

여성의 뇌졸중후 골다공증에 대한 調經論的 기초연구

이종수* · 윤상협**

* 경희대학교 한의과대학 한방재활의학교실 ** 경희대학교 동서의학연구소

A preliminary study for the cerebral infarcted brain atrophy and osteoporosis via female reproductive physiology (Osteoporosis formation and alteration of female sex hormone after Cerebral Infarction)

Jong Soo Lee, O.M.D., Sang Hyub Yoon, O.M.D.**

* Dept. of oriental rehabilitation medicine, College of Oriental Medicine,

** East-Westmedical research institute, Kyung Hee University, Seoul, Korea

the aim of this study was to investigate whether osteoporosis can be advanced after cerebral infarction or not and role of female sex hormone. all animals were classified 4 groups: group of ovariectomy (OVXgroup) group of cerebral infarction(INF group), group of combination ovariectomy and cerebral infarction(OVX + INF group), naturally intact group for control data (NOR group). cerebral infarction was made by Chen,s method with some modification and ovariectomy was performed by Wayforth,s method.

experimental data was collected at 15 days, 1 month, 3 months and 6months after starting observation. serum 17β-Estradiol (E₂) was determined by radioimmunoassay. for comparison of osteoporosis formation, bone density, serum osteocalcin, Serum total calcium and phosphorus, Serum AST Concentration, Serum ALT Concentration, Creatinine Concentration were also calculated.

we have found that cerebral ischemia decreases not only the serum concentration of 17β- estradiol and inhibits but also the physiologically compensatory function of the ovariectomized rats and that the decreased estrogen concentration followed by cerebral infarction have not produced osteoporosis, regrettfully.

Key Words : Osteoporosis, Cerebral Infarction, Female Sex Hormone

I. 서론

골다공증은 최근 관심이 집중되는 퇴행성 질환의 하나로, 골의 화학적 조성에는 변화가 없지만 단위 용적내의 골량 감소로 경미한 충격이나 가벼운 외상에도 쉽게 골절을 야기할 수 있는 질환을 말한다¹⁾.

여성 골다공증의 대부분은 estrogen 부족에 기인 하는데 estrogen의 부족은 보통 폐경이나 양측 난소 절제술후 추가적인 estrogen의 공급이 없을 경우에 발생한다. Estrogen은 난소에서 분비되는 steroid hormone중의 하나로서 성장과 분화뿐만 아니라 골 대사와 심혈관계에도 영향을 미치며, 유선, 자궁, 난

소, 정소와 전립선같은 생식과 관련된 많은 조직에 중요한 작용을 하고, 뇌하수체에도 영향을 미쳐 성선자극호르몬의 분비를 촉진 또는 억제하기도 한다²⁻⁴⁾. Estrogen의 부족은 골다공증, 비만, 동맥경화증 등의 성인병⁵⁻⁷⁾과 Alzheimer병 또는 신경세포 퇴행성질환⁸⁾의 발병 빈도를 증가시키며, 신체적으로는 안면홍조, 피로감, 근육통, 관절통, 불면 등의 다양한 증상을 초래하기도 한다⁹⁾. 최근 estrogen 부족이 뇌 신경세포의 유해자극에 대한 방어기능을 약화시켜, 뇌손상시 뇌신경계의 장애정도가 더 심할 수 있다고 보고되고 있는데¹⁰⁻¹³⁾, 이는 estrogen의 혈관 확장 작용과 신경단위세포에 대한 보호작용 등에 대한 많은 역학 및 실험적 연구를 통하여 설명되고 있으나¹⁴⁻¹⁵⁾, estrogen의 뇌의 손상 방지효과에 대한 기전

은 아직 확립되지는 않았다.

한의학분야에서도 중풍이나 뇌신경세포의 방어기능에 대한 연구에서 성별의 차이를 구체적으로 설명하거나 처방을 제시한 경우는 없었으나, 淸代의 閻¹⁶⁾은 여성의 생리를 주관하는 衝脈의 역할을 胎產心法 類中風癱瘓論에서 기술하고 있으며, Rusa R¹⁷⁾도 閻의 주장에 상당한 설득력이 있음을 보고하였다. 또한, 內經¹⁸⁾에 “五臟所主 ...腎主骨” “腎者 ... 其充在骨” 이라 하였듯이, 골의 발육, 강약, 퇴화는 腎의 機能과 밀접한 관계가 있다고 하여, 腎精에서 化生되는 氣는 골의 항병능력뿐만 아니라 각종 질환에 대한 저항능력을 발휘하게 된다. 이러한 骨髓를 성장 발육시키는 물질인 腎精은 水穀의 精微物質과 臟腑機能의 물질적 기초인 氣와 血에 의존하여 생성되는데, 脾胃氣虛인 경우 정상적인 생성과 運化가 어려워 補益髓腦하지 못하게 된다.

또한, 여성의 시상하부-뇌하수체-난소축으로 이어지는 생식기전과 한의학의 신기-천계-충임맥 이르는 유사한 면이 많은데, 여성의 난소기능쇠퇴 혹은 난소적출 후에 관련한 골다공증은 충임맥의 쇠퇴로 인한 골다공증으로 추정하고 있다.

이와 관련하여, 저자들은 이미 흰쥐를 이용한 실험에서 뇌졸중후 여성호르몬의 지속적인 감소가 있음을 보고한 바 있는데 이러한 현상은 뇌졸중 이후에 진행되는 뇌위축의 시상하부-뇌하수체의 내분비계장애에 의한 것으로 추측하였고 한의학적으로는 중풍이 신기-천계-충임맥에 영향을 준 것으로 해석하였다. 따라서 이러한 결과에 의한 성호르몬의 지속적인 감소는 중풍환자들에게 골다공증을 발생케하거나 혹은 골다공증을 더욱 악화시킬 가능성이 있어 중풍환자의 재활에 영향을 미칠 것으로 예견되는 바, 이 분야에 관한 다른 연구¹⁹⁻²²⁾들은 있으나 직접적인 연구가 필요하다고 생각되어 실험적 뇌허혈 및 난소적출의 동물모형을 이용하여 뇌졸중후 야기되는 여성호르몬의 감소가 골다공증을 초래

할 수 있는지와 뇌허혈손상이 난소기능부전상태하에서 골다공증에 미치는 영향을 검토하고자 실험한 바 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 실험

1. 재료

1) 동물

실험에 사용된 동물은 생후 10주령된 체중 200-210g의 Sprague-Dawley계 암컷 흰쥐로, 실험기간중 고형 압축사료(삼양식품사)와 식수를 충분히 공급하면서 온도 20±2°C, 습도 60%, 주야 12시간씩의 실험실 환경에 적응시키며 사육한 후 사용하였다. 실험동물에 Entobal 50mg/kg(한림제약)을 복강주사하여 마취시킨 후, heating pad(FINE science tools) 위에 두고 직장온도 38°C로 고정시켰다.

2) 뇌경색 유발

뇌경색 유발은 Chen의 방법²³⁾을 다소 수정하여 사용하였다. 즉, 실험동물을 spine position으로 고정시킨 후, 경부에 midline incision을 가하고 양측 경동맥을 주위 조직으로부터 분리하여 1-0 sututre silk로 결찰 또는 견인될 수 있도록 준비한 다음, 동물을 lateral position으로 두고 좌측 안와와 귀 사이를 2cm 정도 절개하여 피부를 박리한 후 다시 측두근을 절개하여 infratemporal fossa가 노출되게 하였다. subtemporal cranjectomy를 실시하고 25-gauge needle로 경막을 제거하여 rhinal fissure와 olfactory tract 사이의 중뇌동맥을 노출시켰다. 이 부위를 전기소작하여 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 복강주사하였다. 실험 동물을 cage에 다시 두고 실험목적에 사용하였다.

3) 난소적출

난소적출은 Waynforth의 방법²⁴⁾에 따랐다. 실험 동물을 복와위로 두고 등중양부와 꼬리 기저부사이의 피부를 1cm정도 절개한 다음, 배측 복부근육을 박리하고 이어서 복막을 절개하였다. 홀더로 난소주위의 지방을 집어서 근육절개부사이로 잡아 당기고 복강외로 노출시켜서 uterine horn을 6-0 suture thread로 묶은 후, fallopian tube와 uterine horn을 다시 복강내로 넣었다. 복막과 절개된 피부를 봉합한 다음 항생제인 gentamicin 8mg/kg을 복강주사하였다.

4) 골대사 측정

(1) 혈청학적 지표

① 17β-Estradiol (E₂) 농도측정

체혈은 뇌적출을 실시하기전 가벼운 ether마취하 심장천자로 이루어졌다. 혈액을 원심분리기용 시험관에 넣고 3000rpm에서 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 정량하였다²⁵⁾.

② Osteocalcine 농도측정

Osteocalcine농도는 ELSA-OSTO Kit (CIS bio international,France)를 사용하였고, ICN biomedical (ISOMEDIC 10/600,U.S.A.)를 이용하여 정량하였다

26-27)

③ 기타

Calcium, Phosphorus, AST, ALT, Creatinine 농도는 Hitachi 747 automatic chemistry analyzer (Tokyo,Japan)을 사용하여 측정하였다.

④ 골밀도 측정

白鼠를 Chloroform마취로 희생시킨 후, 오른쪽 대퇴골을 채취하여 근육 및 인대를 제거한 후 아르키메데스 원리에 따라 중심부를 절단하여 골수를 씻어낸 후 증류수에 담아 90분간 감압상태에서 연결된 진조기하에 방치하여 골내공기를 골 바깥으로 모두 확산시킨 후, 거즈로 물기를 닦은 후 무게를 측정하고 다시 증류수에 담아, 증류수에 완전히 잠긴상태에서 무게를 측정하여 골밀도(g/ml)를 계산하였다.

5) 실험디자인

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

6) 통계처리

모든 자료는 mean ± S.D.로 나타내었고 Kruskal Wallis & Bonferonii test로 통계처리하여 P<0.05이

하인 경우, 유의성이 있는 것으로 간주하였다.

III. 성적

1. 뇌졸중후의 17β- estradiol농도 변동

뇌허혈손상은 혈청 17β- estradiol농도를 감소시킬 뿐만아니라 난소적출후 생리적 보상기능도 일시적으로 억제하는 효과를 보였다. 난소적출군은 일시적 감소와 상승이 있는 후 다시 감소하는 양상을 보였다. 적출 15일후에 평균 59%의 감소가 있었고 1개월 후에는 9%정도 감소한 후 일시적 상승이 있었다. 그러나 3개월 후에는 다시 56%의 감소, 6개월 후에는 50%의 감소가 관찰되었다. 뇌경색군은 점진적인 감소가 일정기간 지속한 후 다시 상승하는 양상을 보였는데 상승은 정상치보다 20%정도 높게 나타났다. 뇌허혈후 15일후에는 5%의 감소가, 1개월후에는 24%의 감소가 있었으며, 3개월후에는 1개월후보다 4%의 증가가 있는 20%의 감소를 보였다. 6개월후에는 오히려 정상치보다 20%정도 상승하였다. 난소적출뇌경색군은 실험군중에서 가장 낮은 혈청 농도를 보였으며 15일후에는 85%의 감소를, 1개월후에는 62%의 감소를, 3개월후에는 63%의 감소를, 6개월후에는 51%의 감소를 보였으며, 6개월후의 수치는 난소적출군의 범위에 근접하였다. 생리적 보상 기능이 완만하게 회복됨을 보여주고 있다(Table I).

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

	15day	1 month	3 month	6 month
NOR group	40.6±9.6 ^{a)}	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

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

2. 골대사에 미치는 영향

1) 혈청학적 지표

(1) 혈청 Osteocalcine 농도

정상군의 혈청 Osteocalcine Concentration는 15일후에 0.48±0.05, 1개월후 0.42±0.03, 3개월후 0.45±0.03, 6개월후 0.49±0.03으로 나타났으며 경시적 변동의 유의성은 관찰되지 않았다.

난소적출군의 경우 15일후에 1.05±0.01, 1개월후에 0.83±0.03, 3개월후에 0.73±0.01, 6개월후 0.83±0.01으로 나타나 각각 p< 0.05의 유의성이 있는 증가가 관찰되었다.

뇌경색군에서는 15일후에 0.53±0.05, 1개월후 0.43±0.05, 3개월후 0.37±0.04, 6개월후 0.52±0.05으로 나타났으며 정상군과 비교해서 약간 낮은 혈청 Osteocalcine Concentration를 보이고 있으나 유의성은 관찰되지 않았다.

난소적출뇌경색군은 15일후에 0.63±0.02, 1개월후 0.93±0.01, 3개월후 0.73±0.01, 6개월후 0.68±0.01으로 나타나 각각 p< 0.05의 유의성이 있는 증가가 관찰되었다(Table II).

Table II. Changes of Serum Osteocalcine Concentration in each Group(ng/ml)

	15day	1 month	3 month	6 month
NOR group	0.48±0.05 ^{a)}	0.42±0.03	0.45±0.03	0.49±0.03
OVX group	1.05±0.01 [*]	0.83±0.03 [*]	0.73±0.01 [*]	0.83±0.01 [*]
INF group	0.53±0.05	0.43±0.05	0.37±0.04	0.52±0.05
OVX+INF group	0.63±0.02 [*]	0.93±0.01 ^{#)}	0.73±0.01 ^{#)}	0.68±0.01 ^{#)}

a) mean ± S.D.(IU/L)(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

(2) 혈청Calcium농도

정상군의 혈청Calcium 농도는 15일후 5.80±0.26, 1개월후 5.54±0.23, 3개월후 5.50±0.29, 6개월후 5.50±0.38으로 나타났으며 경시적 변동의 유의성은 관찰되지 않았다.

난소적출군의 경우 15일후 7.90±0.64, 1개월후 8.07±0.23, 3개월후 8.07±0.31, 6개월후 8.50±0.31으로 나타나 각각 p< 0.05의 유의성이 있는 증가가 관찰되었다.

뇌경색군에서는 15일후 5.38±0.18, 1개월후 5.04±0.27, 3개월후 5.29±0.10, 6개월후 5.98±0.24으로 나타났으며 정상군과 비교해서 유의성은 인정되지 않았다.

난소적출뇌경색군은 15일후 6.21±0.36, 1개월후 6.31±0.69, 3개월후 7.13±0.34, 6개월후 7.76±0.51로 나타나 각각 p< 0.05의 유의성이 있는 증가가 관찰되었다(Table III).

Table III. Changes of Calcium in Serum in each Group(mg/dl)

	15day	1 month	3 month	6 month
NOR group	5.80±0.26 ^{a)}	5.54±0.23	5.50±0.29	5.50±0.38
OVX group	7.90±0.64 [*]	8.07±0.23 [*]	8.07±0.31 [*]	8.50±0.31 [*]
INF group	5.38±0.18	5.04±0.27	5.29±0.10	5.98±0.24
OVX+INF group	6.21±0.36 [#]	6.31±0.69 [#]	7.13±0.34 [#]	7.76±0.51 [#]

a) mean ± S.D.(IU/L)(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

(3) 혈청Phosphorus농도

정상군의 혈청Phosphorus농도는 15일후 7.04±0.35, 1개월후 6.38±0.12, 3개월후 6.08±0.11, 6개월후 5.09±0.13으로 나타났으며 경시적 변동의 유의성은 나타나지 않았다.

난소적출군의 경우 15일후 4.80±0.64, 1개월후 4.97±0.55로 나타나 각각 p< 0.05의 유의성이 있는 감소가 관찰되었지만, 3개월후 5.49±0.31, 6개월후 5.09±0.31로 나타나 유의성이 관찰되지 않았다.

뇌경색군에서는 15일후 8.04±0.18, 1개월후 7.64±0.77, 3개월후 7.52±0.17, 6개월후 7.46±0.24로 나타났으며 정상군과 비교해서 약간 높은 혈청 Phosphorus 농도를 보이고 있으나 유의성은 인정되지 않았다.

난소적출뇌경색군은 15일후 5.10±0.69로 나타나 p< 0.05의 유의성이 있는 감소가 있었으며, 1개월후 6.52±0.69, 3개월후 6.58±0.34, 6개월후 6.06±0.69로 나타나 유의성은 인정되지 않았다(Table IV).

Table IV. Changes of Serum Phosphorus Concentration in each Group(mg/dl)

	15day	1 month	3 month	6 month
NOR group	7.04±0.35 ^{a)}	6.38±0.12	6.08±0.11	5.09±0.13
OVX group	4.80±0.64 [*]	4.97±0.55 [*]	5.49±0.31	5.09±0.31
INF group	8.04±0.18	7.64±0.77	7.52±0.17	7.46±0.24
OVX+INF group	5.10±0.69 [#]	6.52±0.69	6.58±0.34 [#]	6.06±0.69 [#]

a) mean ± S.D.(IU/L)(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

(4) 혈청AST농도

정상군의 혈청AST농도는 15일후 240.60±39.62, 1개월후 232.38±17.92, 3개월후 236.88±19.1, 6개월

후 235.09±21.33으로 나타났으며 경시적 변동의 유의성은 나타나지 않았다.

난소적출군의 경우 3개월후에만 316.0±23.01로 나타나 p < 0.05의 유의성이 있는 증가가 있었으나, 15일후 216.80±26.44, 1개월후 297.44±35.25, 6개월후 217.79±19.31로 나타나 유의성은 인정되지 않았다.

뇌경색군에서는 15일후 238.24±18.22, 1개월후 224.24±27.71, 3개월후 229.40±10.33, 6개월후 243.30±24.21로 나타났으며 정상군과 비교해서 유의성은 인정되지 않았다.

난소적출뇌경색군은 15일후 226.13±16.90, 1개월후 212.15±26.39, 3개월후 213.8±14.94, 6개월후 237.72±26.09로 나타나 유의성 역시 인정되지 않았다(Table V).

Table V. Changes of Serum AST Concentration in each Group(IU/l)

	15day	1 month	3 month	6 month
NOR group	240.60±39.62 ^{a)}	232.38±17.92	236.88±19.1	235.09±21.33
OVX group	216.80±26.44	297.44±35.25	316.0±23.01 [*]	217.79±19.31
INF group	238.24±18.22	224.24±27.71	229.4±10.33	243.30±24.21
OVX+INF group	226.13±16.90	212.15±26.39	213.8±14.94	237.62±26.09

a) mean ± S.D.(IU/L)(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

(5) 혈청ALT 농도

정상군의 혈청ALT농도는 15일후 80.69±9.46, 1개월후 75.36±7.92, 3개월후 66.98±9.01, 6개월후 75.90±13.3으로 나타났으며 경시적 변동의 유의성은 나타나지 않았다.

난소적출군의 경우 15일후 76.82±6.94, 1개월후

79.07±5.59, 3개월후 76.05±8.31, 6개월후 77.90±9.31로 나타나 유의성이 관찰되지 않았다.

뇌경색군에서는 15일후 69.38±8.28, 1개월후 75.44±7.97, 3개월후 78.29±10.03, 6개월후 73.00±14.2로 나타났으나 유의성은 인정되지 않았다.

난소적출뇌경색군은 15일후 80.02±6.89, 1개월후 79.12±6.90, 3개월후 73.58±8.44, 6개월후 77.62±6.90으로 나타났지만 유의성은 인정되지 않았다(Table VI).

Table VI. Changes of Serum ALT Concentration in each Group(IU/l)

	15day	1 month	3 month	6 month
NOR group	80.69±9.46 ^{a)}	75.36±7.92	66.98±9.01	75.9±13.3
OVX group	76.82±6.94	79.07±5.59	76.05±8.31	77.9±9.31
INF group	69.38±8.28	75.44±7.97	78.29±10.03	73.0±14.2
OVX+INF group	80.02±6.89	79.12±6.90	73.58±8.44	77.62±6.9

a) mean ± S.D.(IU/L)(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

(6) 혈청Creatinine 농도

정상군의 혈청Creatinine농도는 15일후 0.06±0.01, 1개월후 0.03±0.07, 3개월후 0.03±0.09, 6개월후 0.04±0.02로 나타났으며 경시적 변동의 유의성은 나타나지 않았다.

난소적출군의 경우 15일후 0.10±0.03으로 실험군에서 가장 높은 수치를 보였으며 p < 0.05의 유의성이 있는 증가가 인정되었으나 그 이후에는 다시 감소하여 1개월후 0.05±0.05, 3개월후 0.01±0.03, 6개월후 0.02±0.01로 나타나 유의성이 관찰되지 않았다.

뇌경색군에서는 15일후 0.07±0.02, 1개월후 0.04±0.02, 3개월후 0.02±0.01, 6개월후 0.03±0.02로 나

타났으며 유의성은 인정되지 않았다.

난소적출뇌경색군은 15일후 0.09 ± 0.02 1개월후 0.04 ± 0.01 , 3개월후 0.03 ± 0.05 , 6개월후 0.03 ± 0.02 로 나타나 유의성이 인정되지 않았다(Table VII).

Table VII. Changes of Creatinine Concentration in each Group(mg/dl)

	15day	1 month	3 month	6 month
NOR group	$0.06 \pm 0.01^{\#}$	0.03 ± 0.07	0.03 ± 0.09	0.04 ± 0.02
OVX group	$0.10 \pm 0.03^*$	0.05 ± 0.05	0.01 ± 0.03	0.02 ± 0.01
INF group	0.07 ± 0.02	0.04 ± 0.02	0.02 ± 0.01	0.03 ± 0.02
OVX+INF group	0.09 ± 0.02	0.04 ± 0.01	0.03 ± 0.05	0.03 ± 0.02

a) mean \pm S.D.(IU/L)(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

2) 골밀도

정상군의 골밀도는 15일후 1.57 ± 0.06 , 1개월후 1.52 ± 0.04 , 3개월후 1.44 ± 0.04 , 6개월후 1.35 ± 0.06 으로 나타났으며 경시적 변동의 유의성은 나타나지 않았다.

난소적출군의 경우 15일후 1.68 ± 0.06 , 1개월후 1.50 ± 0.05 , 3개월후 1.39 ± 0.04 로 나타나 3개월까지는 골밀도의 변동성에 대한 유의성이 관찰되지 않았으나 6개월후에는 1.20 ± 0.04 로 나타나 p < 0.05의 유의성이 있는 골밀도의 감소가 관찰되었다.

뇌경색군에서는 15일후 1.48 ± 0.03 , 1개월후 1.50 ± 0.03 , 3개월후 1.40 ± 0.05 , 6개월후 1.34 ± 0.04 로 나타났으며 정상군과 비교해서 약간 낮은 골밀도를 보이고 있으나 유의성은 인정되지 않았다.

난소적출뇌경색군은 15일후 1.49 ± 0.06 , 1개월후 1.45 ± 0.06 , 3개월후 1.40 ± 0.02 로 나타났으며 3개월까지의 골밀도에서는 유의성이 보이지 않았으나 6

개월후 1.21 ± 0.03 으로 나타나 유의성있는 골밀도 감소가 인정되었다(Table VIII).

Table VIII. Changes of Bone density Concentration in each Group(g/ml)

	15day	1 month	3 month	6 month
NOR group	$1.57 \pm 0.06^{\#}$	1.52 ± 0.04	1.44 ± 0.04	1.35 ± 0.06
OVX group	1.68 ± 0.06	1.50 ± 0.05	1.39 ± 0.04	$1.20 \pm 0.04^*$
INF group	1.48 ± 0.03	1.50 ± 0.03	1.40 ± 0.05	1.34 ± 0.04
OVX+INF group	1.49 ± 0.06	1.45 ± 0.06	1.40 ± 0.02	$1.21 \pm 0.03^*$

a) mean \pm S.D.(IU/L)(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

IV. 고찰

여성의 성장발육, 성숙과 노쇠는 신기의 성쇠에 의하여 주도되며 천계의 충영과 고갈, 충임맥의 통성과 쇠미에 연계된다. 이는 현대의학의 시상하부-뇌하수체-난소축의 기능과 밀접하다고 할 수 있다.

清代의 閻은 胎産心法の 類中風癱瘓論에 여성의 중풍과 관련하여 여성의 월경을 주관하는 충맥의 역할을 기술하고 있다. 閻은 여성중풍의 예후에 생리기능이 어떤 작용을 할 것으로 예상한 것 같으나 이 점을 구체적으로 설명하는 기전을 제공하지는 못했다. 따라서 저자들은 중풍증과 충맥기능의 관련성을 확인해 볼 필요가 있을 것으로 사려되어 예비실험을 실시하였던 바 閻의 주장에 상당한 설득력이 있을 가능성이 있음을 확인하였다. 정상쥐 및 양측 난소적출 쥐를 대상으로 뇌허혈을 가한후 17 β -estradiol, L.H., F.S.H.의 변화를 관찰했던 바, 뇌경색 쥐에서 혈중 estradiol의 감소가 관찰되었고,

난소적출 쥐의 경우는 estradiol 생산을 위한 난소 이외의 기관의 보상기능의 소실을 의심할 정도의 현저한 혈중 estradiol이 감소되는 것을 확인하였다. 충맥이 여성생리와 관련된 것이라면 여성생리는 시상하부-뇌하수체-성선축에 관여하는 여성호르몬의 변화에 의하여 나타나는 현상으로 염의 주장은 뇌졸중과 성호르몬의 연관성을 짐작케 한다.

骨多孔症이란 골의 화학적 조성에는 변화가 없이 구성성분이나 질적인 면에서는 정상적인 형태를 유지하나 단위용적내의 골량의 감소를 초래하여 경미한 충격에도 쉽게 골절을 일으킬 수 있는 질환으로 평균 수명의 연장에 따른 노인 인구의 증가와 여성의 폐경기 후와 예기치 못한 난소적출에 의한 骨多孔症 환자를 임상에서 흔히 접하게 되었고 그에 따른 치료와 예방 및 사회보건학적인 관심이 증가되고 있다.

骨多孔症의 원인은 유전적 인자, 영양결핍, 비타민 D와 칼슘결핍, 내분비 이상, 골수의 국소변화 등에 의한다고 알려져 있으며, 여성의 경우는 폐경기 이후의 estrogen 부족에 의한다고 알려져 왔다.

한의학에서 골다공증은 腎精의 부족으로 보았으며 신은 신경내분비기능을 포함하며 그 중 뇌하수체-성선축과 성장, 노쇠의 관계가 가장 주목받고 있다. 이것은 조경론적 관점에서도 중요한 근거를 제시한다. 內經에 “五臟所主 ...腎主骨” “腎者 ... 其充在骨” 이라 하여 골의 성장, 발육, 강약, 퇴화는 腎의 機能과 밀접한 관계가 있으며, 內經 <逆調論>에 腎氣가 부족하면 骨이 충만하지 못하여 骨까지 冷하게 되는 骨痺를 일으키며, <痿論>에 腎氣가 熱하면 骨이 마르고 髓가 감소하여 痿를 일으킨다고 하였다. 즉, 腎精은 성장과 생식의 물질이며 또한 骨髓를 성장발육시키는 물질로, 腎精에서 化生되는 氣는 인체질화에 대한 저항능력을 가진다. 그러므로 骨의 항병능력은 腎精에 의존하며, 또한 골격의 생

장발육과 쇠퇴, 노화는 腎精의 조절을 받는다. 폐경에서 오는 내분비의 기능실조는 신기허쇠에 의한 신기-천계-충임맥의 생리적 쇠퇴와 유사한 의미이다. 경년기장애는 난소의 기능쇠퇴로 야기된 시상하부-뇌하수체-난소축의 기능상실이 원인이 된다.

여성의 경우 뇌졸중 이후에 진행되는 뇌위축은 시상하부-뇌하수체의 내분비계장애를 초래하여 성호르몬의 농도가 더욱 감소되어 여성의 estrogen결여는 골다공증, 비만, 동맥경화증 등의 성인병에 노출될 기회를 증가시킬 뿐만아니라 뇌신경세포에도 커다란 영향을 주어 hemoglobin, chemical hypoxia, amyloid protein, 흥분성의 아미노산 신경전달물질 등의 유해자극에 대한 뇌신경세포의 방어기능을 약화시킨다. 그 외에도 estrogen결여는 신경세포내 choline acetyl transferase의 활성과 Nerve growth factor messenger RNA의 감소로 신경세포의 영양대사에 장애가 올 수 있다. 이런 배경하에 여성의 뇌졸중후에 진행되는 여성호르몬의 농도변화와 골다공증형성에 관한 상관성을 검토하고자 하는 것이 본연구의 목적으로 따라서 이런 변화는 뇌의 퇴행성변화와 중풍환자의 재활에 영향을 주는 골다공증에 영향을 미칠 것으로 예견되는 바 이 분야에 관한 연구가 필요하다.

kala는 흰쥐의 골격량이 일생동안 비교적 일정하지만 성호르몬부족을 유발했을 여러 가지 측면에서 폐경후의 여성에서 나타나는 골격손실과 비슷한 특징을 보인다고 하였으며, 골형성보다는 재흡수가 증가하고 초기에는 골격손실이 빠르게 일어나다가 점점 속도가 느려지고, 피질골보다는 해면골의 손실이 너무 크며, 장내칼슘흡수가 감소한다.

골형성의 지표는 혈청중 오스테오칼신, 탈인산효소가 있다. 오스테오칼신은 골형성과정에서 조골세포에 의하여 미착되어지는 유기물질인 유골의 구성성분의 하나이며 골에 특이하고 유일한 단백질로서 조골세포의 활동을 나타내는데 민감하고 특이하다

고 알려져 있다. 이것의 혈중내 증가는 골다공증인 상태를 시사한다.

탈인산효소는 골형성의 지표로 대사성 골질환으로 골의 파괴와 동시에 골재형성시 조골세포의 활성이 증가되어 골교체율이 빠를 때 농도가 증가한다. 난소적출군에서 증가한다.

부갑상선 호르몬의 골파괴 역할을 성호르몬이 방어하므로 폐경후 에스트로겐 감소가 부갑상선 작용을 상대적으로 증가시켜 골흡수가 증가된다. 이 때 부갑상선호르몬에 의하여 혈청 칼슘의 농도는 증가하고 혈청학적으로는 대개 정상치를 보인다.

현재 사용되고 있는 골밀도 측정기는 단광자 골밀도 측정기(Single photon absorptiometry, SPA), 양광자 골밀도 측정기(Dual photon absorptiometry, DPA), 양에너지 방사선 골밀도 측정기(Dual energy X-ray absorptiometry, DEXA), 정량적 컴퓨터 단층 촬영기(Quantitative computed tomography, QCT) 로서 구분할 수 있으며 이외에도 개발중인 초음파 골밀도 측정기, 자기공명을 이용한 측정기 및 피질골과 소주골을 구분하여 측정할 수 있는 단광자 골밀도 측정기 등이 있다.

그러나, 白鼠를 이용한 실험에서는 비교적 측정이 쉬운 아르키메데스 원리(Archimedes's principle)를 이용하여 4요추와 대퇴골의 골량과 골밀도를 측정하고자 하는데, 골밀도는 현저하게 감소하였다.

무운동시는 장에서의 칼슘 흡수를 감소시키는 데, 이는 난소적출술을 시행한 쥐실험에서 운동은 장에서의 칼슘흡수 저하를 방지한다는 보고와 연관성을 가지며, 이외에도 저칼슘 식이와 난소적출술을 동시에 시행한 쥐실험에서 현저하게 흡수가 저하되며 골흡수가 우세한 골교체율의 증가가 동시에 존재하였다는 보고도 있다.

생화학적 지표는 골형성(bone formation)지표

와 골흡수(bone resorption)지표로 나눌 수 있으며, 골형성과 골흡수는 하나의 단위과정이기 때문에 엄격히 분리할 수 없다. 골교체가 증가하면 두 과정 모두가 가속화되는데 임상적으로 하나의 생화학적 지표가 일정단계의 순수한 지표인지는 확인하기는 어려우므로 대부분의 경우에는 생화학적 지표는 골형성과 골흡수 모두에서 관계가 있는 것으로 고려되어야 한다.

무기질중 골은 전체 칼슘의 99%, 전체 인의 90%를 함유함으로써 칼슘과 인대사에 중요한 역할을 한다.

생화학적 지표와 골손실율에서 양호한 상관성이 발견되었는데 Slemenda등은 폐경기나 폐경후 초기에 원위요골부의 빠른 골손실과 연관된 높은 혈청 오스테오칼신치를 발견하였으며, 이와 유사하게 골 알칼리성 탈인산효소가 여전히 믿을만한 표식으로서 혈청학적 평가가 진행중이다. 다양속발성 원인들중 비타민 D도 필수적인 요소이다.

골형성 지표에는 serum total or bone specific alkaline phosphatase, serum osteocalcin 등이 있다.

Tartrate-Resistant Acid Phosphatase는 파골세포의 활동이나 골흡수의 잠재적인 특이 지표로서 난소적출술을 시행한 여성의 경우에는 증가한다.

골다공증을 진단하고 치료하기 위해서는 정확한 골량측정뿐 아니라 골대사 상태에 대한 정보가 필요하다. 골대사상태의 정보를 얻기 위한 전통적인 방법에는 bone histomorphometry와 calcium kinetics 등이 있지만 정보가 국한되거나 임상적용에 불편하여 혈액이나 소변을 이용한 측정방법이 많이 활용되고있다.

골형성의 지표는 혈청중 오스테오칼신과 탈인산효소가 있다. 오스테오칼신은 골형성과정에서 조골세포에 의하여 침착되어지는 유기물질인 유골의 구

성성분의 하나이며, 골에 특이하고 유일한 단백질로서 조골세포의 활동을 나타내는데 민감하고 특이하다고 알려져있으며, 본 연구에서는 정상군보다 난소적출군에서 유의성있는 변화가 있었으며, 뇌허혈과는 커다란 상관성을 확인할 수는 없었다. 탈인산효소는 골의 파괴와 동시에 골재형성시 조골세포의 활성이 증가되어 골교체율이 빠를 때 농도가 증가하는데, 본 연구에서는 난소적출군에서 유의한 변화를 기간에 관계없이 나타냈다. 칼슘은 기간에 관계없이 정상군에 비하여 난소적출군에서 유의한 변화를 보였다. AST와 ALT의 변화에서는 특이한 변화가 없었으며, 뇨중 creatinine에서도 실험군에서 유의한 변화는 없었으며, 골밀도에서는 6개월째에 난소적출군에서 유의한 골량감소가 나타났다.

본 연구의 결과는 허혈성 뇌손상에 의한 에스트로젠의 감소는 골다공증을 유도하지 못하며 허혈성 뇌손상은 골다공증을 악화시키는 역할은 미약한 것으로 나타났다.

V. 결 론

1. 뇌허혈 손상은 혈청 17β -estradiol 농도를 감소시킬 뿐만아니라 난소적출후 생리적 보상기능도 일시적으로 억제하였다. 뇌경색군은 통계학적으로는 유의성이 인정되지 않았다. 난소적출 뇌경색군은 실험군중에서 가장 낮은 혈청농도를 보였으며 15일후(p<0.05), 1개월후(p <0.05), 3개월후(p <0.05), 6개월후(p <0.05)에 유의한 감소를 보였다.
2. Osteocalcin은 뇌경색군에서 유의성이 있었다.
3. 기타 혈청학적 변화는 유의성있는 결과가 없었다.

참고문헌

1. 대한골대사학회 : 골다공증(골조송증), 최신의학사, 서울, pp. 1, 27-29, 47-56, 1991.
2. Frawley L.S., Neill J.D. Biphasic effects of estrogen on gonadotropin-releasing hormone-induced luteinizing hormone release in monolayer cultures of rat and monkey pituitary cells. *Endocrinology* 1984;559-663.
3. Moll G.W. Jr. and Rosenfield R.L. Direct inhibitory effect of estradiol on pituitary luteinizing hormone responsiveness to luteinizing hormone releasing hormone is specific and of rapid onset. *Biol Reprod.* 1984;30:59-66.
4. Kamel F., Balz J.A., Kubajak C.L., Schneider V.A. Gonadal steroids modulate pulsatile luteinizing hormone secretion by perfused rat anterior pituitary cells. *Endocrinology* 1987;120:1651-1657.
5. Riggs B.L. Osteoporosis in: Wyngarrden J.B., Smith L.H., eds. Cecil textbook of medicine. 4th ed. Philadelphia : WB Saunders Co. 1988:1510-5.
6. Rothmann R.H., Simeone F.A. the Spine. 3th ed. Philadelphia : WB Saunders Co. 1992:1393-204.
7. Sourander L., Rajala T., Erkkola R., Helenius H. Cardiovascular and cancer morbidity and mortality and sudden cardiac death in postmenopausal women on oestrogen replcement therapy(ERT). *Lancet.* 1998;352(9145):1965-9.
8. Motel K.F., Meyer J.S. Lack of postmenopausal estrogen replacement therapy and risk of

- dementia. *Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 1995;7:334-7.
9. Riggs B.L. Osteoporosis in: Wyngarrden J.B., Smith L.H. Cecil textbook of medicine. 4th ed. Philadelphia : WB Saunders Co. 1988:1510-5.
 10. Weaver C.E., Chung M.P., Gibbs T.T., Farb D.H. 17 β -estradiol protects against NMDA-induced excitotoxicity by direct inhibition of NMDA receptors. *Brain Research.* 1997; 761: 338-41.
 11. Gibbs R.B., Wu D., Hersh L.B., Pfaff D.W. 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.
 12. McMillan P.J., Singer C.A., Dorse D.M. The effects of ovariectomy and estrogen replacement mrna expression in the basal forebrain on the adult female sprague-dawley rat. *J. Neurosci.* 1996;16:1860-7.
 13. Goodman Y., Bruce A.J., Cheng B., Mattson M.P. Estrogen attenuate and corticosterone exacerbates excitotoxicity, oxidative injury and amyloid peptide toxicity in hippocampal neurons. *J. Neurochem.* 1996;66:1836-44.
 14. Fukuda K., Yao H., Ibayashi S., Nakahara T., Uchimura H., Fujishima M., Hall ED. Ovariectomy exacerbates and estrogen replacement attenuates photothrombic focal ischemic brain injury in rats. *Stroke.* 2000 Jan;31(1):155-60.
 15. Wang Q, Santizo R, Baughman VL, Pelligrino DA. Estrogen Provides Neuroprotection in Forebrain Ischemia Through Perfusion-Independent Mechanism in Rats. *Stroke.* 1999;30(3):630-6.
 16. 閻純鹽. 胎産心法. 北京. 人民衛生出版社, 1988: 417-419.
 17. Rusa R., Alkayed N.J., Crain B.J., Traystman R.J., Kimes A.S., London E.D., Edythe D., Klaus J.A., Hurn P.D. 17 beta-estradiol reduces stroke injury in estrogen-deficient female animals. *Stroke.* 1999;30(8):1665-1669.
 18. 洪元植. 精校黃帝內經素問. 서울. 동양의학연구원 출판부. 1985:11,23,36,39,57,92,166,195.
 19. 박종철, 배종국, 강호신. 左歸飲과 右歸飲이 卵巢摘出 白鼠의 性호르몬과 脂質 및 骨代謝에 미치는 影響. 대한한방부인과학회지. 1995;8(1):1-27.
 20. 강명자, 송병기. 升金丹이 卵巢機能에 미치는 影響. 경희대학교 논문집 1985;14:164-177.
 21. 김근모. 鹿茸 및 六味地黃湯加鹿茸이 白鼠의 運動 抑制性 骨多孔症에 미치는 影響. 한방재활의과학회지. 1994;5(1):23-48.
 22. 김도연, 정석희, 김성수, 이종수, 신현대. 龍骨, 牡蠣, 龜板, 鱉甲, 阿膠가 골다공증에 미치는 영향에 관한 문헌적 고찰. 한방재활의과학회지. 1997;7(1):254-271.
 23. 이귀녕, 이종순. 임상병리과일. 서울. 의학문화사. 1993:278-282.
 24. Waynforth H.B. Experimental and surgical technique in the rat. Academic Press. 1980:160-3.
 25. Hisao K., Takeshi N., Kahori T., Hiroshi K., Koji S., Terushige K., Marinka, Drobníč-Kosorok, Brigita L., Nobuhiko K. Participation of cathepsin L on bone resorption, Federation of European Biochemical Societies. 1993;321 (2,3):247-250.
 26. Jean-Marie D., Pascale L., Gilbert V.

- Collagenolytic cysteine proteinases of bone tissue; cathepsin B, (pro)cathepsin L and a cathepsin L-like 70 kDa proteinase. *Biochem. J.* 1991;279:167-174.
27. Brakenhoff P.J. Interleukin-6 Receptor Antagonists. *DN&P.* 1995;8(7):397-403.
28. Power M.J., Gosling J.P., Fottrell P.F. Radioimmunoassay of osteocalcin with polyclonal and monoclonal antibodies, *Clinical Chemistry.* 1989;35:1408-1415.
29. 金井泉, 金井正光著, 高文社 編輯部譯. 臨床検査法提要. 서울. 高文社, 1989:143,458-460, 476-478, 490-492.
30. Salomon C.D. Osteoporosis following calcium deficiency in rats, *Calcified Tissue International.* 1986;39:267-270.
31. Devlin H., Lumb G., Ferguson M.W. Serum parathyroid hormone and calcitonin levels following ovariectomy in the adult rat, *Experimental and Clinical Endocrinology.* 1992;99(2): 84-86.
32. Shimizu T., Ishiguro N., Miura T. The effect of calcitonin on osteoporosis of the rat hindlimb induced by denervation and isograft transplantation, *Journal of Reconstructive Microsurgery.* 1992;8(1):41-45.
33. Draper H.H., Sie T.N., Bergan J.G. Osteoporosis in aging rats included by high phosphorus diet. *J. Nut.* 1972;102:1133-1142.
34. Goldberg H., Fernandez A. Simplified method for estimation of inorganic phosphorus in body fluid. *Clin. Chem.* 1966;12:871-872.
35. Kalu D.N., Liu C.C., Salirno E., Hollis B., Echon R., Ray M. Skeletal response of ovariectomized rats to low and high doses of 17β -estrogen. *Bone and Mineral.* 1991;14: 175-187.
36. 조주연. 노인의학개론. 서울. 순천향대학교 교육 매체 제작센터. 1998:281-284.
37. 河北醫學院 校釋. 靈樞經校釋. 北京. 人民衛生出版社. 1982:219,260,381.
38. Kupperman H.S., Watcher B.B., Blatt M.H. Contemporary therapy of the menopausal syndrome. *JAMA.* 1959;171:1627.
39. 대한산부인과학회 교과서편찬위원회. 부인과학. 서울. 칼빈서적. 1997:731.
40. 아주대학교의료원 갱년기연구회. 최신 갱년기 관리. 서울. 연구사. 1999:30.
41. Diana BS, Charles PA. Ischemic Stroke and Use of Estrogen and Estrogen/Pro-gestrogen as Hormone Replacement Therapy. *Stroke.* 1998;29(1):23-8.
42. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 1996;35:453-461.
43. Andreas Kastrup. 혈류속도 변화측정을 통한 뇌졸중 발병률 연구. Available from URL:<http://www.academicpress.com/InSCIght>.
44. Alkayed N.J., Harukuni I., Kimes A.S., London E.D., Traystman R.J., Hum P.D. Gender-Linked Brain Injury in Experimental Stroke. *Stroke.* 1998;29(1):159-165.
45. Fukuda K., Yao H., Ibayashi S., Nakahara T., Uchimura H., Fujishima M., Hall ED. Ovariectomy exacerbates and estrogen replacement attenuates photothrombic focal ischemic brain injury in rats. *Stroke.* 2000 Jan;31(1):155-60.
46. 김지영, 최두석, 노정래, 김중원, 이제호, 윤병구.

- 정상 월경주기에서 골대사 지표의 변화에 대한 연구. 대한골대사학회지. 1997;4(2):96-101.
47. Diana B. S., Charles P. A. Ischemic Stroke and Use of Estrogen and Estrogen/Progestogen as Hormone Replacement Therapy. *Stroke*. 1998;29(1):23-8.
54. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med*. 1996;35:453-461.
48. 김관식. Estrogen이 사람조골세포유사세포와 내피세포에서 IL-6, TGF- β , Nitric Oxide 및 Endothelin-1의 발현 및 분비에 미치는 영향. 서울대학교. Available from URL:<http://www.kosef.re.kr>.
49. 김영설. 골다공증의 약물치료. 제 44차 대한내과학회 추계학술대회. 1992:960.
50. Scandinavian Stroke Study Group. Multicenter trial of hemodilution in ischemic stroke-background and study protocol. *Stroke*. 1985;16:885-890.
51. Hamdy RC, Krishnaswamy G, Cancellaro V, Whalen K, Harvill L. Changes in bone mineral content and density after stroke. *Am J Phys Med Rehabil*. 1993;72:188-191
52. Iversen E, Hassager C, Christiansen C. The effect of hemiplegia on bone mass and soft tissue complication. *Acta Neurol Scand*. 1989;79:155-159.