autonomic brainstem projections to the pancreas : A retrograde transneuronal viral tracing study in the rat. *J. Auton. Nerv. Syst.* 1998 ; 74(2-3) : 71-81.
13. Motawei K, Pyner S, Ranson RN, Kamel M, Coote JH. Terminals of paraventricular spinal neurones are closely associated with adrenal medullary sympathetic preganglionic neurones : Immunocytochemical evidence for vasopressin as a possible neurotransmitter in this pathway. *Exp. Brain Res.* 1999 ; 126(1) : 68-76.
14. Larson PJ, Enquist LW, Card JP. Characterization of the multisynaptic neuronal control of the rat pineal gland using viral transneuronal tracing. *Eur. J. Neurosci.* 1998 ; 10(1) : 128-145.
15. Teclemariam-Mesbah R, Ter Horst GJ, Postema F, Wortel J, Buijs RM. Anatomical demonstration of the suprachiasmatic nucleus-pineal pathway. *J. Comp. Neurol.* 1999 ; 406(2) : 171-182.
16. Panicali D, Grzeleckia A, Huang C. Vaccinia virus vectors utilizing the  $\beta$ -galactosidase assay for rapid selection of recombinant viruses and measurement of gene expression. *Gene.* 1986 ; 47 : 93-199.
17. 정인철 등. 치매에 대한 문헌적 고찰, *동의신경정신과학회지* 1996 ; 7(1) : 77-94.
18. 곽우봉 등. 謝海洲治療腦萎縮經驗, *북경, 중의잡지.* 1997 ; 8(10) : 586-587.
19. 김재규 등. *전침치료의 이론과 임상*, 서울 : 서원당, 1993 : 14-17.
20. 신원웅. *전침의 주파수 및 전압변화가 진통효과에 미치는 영향*. 경희대학교 대학원 석사학위논문, 1985.

21. Lee JH, Price R, Williams FG, Mayer B, Beitz AJ. Nitric oxide synthase is found in some spinothalamic neurons and in neuronal processes that appose spinal neurons that express fos induced noxious stimulation. *Brain Res.* 1993 ; 608 : 324-333.
22. Lee JH, Beitz AJ. Electroacupuncture modifies the expression of c-fos in the spinal cord induced by noxious stimulation. *Brain Res.* 1992 ; 577 : 80-89.
23. 황보밀. 침구잡을경, 북경 : 인민위생출판사, 1982 ; 50.
24. 전국한의과대학 침구경혈학교실 편저. 침구학 (상). 서울 : 집문당. 1991 : 404-405, 658.
25. 노가침구연습중심왕. 침구대성교석. 대북 : 계업서국. 1987 : 788-790, 927-928.
26. 이태영, 김영안, 이광규, 육상원, 이창현, 이상룡. 내관 전침자극이 뇌파에 미치는 영향. 대한침구학회지. 2002 ; 19(3) : 26-40.
27. 김종대, 범진피, 성기월, 이옥경. 인체생리학, 서울 : 정문각, 1999 ; 231-233.
28. Bacer E, Schurmann C, Bacar-Eroglu C, Karakac S. Alpha oscillations in brain functioning : an integrative theory. *International journal of Psychophysiology.* 1997 ; 26(1-3) : 5-29.
29. Hauss-Wegrzyniak B, Lynch M, Vraniak P, Wenk G. Chronic brain inflammation results in cell loss in the entorhinal cortex and impaired LTP in perforant path-granule cell synapses. *Exp. Neurol.* 2002 ; 176 (2) : 336.
30. 이태영. 삼음교-현종 전침자극이 뇌파에 미치는 영향, 우석대학교 대학원 박사학위논문, 2003.
31. Henke K, Weber B, Kneifel S, Wieser HG, Buck A. Human hippocampus associates information in memory. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999 ; 96(10) : 5884-5889.
32. Chow KL, Leiman AL. Aspects of the structural and functional organization of the neocortex. *Neurosci. Res. Program Bull.* 1970 ; 8(2) : 157-220.
33. Giannakopoulos P, Hof PR, Kovari E, Vallet PG, Herrmann FR, Bouras C. Distinct patterns of neuronal loss and Alzheimer's disease lesion distribution in elderly individuals older than 90 years. *J. Neuropathol Exp Neurol* 1996 ; 55(12) : 1210-20.
34. Nagahara AH, Otto T, Gallagher M. Entorhinal-perirhinal lesions impair performance of rats on two versions of place learning in the Morris water maze. *Behav. Neurosci.* 1995 ; 109(1) : 3-9.
35. Gutierrez-Figueroa GP, Dalmaz C, Izquierdo I. Effects of entorhinal cortex lesion on memory in different tasks. *Brazilian J. of Medical and Biological Research* 1997 ; 30 : 769-774.
36. Anderson JP, Esch FS, Keim PS, Sambamurti K, Lieberburg I, Robakis NK. Exact cleavage site of Alzheimer amyloid precursor in neuronal PC-12 cells. *Neurosci. Lett.* 1991 ; 128(1) : 126-8.
37. Busciglio J, Gabuzda DH, Matsudaira P, Yankner BA. Generation of beta-amyloid in the secretory pathway in neuronal and nonneuronal cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1993 ; 90(5) : 2092-6.
38. Sisodia SS, Koo EH, Hoffman PN, Perry G, Price DL. Identification and transport of full

- length amyloid precursor proteins in rat peripheral nervous system. *J. Neurosci.* 1993 ; 13(7) : 3136-42.
39. Whitehouse PJ. Genesis of Alzheimer's disease. *Neurology.* 1997 ; 48(5) : S2-7.
40. Yankner BA, Duffy LK, Kirschner DA. Neurotrophic and neurotoxic effects of amyloid beta protein : reversal by tachykinin neuropeptides. *Science* 1990 ; 250(4978) : 279-82.
41. Morelli L, Giambartolomei GH, Prat MI, Castano EM. Internalization and resistance to degradation of Alzheimer's A beta 1-42 at nanomolar concentrations in THP-1 human monocytic cell line. *Neurosci Lett* 1999 ; 262(1) : 5-8.
42. Sigurdsson EM, Lee JM, Dong XW, Hejna MJ, Lorens SA. Bilateral injections of amyloid-beta 25-35 into the amygdala of young Fischer rats : behavioral, neurochemical, and time dependent histopathological effects. *Neurobiol Aging* 1997 ; 18(6) : 591-608.
43. Rapoport M, Dawson HN, Binder LI, Vitek MP, Ferreira A. Tau is essential to beta-amyloid-induced neurotoxicity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2002 ; 99(9) : 6364-9.
44. Ramirez MJ, Heslop KE, Francis PT, Ratnayake M. Expression of amyloid precursor protein, tau and presenilin RNAs in rat hippocampus following deafferentation lesions. *Brain Res.* 2001 ; 907(1-2) : 222-32.
45. Mandelkow EM, Mandelkow E. Tau in Alzheimer's disease. *Trends. Cell Biol.* 1998 ; 8(11) : 425-7.