

CADASIL에서 고혈압이 열공경색과 뇌미세출혈의 발병위치에 미치는 영향

이정석 · 오정환 · 송숙근
최재철 · 강사윤 · 강지훈

제주대학교병원 신경과

Topographical Distribution of Lacunes and Cerebral Microbleeds in CADASIL Affected by Hypertension

Jung Seok Lee, M.D., Jung-Hwan Oh, M.D., Sook Keun Song, M.D., Jay Chol Choi, M.D.,
Sa-Yoon Kang, M.D., Ji-Hoon Kang, M.D.

Department of Neurology, Jeju National University Hospital, Jeju, Korea

Received: August 29, 2014
Revision received: November 26, 2014
Accepted: November 26, 2014

Address for correspondence

Jung Seok Lee, M.D.
Department of Neurology, Jeju National University
Hospital, 15 Aran 13-gil, Jeju 690-756, Korea
Tel: +82-64-717-8178
Fax: +82-64-717-1630
E-mail: nrlee71@naver.com

This research was supported by the 2014 scientific promotion program funded by Jeju National University.

Background: Cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) is an inherited small vessel disease caused by mutations in the Notch3 gene. Lacunes may reflect occlusive type microangiopathy. However, cerebral microbleeds (CMBs) may reflect bleeding-prone microangiopathy. In the present study, we aimed to determine whether hypertension influence the distribution and severity of lacunes and CMBs in patients with CADASIL. **Methods:** The study population comprised 85 patients who underwent brain MRI, including T1-weighted image, susceptibility weighted image (SWI), and fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) image. The patients were divided into two groups depending on the presence or absence of hypertension. In the first, demographic factors, and MRI findings were compared between CADASIL patients with and without hypertension. In the second, we undertook a region by region comparison of number of patients with lacunes or CMBs. **Results:** The hypertensive group showed a higher incidence of CMBs in lobar area ($p < 0.001$) and basal ganglia ($p = 0.014$). CMBs tend to be observed more frequently in the thalamus ($p = 0.058$), brainstem ($p = 0.057$), and cerebellum ($p = 0.052$) in the hypertensive group. However, hypertensive group demonstrated a higher incidence of lacunes just in lobar area ($p = 0.040$). **Conclusions:** Our findings suggest that CMBs may be a more sensitive neuroimaging marker of hypertensive arteriopathy in patients with CADASIL.

Key Words: Cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL), Hypertension, Lacunes, Cerebral microbleeds (CMBs)

서 론

Cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL)은 주로 Notch3 유전자의 변이에 의하여 발생하는 유전성 소혈관질환이다[1]. CADASIL 환자의 MRI 소견은 피질하 열공경색, 뇌미세출혈, 그리고 광범위한 피질하 백질의 변화이다[2]. 이 중 열공경색은 폐색성 뇌소혈관질환을 나타내며 뇌미세출혈은 주로 출혈성 뇌소혈관질환을 나타낸다. 따라서 CADASIL에서 보이는 뇌소혈관질환은 폐색성과 출혈성 양상을 모두 보이는 복합적 뇌소혈관질환 양상을 나타낸다[3].

고혈압은 열공경색을 일으키는 주요 요인이며 또한 뇌미세출혈을 유발하는 주요 인자 중 하나이다[4]. CADASIL 환자에서 고혈압

이 뇌미세출혈을 유발하는지에 대하여 여러 논란이 있으나 일반적인 뇌소혈관질환과 같이 주요 원인일 수 있다는 증거들이 제시되고 있다[5, 6]. 본 저자들은 CADASIL 환자를 대상으로 하여 고혈압의 영향으로 열공경색과 뇌미세출혈이 발생하였을 때, 호발하는 특정 부위가 있는지에 대하여 알아보려고 하였다.

대상과 방법

연구 대상

2012년 4월부터 2014년 1월까지 제주대학교병원 신경과를 방문하여 유전자 검사나 피부생검을 통하여 CADASIL로 확진된 환자 86명

을 대상으로 하였다. 이 중 1명은 임상자료가 불충분하여 제외되었다. 따라서 최종적으로 85명의 CADASIL 환자가 연구 대상이 되었다.

고혈압은 과거력이 있거나 앓은 상태에서 5분 간격으로 2회 혈압을 측정하여 평균수축기혈압이 140 mmHg 이상이거나 이완기혈압이 90 mmHg 이상인 경우로 정의하였다. 당뇨병은 과거력이 있거나 공복 시 혈당이 126 mg/dL 이상인 경우 또는 당뇨병의 증상이 있으면서 혈당이 200 mg/dL 이상인 경우로 정의하였다. 고콜레스테롤혈증은 혈중 콜레스테롤 수치가 240 mg/dL 이상인 경우로 정의하였다. 허혈성 심장병은 심근경색 또는 협심증의 과거력이 있거나, 표준 12 유도심전도검사서 명확한 허혈성 변화의 소견을 보이는 경우로 정의하였다. 연구에 참여한 CADASIL 환자 모두에게서 연구참여동의서를 받았고 제주대학교병원 기관윤리위원회의 심의를 받았다.

연구 방법

뇌 MRI는 3.0-T MR system (Achieva, Philips Health Care, Holland)을 이용하여 획득하였다. 3D-T1 강조영상, Susceptibility-Weighted Imaging (SWI), Axial TSE T2 강조영상, 그리고 3D-fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) 영상검사를 실시하였다. 3D-T1 강조영상은 절편두께(slice thickness) 1 mm, 절편간격(interslice gap) 1 mm, Time to Repeat (TR)/ Time to Echo (TE), 8/4 ms, SWI 영상은 절편두께 2 mm, TR/TE 15/21 ms, Axial TSE T2 강조영상은 TR/TE 3200/80 ms 그리고 FLAIR 영상은 절편두께 1 mm, 절편간격 1 mm, TR/TE 4800/320 ms로 구성하였다.

열공경색은 뇌피질을 침범하지 않는 뇌실질의 병변으로서, 신호강도는 모든 영상에서 CSF와 동일하고 직경은 2 mm 이상으로 정했다. 기저핵의 꼬리핵과 렌즈핵의 아래 1/3에 존재하는 뇌척수액과 같은 신호강도를 보이는 2 mm 미만의 병변은 정상적으로 확장된 혈관주위공간으로 판단하여 제외하였다[7]. 뇌미세출혈은 SWI 영상에서 신호소실을 보이는 원형 병변 중 직경이 5 mm 이하인 것으로 정의하였다. 양쪽의 기저핵에서 대칭으로 관찰되는 신호소실 부위는 석회화 또는 철분 침착으로 판단하여 제외하였다[8]. 열공경색과 뇌미세출혈의 개수는 숙련된 뇌졸중 전문의 1인이 측정하고, 혈관인지장애를 전문으로 하는 다른 신경과 전문의 1인이 검토를 하였고 2인 사이에 논란이 있는 병변은 또 다른 신경과 1인의 의견을 듣고 종합적으로 판단하였다.

CADASIL-고혈압군과 CADASIL-비고혈압군 간 차이를 비교 시 연속형 자료인 경우 t검정(t-test) 또는 Mann-Whitney U test를 사용하였고 범주형 자료인 경우 카이제곱검정(chi-square test)을 사용하였다. 카이제곱검정 시 각 셀(cell)의 빈도 수가 5 미만인 경우 Fisher's Exact Test를 사용하여 분석하였다. 뇌영역을 대뇌엽(lobar), 기저핵(basal ganglia), 시상(thalamus), 뇌간(brainstem), 그리고 소뇌(cerebel-

lum)로 나눈 후 각 영역마다 열공경색과 뇌미세출혈의 발생 빈도를 표시하고 고혈압군과 비고혈압군의 차이를 비교하였다. 통계 프로그램은 SPSS (version 20.0, SPSS Inc, Chicago, IL, USA)을 사용하였으며 유의 수준은 0.05 미만으로 하였다.

결 과

고혈압의 유무에 따른 인구학적, 뇌영상학적 소견은 Table 1에 기술하였다. 85명 중 49명(57.6%)이 남성이었으며 평균 연령은 62.3 ± 12.4 세(범위 34-86세)였다. 돌연변이 유전형은 R544C (72명), R578C (2명), 그리고 R75P (2명)였다. 9명은 피부 조직검사를 통하여 확진되었다. 70명이 증상이 있었으며 15명은 무증상이었다. 고혈압이 50명(58.8%), 당뇨병이 12명, 고콜레스테롤혈증이 21명, 그리고 현재 또는 과거 흡연력이 34명이었다. 고혈압군이 비고혈압군에 비하여 연령이 높았고 교육수준이 낮았으며, 뇌미세출혈과 열공경색의 빈도가 고혈압군에서 유의하게 높았다(Fig. 1).

열공경색은 85명의 CADASIL 환자 중 64명(75.3%)에서 관찰되었고 대부분 다수의 병변을 보였으며 중위수 3개(범위 0-22개)였다. 고혈압군의 열공경색은 중위수 4개(범위 0-22개)였고 비고혈압군의 열공경색은 중위수 1개(범위 0-18개) 소견을 보였다. 열공경색은 대뇌엽 병변이 50명(58.8%), 기저핵 병변이 36명(42.4%), 시상 병변이 22명(25.9%), 뇌간 병변이 18명(21.2%), 그리고 소뇌 병변이 5명(5.9%)이었다. 뇌미세출혈은 85명의 CADASIL 환자 중 59명(69.4%)에서 관찰

Table 1. Demographics and clinical characteristics of CADASIL patients with or without HTN

	CADASIL HTN (-) (n = 35)	CADASIL HTN (+) (n = 50)	p value
Demographics			
Age, year (SD)	57.9 \pm 12.7	65.5 \pm 11.4	0.009**
Male	21 (60.0)	28 (56.0)	0.713
Education, year (SD)	11.0 \pm 5.3	8.5 \pm 5.4	0.028*
Medical history			
Diabetes Mellitus	3 (8.6)	9 (18.0)	0.344
Hypercholesterolemia	9 (25.7)	12 (24.0)	0.857
Coronary artery disease	3 (6.6)	1 (2.0)	0.301
Ever-smoking	14 (40.0)	20 (40.0)	1.000
MRI characteristics			
Presence of lacunes	20 (57.1)	44 (88.0)	0.001**
Number of lacunes, median (range)	1.0 (0-18)	4.0 (0-22)	
Presence of CMBs	16 (45.7)	43 (86.0)	< 0.001***
Number of CMBs, median (range)	0.0 (0-23)	8.0 (0-120)	

Comparison: independent T test for age and educational level, Chi-square test for the other variables. Data are mean \pm SD or n (%) values.

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.

CADASIL, cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy; HTN, hypertension; CMBs, cerebral microbleeds.

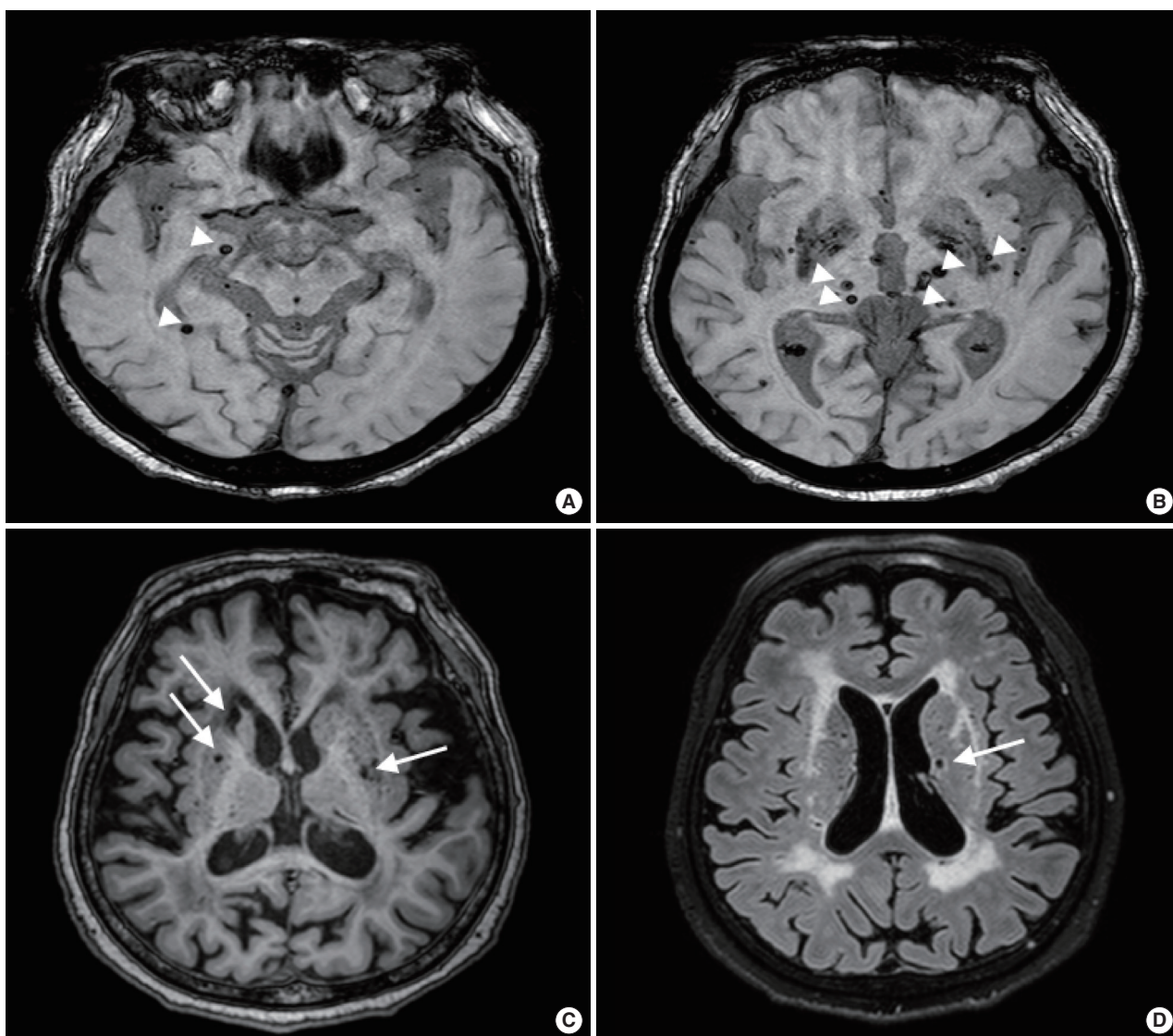


Fig. 1. A 63 year-old man who had one stroke (mild left-sided weakness). Susceptibility Weighted Image (SWI) showing multiple CMBs in brain (A, B). 3D-T1 weighted image and Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) image showing multiple lacunes in brain (C, D). Arrowhead indicates cerebral microbleeds. Arrow points to lacunes.

되었고 대부분 다수의 병변을 보였으며 중위수 3개(범위 0-120개)였다. 고혈압군의 뇌미세출혈은 중위수 8개(범위 0-120개)였고 비고혈압군의 뇌미세출혈은 중위수 0개(범위 0-23개) 소견을 보였다. 뇌미세출혈은 대뇌엽 병변이 43명(50.6%), 기저핵 병변이 30명(35.3%), 시상 병변이 42명(49.4%), 뇌간 병변이 24명(28.2%), 그리고 소뇌 병변이 16명(18.8%)이었다.

고혈압군이 비고혈압군에 비하여 뇌미세출혈의 발생 빈도가 대뇌엽($p < 0.001$)과 기저핵($p = 0.014$)에서 유의하게 높았으며 통계적으로 유의한 수준은 아니었지만 시상($p = 0.058$), 뇌간($p = 0.057$), 그리고 소뇌($p = 0.052$)에서 높은 경향을 보였다. 그러나 열공경색의 발생 빈도는 대뇌엽($p = 0.040$)에서만 고혈압군이 비고혈압군에 비하

여 높은 양상을 보였고 다른 영역에서는 두 군에서 차이가 없었다 (Table 2).

고 찰

본 연구를 통하여 CADASIL 환자에서 고혈압이 있는 경우 뇌미세출혈의 발생 빈도가 대뇌엽과 기저핵을 비롯한 뇌의 전 영역에서 높은 경향이 있는 것을 알 수 있었다. 이에 반하여 열공경색의 경우 고혈압군이 비고혈압군에 비하여 대뇌엽 부위에서만 유의하게 발생 빈도가 높았다. 또한 CADASIL 환자에서 대뇌엽이 열공경색과 뇌미세출혈의 제일 흔한 호발 부위임을 알 수 있었다.

Table 2. Topographical distribution of lacunes and CMBs of CADASIL patients depending on HTN

Location	CADASIL HTN (-) (n = 35)	CADASIL HTN (+) (n = 50)	p value
Location of lacunes			
Lobar	16 (45.7)	34 (68.0)	0.040*
Basal ganglia	11 (31.4)	25 (50.0)	0.088
Thalamus	9 (25.7)	13 (26.0)	0.976
Brainstem	6 (17.1)	12 (24.0)	0.446
Cerebellum	2 (5.7)	3 (6.0)	1.000
Location of CMBs			
Lobar	9 (25.7)	34 (68.0)	< 0.001***
Basal ganglia	7 (20.0)	23 (46.0)	0.014*
Thalamus	13 (37.1)	29 (58.0)	0.058
Brainstem	6 (17.1)	18 (36.0)	0.057
Cerebellum	3 (8.6)	13 (26.0)	0.052

Comparison: Chi-square test for association between two categorical variables n (%) values.

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.

HTN, hypertension; CMBs, cerebral microbleeds.

CADASIL 환자에서 고혈압이 있는 경우 열공경색과 뇌미세출혈의 개수가 많다는 것은 약간의 논란이 있지만[9, 10] 일반적인 사실로 받아들여지고 있다[11-13]. 그러나 고혈압이 있는 경우 뇌영역 중 어느 부위에 더 많이 열공경색과 뇌미세출혈이 발생하는지에 대한 연구는 없었다. 일반적으로 고혈압이 있는 경우 기저핵과 뇌간 부위가 잘 이환되며 반면에, 아밀로이드 뇌혈관병(cerebral amyloid angiopathy, CAA)이 있는 경우 뇌피질하 부위(subcortical cortical area)가 이환된다[14, 15]. CADASIL 환자에서 고혈압이 발생하면 기존의 CADASIL 뇌병변에 고혈압성 뇌병변이 동반되는 경우에 해당하므로 일반적인 경우와 다르다.

본 연구에서는 고혈압이 있는 경우 뇌미세출혈의 발생 빈도가 대뇌엽($p < 0.001$)과 기저핵($p = 0.014$)에서 통계적으로 유의하게 높았으며 시상($p = 0.058$), 뇌간($p = 0.052$), 그리고 소뇌($p = 0.052$) 부위에서도 고혈압이 없는 경우보다 발생 빈도가 증가하는 경향을 보였다. 고혈압군의 평균 연령이 비고혈압군보다 높으므로 연령에 의한 영향이 뇌미세출혈의 위치에 따라 있을 수 있을 것으로 사료되지만 본 연구에 참여한 CADASIL 환자를 대상으로 하였을 때 연령은 미세출혈의 발생에 통계적으로 유의한 영향을 주지 못하였다(본 연구에서 제시하지 않음). CADASIL 환자에서 연령이 뇌미세출혈의 개수를 증가시킨다는 보고도 있으나[9, 10] 혈압이 정상인 경우 연령이 뇌미세출혈의 개수에 영향을 준다는 보고도 있고[11], 연령은 뇌미세출혈과 통계적 연관성이 나오지 않은 경우도[12] 있는 등 다양한 양상을 보인다. 열공경색의 발생은 고혈압군에서 비고혈압군에 비하여 대뇌엽에서 유의하게 많았으며($p = 0.040$), 기저핵 부위에서 많은 경향($p = 0.088$)을 보였으나 다른 뇌 영역에서는 차이가 없었다. 또한 열공경색의 경우 CADASIL-비고혈압군에서 중위수가 1

개이고 CADASIL-고혈압군에서 중위수가 4개인 반면, 뇌미세출혈의 경우 CADASIL-비고혈압군에서 중위수가 0개이고 CADASIL-고혈압군에서 중위수가 8개였다. 따라서 고혈압 유무에 따른 발생 빈도의 차이는 뇌미세출혈에서 더욱 뚜렷하였다.

고혈압이 있는 일반 환자 129명을 대상으로 하여 국내에서 시행된 연구 결과는 피질-피질하 부위(38%), 기저핵(35%), 시상(34%), 뇌간(28%), 그리고 소뇌(9%) 순서로 뇌미세출혈의 발생 빈도를 보였다. 반면에 50명의 CADASIL-고혈압군을 대상으로 한 본 연구에서는 대뇌엽(68%), 시상(58%), 기저핵(46%), 뇌간(36%), 그리고 소뇌(26%) 순서로 뇌미세출혈의 발생 빈도를 보였다. 129명을 대상으로 시행된 연구는 1.5T, GRE 영상, 그리고 절편두께 5 mm를 사용하였고 본 연구는 3.0T, SWI 영상, 절편두께 2 mm를 이용하여 뇌미세출혈의 발견에 있어서 영상학적 차이로 직접적인 비교는 힘들다고 사료되나 CADASIL 고혈압군에서 일반 고혈압군보다 뇌미세출혈의 발생 빈도가 높고 호발 부위에서도 차이가 있을 가능성이 높다. 고혈압성 뇌질환의 영향을 뚜렷이 받는 기저핵, 뇌간 보다는 대뇌엽과 소뇌에서 뇌미세출혈의 발생 빈도가 CADASIL-고혈압군에서 높은 경향을 보였다. SWI 영상이 GRE 영상보다 뇌미세출혈의 발견율이 상대적으로 높고 특히 대뇌엽에 있는 뇌미세출혈의 발견율이 뚜렷이 높다는 점은 결과 해석상 제한점으로 고려되어야 한다[17, 18]. 또한 일반 고혈압군은 피질-피질하 부위로 분류하였지만 본 연구에서는 대뇌엽으로 분류한 점이 다르다. 그러나, 일반 고혈압군에 대한 연구에서도 피질-피질하 부위와 백질 부위의 구별이 없는 점으로 보아 본 연구와 실질적인 분류 방법은 유사할 것으로 사료된다[16].

147명의 서양인 CADASIL 환자를 대상으로 한 연구[9]에서도 대뇌엽을 제외하면 열공경색의 경우 기저핵이 40%로 가장 높은 이환율을 보였고, 뇌미세출혈의 경우 시상이 60% 정도로 가장 흔한 호발 부위였다. 이 연구는 프랑스와 독일인을 대상으로 한 점, 평균 연령 51.8세, 그리고 고혈압 유병률이 18.3%로 평균 연령 62.3세, 고혈압 유병률이 58.8%인 본 연구와는 인구학적 요인에서 많이 차이가 있었다. 그러나 대뇌소혈관질환의 지표인 열공경색과 뇌미세출혈의 호발 부위는 인종과 상관없이 비슷한 양상을 보였다.

본 연구의 제한점은 첫째, 코호트 연구가 아닌 횡단면 연구라는 점, 둘째, 대조군이 없어서 CADASIL 고혈압군과 일반 고혈압군의 직접적인 비교가 불가능했다는 점이다. 일반 고혈압군이 있었더라면 CADASIL과 고혈압의 상호 작용(interaction)에 대한 정보를 얻을 수 있었을 것이다. 그러나 제주도를 제외한 타 지역에서는 CADASIL 진단율이 매우 떨어지고 제주도 내에서도 CADASIL 진단율이 병원과 의사에 따라 큰 차이를 보여 일반 고혈압군의 설정이 쉽지 않다[19].

본 연구는 뇌 영역 구분 없이, 열공경색과 뇌미세출혈의 총합, 그리고 백질변성 정도 등 MRI 지표와 임상소견의 연관성을 찾았던

연구[20-22]와는 달리 CADASIL 환자에서 특정 뇌영역의 이환과 임상적 의미에 대하여 구체화했다는 점에서 의의가 있다. 또한, CADASIL 환자에서 고혈압에 이환되는 경우, 열공경색보다는 뇌미세출혈이 더 광범위하고 뚜렷한 변화를 보일 가능성을 제시하였다.

참고문헌

1. Joutel A, Corpechot C, Ducros A, Vahedi K, Chabriat H, Mouton P, et al. *Notch 3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. Nature* 1996; 383: 707-10.
2. Chabriat H, Joutel A, Dichgans M, Tournier-Lasserre E, Bousser MG. *CADASIL. Lancet Neurol* 2009; 8: 643-53.
3. Lee JS, Choi JC, Kang SY, Song SK, Kang JH, Song JK, et al. *Clinical and MRI profiles predicting clinical overt stroke in patients with CADASIL. J Korea Neuro Assoc* 2012; 30: 93-9.
4. Lee SH, Kwon SJ, Kim KS, Yoon BW, Roh JK. *Cerebral microbleeds in patients with hypertensive stroke: topographical distribution in the supratentorial area. J Neurol* 2004; 251: 1183-9.
5. Viswanathan A, Guichard JP, Gschwendtner A, Buffon F, Cumurcuic R, Boutron C, et al. *Blood pressure and haemoglobin A1c are associated with microhaemorrhage in CADASIL: a two-centre cohort study. Brain* 2006; 129: 2375-83.
6. Choi JC, Song SK, Lee JS, Kang SY, Kang JH. *Diversity of stroke presentation in CADASIL: study from patients harboring the predominant NOTCH3 mutation R544C. J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013; 22: 126-31.
7. Bokura H, Kobayashi S, Yamaguchi S. *Distinguishing silent lacunar infarction from enlarged Virchow-Robin spaces: a magnetic resonance imaging and pathological study. J Neurol* 1998; 245: 116-22.
8. Koennecke HC. *Cerebral microbleeds on MRI: prevalence, associations, and potential clinical implications. Neurology* 2006; 66: 165-71.
9. Lesnik Oberstein SA, van den Boom R, van Buchem MA, van Houtwelling HC, Bakker E, Vollebregt E, et al. *Cerebral microbleeds in CADASIL. Neurology* 2001; 57: 1066-70.
10. Kim Y, Choi EJ, Choi CG, Kim G, Choi JH, Yoo HW, et al. *Characteristics of CADASIL in Korea: a novel cysteine-sparing Notch3 mutation. Neurology* 2006; 66: 1511-6.
11. Viswanathan A, Guichard JP, Gschwendtner A, Buffon F, Cumurcuic R, Boutron C, et al. *Blood pressure and haemoglobin A1c are associated with microhaemorrhage in CADASIL: a two-centre cohort study. Brain* 2006; 129: 2375-83.
12. Lee JS, Chio JC, Kang SY, Na HR, Kang JH. *Vascular risk factors in CADASIL patients with Notch R544C mutation. Dementia and Neurocognitive Disease* 2009; 8: 98-103.
13. Lee JS, Park SW, Song SK, Choi JC, Kang SY, Kang JH. *The association between hypertension and cerebral microbleeds in patients with CADASIL. J Korea Neuro Assoc* 2014; 32: 82-7.
14. Pantoni L. *Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. Lancet Neurol* 2010; 9: 689-701.
15. Greenberg SM, Vernooij MW, Cordonnier C, Viswanathan A, Al-Shahi Salman R, Warach S, et al. *Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. Lancet Neurol* 2009; 8: 165-74.
16. Lee SH, Bae HJ, Ko SB, Kim H, Yoon BW, Roh JK. *Comparative analysis of the spatial distribution and severity of cerebral microbleeds and old lacunes. J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; 75: 423-7.
17. Nandigam RN, Viswanathan A, Delgado P, Skehan ME, Smith EE, Rosand J, et al. *MR imaging detection of cerebral microbleeds: effect of susceptibility-weighted imaging, section thickness, and field strength. Am J Neuroradiol*. 2009; 30: 338-43.
18. Ayaz M, Boikov AS, Haacke EM, Kido DK, Kirsch WM. *Imaging cerebral microbleeds using susceptibility weighted imaging: one step toward detecting vascular dementia. J Magn Reson Imaging*. 2010; 31: 142-8.
19. Razvi SS, Davidson R, Bone I, Muir KW. *The prevalence of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) in the west of Scotland. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 739-41.
20. Lee JS, Choi JC, Kang SY, Kang JH, Lee SH, Kim JH, et al. *Olfactory identification deficits in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. Eur Neurol* 2010; 64: 280-5.
21. Lee JS, Choi JC, Kang SY, Kang JH, Na HR, Park JK. *Effects of lacunar infarctions on cognitive impairment in patients with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. J Clin Neurol* 2011; 7: 210-4.
22. Song JK, Noh YO, Lee JS. *Cognitive profile of CADASIL patients with R544C mutation. Eur Neurol* 2014; 71: 217-22.