Факторы сосудистого риска, когнитивные расстройства и изменения картины МРТ головного мозга у больных сахарным диабетом 2 типа

Л.А. Чугунова[1], Е.В. Тарасов[1], Д.А. Бассе[2], Н.А. Михайлова[2], И.В. Семенова[1], А.П. Князева[1], Е.Н. Дроздова[1], В.П. Владимирова[1], А.В. Воронцов[1], А.В. Чугунов[2], П.Р. Камчатнов[2], М.В. Шестакова[1]

[1] *ГУ Эндокринологический научный центр (дир.– акад. РАН и РАМН И.И. Дедов) РАМН, Москва*
[2] *Российский государственный медицинский университет*

Неуклонный рост распространенности СД 2 типа с характерным высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний позволяет отнести СД 2 типа к наиболее глобальным медицинским и социальным проблемам. Сосудистые заболевания головного мозга являются второй по частоте (после коронарной) причиной смертности и стойкой инвалидизации больных СД 2 типа в Российской Федерации [1]. Установлено, что церебральный инсульт развивается у больных сахарным диабетом в 1,8–6 раз чаще, чем в общей популяции [2].

Учитывая, что в структуре острых сосудистых мозговых катастроф при СД 2 типа преобладают ишемические поражения (90%), а частота внутримозговых и субарахноидальных кровоизлияний не отличается от общей популяции [3], особый интерес представляет изучение патогенеза хронических форм ишемического поражения мозга у больных СД 2 типа в качестве клинико-морфологического состояния, ассоциированного с возможностью развития инсульта и сосудистой деменции. Среди факторов риска цереброваскулярной патологии рассматриваются артериальная гипертензия, дислипидемия, курение, семейный анамнез, отягощенный по цереброваскулярным заболеваниям [4]. СД 2 типа патогенетически тесно сопряжен с артериальной гипертонией (АГ) и дислипидемией. К моменту выявления СД 2 типа более 50% больных уже имеют артериальную гипертонию и дислипидемию [5]. Риск развития сосудистой мозговой патологии, «немых» инфарктов мозга резко возрастает при сочетании СД 2 типа и АГ [6, 7]. Примечательно, что частота выявления «немых» ишемических очагов определяется наличием СД 2 типа и в меньшей степени зависит от выраженности АГ [8]. Обсуждается вклад нетрадиционных, так называемых «новых» факторов риска в развитие ишемического инсульта [9], тогда как их роль может быть также весьма существенной в формировании хронической ишемии мозга.

До настоящего времени проблема хронической сосудистой мозговой патологии у больных СД 2 типа, несмотря на ее тяжелые последствия для пациента, его близких и общества в целом, изучена недостаточно. Прогрессирующее течение сосудистой мозговой патологии приводит к формированию стойкого неврологического дефицита, выраженных когнитивных нарушений, достигающих степени деменции, что значительно ограничивает не только способность больных выполнять свом социальные функции, но и делает невозможным элементарное самообслуживание. Учитывая, что общепринятой стратегией ведения больных с когнитивными расстройствами является максимально раннее выявление и своевременное начало лечения, переставляется весьма актуальным разработка вопросов ранней диагностики когнитивных нарушений у больных СД 2 типа.

Задачей нашей работы было комплексное исследование хронической сосудистой мозговой патологии у больных СД 2 типа на основе МРТ визуализации головного мозга, оценки когнитивных нарушений и роли современных метаболических, иммуновоспалительных и структурных маркеров атеросклероза, особенностей течения АГ, позволяющих выявить наиболее ранние стадии и механизмы развития сосудистого неблагополучия.

Материалы и методы

Обследован 91 пациент с СД 2 типа и 20 лиц контрольной группы, сопоставимых по возрасту, полу, без документированных сердечно-сосудистых заболеваний и СД. Возраст пациентов – от 40 до 75 лет (средний возраст 60,98±8,40 лет), мужчин – 36, женщин – 55.

Критерии включения: наличие СД 2 типа; жалобы на снижение когнитивности; способность и желание пациента участвовать в исследовании.

Критерии исключения: перенесенный инсульт; деменция; терминальная стадия соматических заболеваний; другие заболевания и состояния, способные оказать влияние на результаты исследования.

Локализация, характер и выраженность очаговых и диффузных изменений мозгового вещества оценивались при помощи МРТ. Исследование проводилась на МР-томографе («Siemens», Германия) с напряжением поля в 1,5 Тл. Диффузные изменения белого вещества – в T_2 режиме МРТби в режиме протонной плотности методом полуколичественной оценки от 0 до 4 баллов [10]. Выраженность лейкоареоза и периваскулярного энцефалолизиса количественно оценивались по стандартным методикам [11,12].

Оценка состояния кровотока по экстракраниальным сегментам сонных артерий проводилась по стандартной ультразвуковой методике с помощью аппарата «Sonos-5500» («Hewlett-Packard», США), оснащенного линейным датчиком с фазированной решеткой с частотой 7.0 МГц (определялись наличие, количество и степень стеноза, протяженность атеросклеротичес-

ких бляшек, проводилось измерение толщины интима-медиа (ТИМ) в дистальном сегменте левой общей сонной артерии). ЭхоКГ исследование проводилось на УЗ аппарате ATL («HDI-5000») с использованием трансторакального мультичастотного датчика P4-2.

Биохимический анализ крови проводился на биохимическом анализаторе «Hitachi» (Япония) энзиматическим методом по стандартным методикам с использованием реагентов производителя. Определение HbA1c (гликированного гемоглобина) – на биохимическом анализаторе «Hitachi» (Япония) иммунотурбодиметрическим методом.

Определение высокочувствительного СРБ (hs-СРБ) проводилось твердофазным иммуноферментным методом с использованием латексных систем с помощью наборов «Roshe Diagnostics» на аппарате «Hitachi» (Япония) по методике производителя.

Уровень фибриногена оценивали с помощью анализатора гемокоагуляции STA Compact (Diagnostica STAGO, Франция). Уровень микроальбуминурии (МАУ) определяли в утренней порции мочи иммунотурбодиметрическим методом.

Нейропсихологическое тестирование осуществлялось нейропсихологом с использованием стандартных тестов Исходя из современных представлений об основных путях формирования ишемического поражения головного мозга, использовалась система экспериментального психологического тестирования, включающая комплекс наиболее чувствительных методик, русскоязычная версия которых прошла клинические испытания, в результате которых подтвердила свою валидность [13]. Принимая во внимание отсутствие очагового неврологического дефицита на ранних стадиях поражения головного мозга, их применение представляется необходимым для выявления умеренных когнитивных нарушений у больных СД 2 типа.

Суточное мониторирование АД проводилось на аппарате MEDITECH ABPM 04 (Венгрия).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета SPSS 12.0 с расчетом среднего значения±SD, t-критерий для нормально распределенных переменных, критерия Манна-Уитни для непараметрических измерений. Значимым принимали различие при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Основные клинические характеристики обследованных больных СД 2 типа

- Длительность СД 2 типа – от 0,5 до 26 лет (в среднем – 9,16±4,21).
- Артериальная гипертония диагностирована у 85 (93%) больных. Длительность АГ – от 1 года до 30 лет (в среднем – 14,08±6,83).
- HbA1c – от 6,1 до 11,8% (средний 8,07±1,12%).
- Диабетическая ретинопатия диагностирована у – 31 (34%); диабетическая нефропатия – у 19 (21%); диабетическая дистальная полинейропатия – у 46 (51%); ИБС – у 52 (57%).

Таблица 1

Результаты нейропсихологического тестирования больных СД 2 типа (n=91)

Название шкалы	Средние значения	Минимум	Максимум
Шкала общих нарушений (GDS) (баллы)	1,82±0,74	1	3
Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE) (баллы)	27,33±2,43	24	30
Батарея тестов на лобную дисфункцию (баллы)	15,79±3,9	7	18
Тест рисования часов (баллы)	7,79±3,1	3	10

Статистический анализ результатов выполнения нейропсихологических тестов представлен в табл. 1.

Полученные результаты свидетельствуют (с учетом нормативов по каждому тесту), что у обследованных больных преобладали умеренные когнитивные нарушения.

Представляется важным, что у больных с субклиническими когнитивными нарушениями (проявляющимися преимущественно субъективными расстройствами памяти, трудностями усвоения новой информации) выполнение соответствующих тестов позволило объективизировать имеющиеся нарушения.

В результате проведенного анализа была установлена достоверная отрицательная корреляционная связь между значениями MMSE и длительностью СД 2 типа ($r=-0,408$; $p=0,019$). Кроме того, была выявлена отрицательная корреляционная связь между длительностью СД 2 типа ($r=-0,355$; $p=0,049$), индексом массы тела (ИМТ) ($r=-0,271$; $p=0,041$), средним общим САД ($r=-0,376$; $p=0,036$), средним ночным САД ($r=-0,402$; $p=0,028$) и результатами выполнения батареи тестов на лобную дисфункцию, что свидетельствует о тесной связи артериальной гипертонии, инсулинорезистентности (ИМТ) и длительности воздействия гипергликемии на развитие и прогрессирование когнитивного снижения.

Полученные данные согласуются с результатами исследований других авторов, которые относят АГ и СД к важнейшим факторам риска сосудистых когнитивных нарушений и деменции. При этом АГ рассматривается в качестве ведущего фактор риска развития и прогрессирования когнитивных нарушений во всех возрастных группах. [14,15]. Имеются также убедительные данные о том, что СД 2 типа, наличие которого в 2–4 раза повышает риск развития деменции (в первую очередь – сосудистой), является самостоятельным фактором риска, более значимым, чем другие [16].

Таблица 2

Клинико-лабораторная характеристика больных СД 2 типа в зависимости от длительности заболевания (M±SD)

Параметр	Длительность СД ⩾ 5 лет (n=50)	Длительность СД менее 5 лет (n=41)
Возраст, лет	61,25±6,52	58,88±9,44
Пол м/ж	19/31	17/24
ИМТ, кг/м^2	29,3±4,7	29,9±5,4
АГ, n/%	48/96	37/91
Курение (n/%)	11/22	10/24
HbA1c,%	8,52±1,32	8,69±1,22
Холестерин, ммоль/л	6,15±0,85	5,88±0,97
Триглицериды, ммоль/л	2,03±0,53	1,99±0,71
Креатинин, мкмоль/л	78,25±16,22	79,56±13,46
СКФ мл/мин/1,73 м^2	101, 11±7,34	108,21±5,68
Мочевина, ммоль/л	7,91±3,31	7,97±3,04
Мочевая кислота, ммоль/л	369,81±29,6	375,33±31,0
Калий, ммоль/л	4,9±0,67	5,1±0,59
Билирубин, мкмоль/л	17,5±1,34	16,7±2,12
АСТ, Ед/л	28,4±3,54	25,8±2,34
АЛТ, Ед/л	19,5±4,56	18,1±3,43

Мы рассматриваем полученные нами данные как подтверждение важного вклада как характерной для СД 2 типа АГ, так и инсулинорезистентности и длительно воздействующей гипергликемии в развитие когнитивных нарушений у больных СД 2 типа. Эти данные также интересны с позиции наличия теснейшей патогенетической связи между инсулинорезистентностью, гиперинсулинемией и АГ [17].

Для выявления наиболее ранних структурных маркеров больные СД 2 типа были разделены по длительности заболевания на две группы : СД 2 типа с длительностью менее 5 лет и СД 2 типа с длительностью большей или равной 5 годам. Клинико-лабораторная характеристика больных представлена в табл. 2.

Исследуемые группы пациентов достоверно не отличались по возрасту, полу, ИМТ, основным биохимическим показателям, качеству гликемического контроля, частоте АГ и курения.

Нами проведен анализ выраженности периваскулярного энцефалолизиса, очаговых изменений белого вещества и лейкоареоза у обследованных больных в целом и в зависимости от длительности СД 2 типа. Установлено, что распространенность структурных маркеров по данным МРТ у больных СД 2 типа по сравнению с контрольной группой была достоверно больше по всем трем исследуемым параметрам. Среди структурных маркеров наибольшая распространенность была характерна для периваскулярного энцефалолизиса (рис. 1).

В группе с длительностью СД 2 типа менее 5 лет имела место статистически достоверно более высокая распространенность периваскулярного энцефалолизиса по сравнению с другими структурными маркерами. Очаговые изменения белого вещества выявлялись несколько реже в общей группе, но статистически значимо преобладали в группе больных с большей длительностью СД 2 типа. Лейкоареоз выявлялся у 31% всех обследуемых больных, статистически значимо чаще у пациентов с длительностью СД 2 типа 5 лет и более. Частота выявления структурных маркеров в зависимости от длительности СД 2 типа представлена на рис. 2.

Выраженность структурных маркеров сосудистого поражения головного мозга в зависимости от длительности СД 2 типа представлена в табл. 3.

По данным МРТ больные с длительностью СД 2 типа менее 5 лет характеризовались достоверно меньшей выраженностью таких структурных маркеров сосудистого неблагополучия, как лейкоареоз и очаговые изменения белого вещества мозга. Достоверных отличий выраженности периваскулярного энцефалолизиса у больных с различной длительностью СД 2 типа выявлено не было.

Таким образом, распространенность периваскулярного энцефалолизиса у больных СД 2 типа с длительностью заболевания менее 5 лет свидетельствует о том, что периваскулярный энцефалолизис развивается у больных СД 2 типа уже на самых ранних этапах развития заболевания. Также установлена тесная прямая корреляционная связь между выраженностью периваскулярного энцефалолизиса и длительностью АГ (r=0,533, p=0,034), средним ночным САД (r=0,721, p=0,029), наличием гипертонической ангиопатии сетчатки (r=0,597, p=0,031), что подтверждает ведущую роль АГ в формировании этого нарушения. АГ при СД 2 типа характеризуется высокими цифрам ночного САД, определяющего высокий мозговой сосудистый

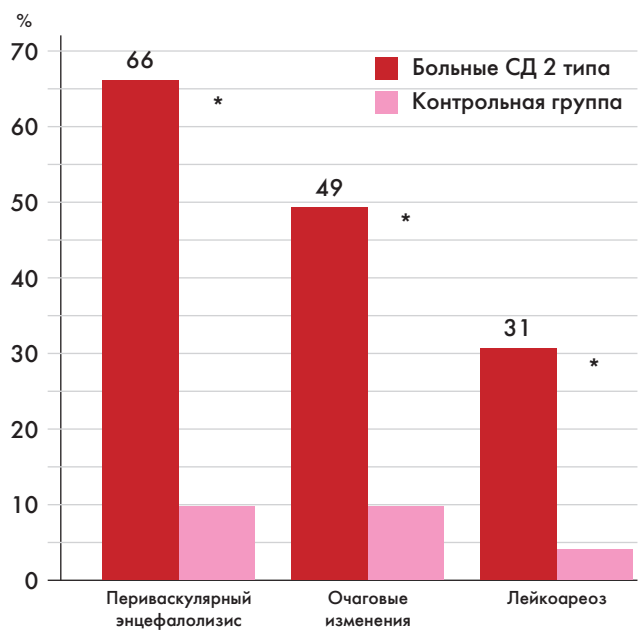


Рис.1. Характер и распространенность изменений МРТ головного мозга у больных СД 2 типа и лиц контрольной группы.
* Отличия достоверны (p<0,001) между частотой выявления МРТ изменений у больных СД 2 типа и у лиц контрольной группы.

Таблица 3

Выраженность структурных маркеров сосудистого поражения головного мозга по данным МРТ в зависимости от длительности СД 2 типа

Характер изменения	Длительность СД ⩾ 5,0 лет (n=50)	Длительность СД< 5,0 лет (n=41)
Периваскулярный энцефалолизис (баллы)	2,86±0,57	2,63±0,68
Очаговые изменения (баллы)	1,09±0,12	0,23±0,11*
Лейкоареоз (баллы)	1,48±0,18	0,78±0,11*

* Отличия между группами с различной длительностью СД 2 типа достоверны (p<0,05).

риск и поражение органов-мишеней, в данном случае сосудов сетчатки. Учитывая высокую распространенность АГ среди обследованных пациентов с СД 2 типа и то, что в 90% случаев она предшествовала или была диагностирована одновременно с СД 2 типа, можно предположить преимущественную роль АГ в формировании периваскулярного энцефалолизиса.

Полученные данные соотносятся с данными других исследователей, которые относят периваскулярный энцефалолизис к наиболее ранним проявлениям сосудистого неблагополучия, ассоциированным с АГ [18,19].

Полученные данные свидетельствуют о том, что частота и выраженность очаговых изменений мозгового вещества нарастают по мере прогрессирования СД 2 типа и могут при точной стандартизации рассматриваться в качестве количественных маркеров выраженности сосудистого поражения головного мозга при СД 2 типа. Нами установлена положительная корреляционная связь между развитием очаговых изменений белого вещества и рядом факторов сосудистого риска: уровнем холестерина (r=0,458; p=0,01), ТИМ (r=0,548; p=0,011), множественными стенозами сонных артерий менее 50% (r=0,507; p=0,001), концентрацией hs СРБ (r=0,387; p=0,005), уровнем фибриногена (r=0,349; p=0,037), длительностью АГ (r=0,395; p=0,03), средним САД (r=0,371; p=0,007), величиной межжелудочковой перегородки (r=0,522; p=0,01). Наиболее слабая связь выявлена между развитием очаговых изменений у больных СД 2 типа и возрастом (r=0,231; p=0,04).

Таким образом, механизм развития очаговых изменений белого вещества при СД 2 типа носит смешанный характер, наряду с АГ большое значение имеют метаболические, иммуновоспалительные и структурные изменения сосудистого русла головного мозга, характерные для атеросклероза. Полученные нами данные согласуются с результатами исследований авторов, которые также выявили связи между очаговыми изменениями белого вещества и факторами сосудистого риска. Отмечено, что множественные лакунарные изменения были ассоциированы с АГ, предположительно, как следствие поражения артерий мелкого калибра (липогиалиноз), тогда как крупные очаги, как предполагают авторы, развиваются вследствие микроатеротромбоза артерий более крупного диаметра [20].

Полученные нами данные подтверждают существование тесной связи СД 2 типа, АГ и атеросклероза, с одной стороны, и цереброваскулярной патологии – с другой, диктуя необходимость сфокусировать внимание на эффективной коррекции факторов сосудистого риска у больных СД 2 типа как наиболее перспективного терапевтического подхода по профилактике развития и прогрессирования сосудистой мозговой патологии.

У больных СД 2 типа нами установлена зависимость выраженности лейкоареоза и длительности артериальной гипертонии. Так, наименьшая выраженность имела место у больных с длительностью АГ 5,8+2,3 года, тогда как значения больше 1 балла оказались ассоциированными с большей длительностью гипертонии (13,7±2,8 лет; p<0,05). Кроме того, установлена положительная корреляционная связь выраженности лейкоареоза и уровня микроальбуминурии (r=0,512; p=0,006), что, по нашему мнению, может свидетельствовать в пользу важной роли диабетической микроангиопатии и/или повреждения эндотелия в генезе поражения глубинного белого вещества мозга. Нами выявлено нарастание выраженности и частоты диффузных изменений белого вещества с увеличением длительности сахарного диабета. Поражение белого вещества вследствие нару-

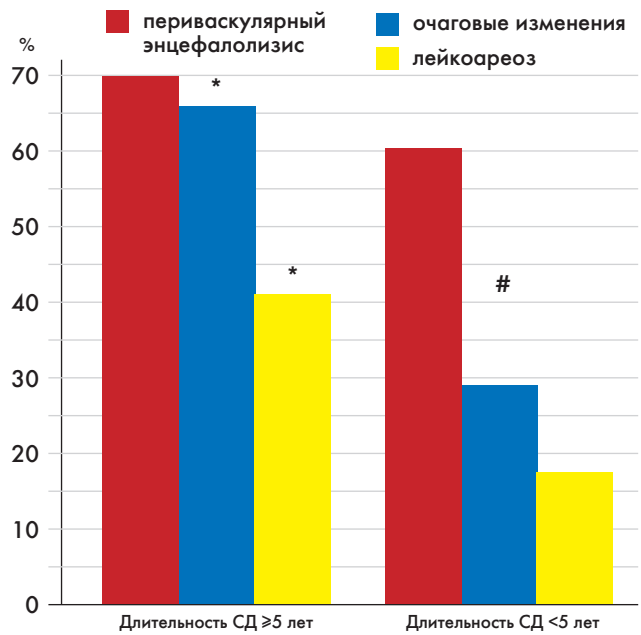


Рис.2. Характер и частота изменений МРТ головного мозга в зависимости от длительности СД 2 типа.
*Отличия достоверны (p<0,01) между группами больных с различной длительностью СД 2 типа;
Отличия достоверны (p<0,05) по сравнению с частотой других структурных маркеров в группе СД 2 типа с длительностью менее 5 лет.

шения связей корковых и подкорковых структур способно оказывать существенное влияние на формирование сосудистой деменции [21,22]. В то же время нам не встретились в литературе данные о сопряженности МАУ и лейкоареоза. Возможно, именно повреждение эндотелия сосудистого русла, в том числе и в почках, опосредует вклад метаболических и гемодинамических нарушений, характерных для СД 2 типа, в развитие и прогрессирование поражения глубинного белого вещества и, как следствие, высокую частоту сосудистых когнитивных нарушений при этом заболевании.

Современная медицина располагает широким набором диагностических маркеров для раннего выявления хронической мозговой сосудистой патологии, среди которых необходимо выделить высокую информативность МРТ, нейропсихологических тестов, современных иммуновоспалительных и структурных маркеров атеросклероза. Проблема ранней диагностики сосудистых заболеваний мозга у больных СД 2 типа нуждается в дальнейшем исследовании, так как для эффективной профилактики и коррекции этих нарушений необходимо глубокое представление о механизмах их развитии и прогрессирования. Раннее выявление СД 2 типа и сопутствующих факторов сердечно-сосудистого риска способно обеспечить улучшение прогноза – снижение риска развития кардиальных, церебральных осложнений и деменции.

Выводы

1. Развитие когнитивных нарушений у больных СД 2 типа ассоциировано с выраженностью инсулинорезистентности, длительностью СД 2 типа, уровнем САД, общего и ночного.

2. По данным МРТ у больных СД 2 типа в 66% случаев выявлялся периваскулярный энцефалолизис, в 49% – очаговые изменения белого вещества и в 31% – лейкоареоз.

3. Периваскулярный энцефалолизис ассоциирован с длительностью АГ, гипертонической ангиопатией сетчатки, уровнем среднего ночного САД, что определяет вклад артериальной гипертонии, характерной для СД 2 типа, в формирование этого нарушения.

4. Частота и выраженность очаговых изменений и лейкоареоза возрастают с увеличением длительности СД 2 типа. Периваскулярный энцефалолизис выявляется на ранних сроках заболевания достоверно чаще, чем очаговые изменения и лейкоареоз, и может рассматриваться как ранний маркер хронической сосудистой патологии головного мозга.

5. Развитие множественных ишемических очаговых изменений у больных СД 2 типа сопряжено с длительностью АГ, гипертрофией миокарда левого желудочка, уровнем холестерина и фибриногена, выраженностью процессов воспаления, ТИМ, мультисегментарным поражением брахиоцефальных артерий, не превышающем 50%. В относительно меньшей степени в формирование этих изменений вносит вклад фактор старения.

6. Лейкоареоз ассоциирован с МАУ, что свидетельствует о возможной роли диабетической микроангиопатии и/или повреждения эндотелия в формировании изменений глубинного белого вещества у больных СД 2 типа.

Литература

1. Гусев Е.И., Белоусов Ю.Б., Бойко А.Н., и соавт. Общие принципы проведения фармакоэкономических исследований в неврологии. Методические рекомендации №32/33, Департамент здравоохранения Правительства Москвы. Москва, 2003, 56 с
2. Messier C., Awad N., Gagnon M. The relationships between atherosclerosis, heart disease, type 2 diabetes and dementia. Neurol. Res. 2004; 26(5):567-572
3. Heart Disease and Stroke Statistics. - 2005 Update. American Heart Association. 63p
4. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга. Москва. «МЕДпресс-информ», 2006.254с
5. Дедов И.И., Шестакова М.В.Диабетическая нефропатия. Универсум Паблишинг.Москва.2000. 239с.
6. Assmann G, Schulte H. The Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) Study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and relationship to coronary heart disease. Am Heart J 1988; 116: 1713-1724
7. Eguchi K, Kario K, Shimada K. Greater Impact of Coexistence of Hypertension and Diabetes on Silent Cerebral Infarcts. Stroke. 2002; 34:2471-74
8. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Hoshidc S, Shimada K. Hyperinsulinemia and hemostatic abnormalities are associated with silent lacunar cerebral infarcts in elderly hypertensive subjects. J. Am.Coll. Cardiol. 2001;37: 871-877
9. Gorelick PB.Stroke prevention therapy beyond antithrombotics: unifying mechanisms in ischemic stroke pathogenesis and implications for therapy. Stroke. 2002; 33:862
10. Fazekas F., Chawluk J. B., Alavi A. et al. MR signal abnormalities at 1,5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. Am. J. Roentgenol. 1987; 149: 351—356
11. Liu C., Miller B. I., Cummings J. L. et al. A quantitative study of vascular dementia. Neurology. 1992; 42: 138—143
12. MacLullich AMJ, Wardlaw JM, Ferguson KJ et al. Enlarged perivascular spaces are associated with cognitive function in healthy elderly men. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75:1519-1523
13. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте. Методическое пособие для врачей. 2005; 69 стр.
14. Skoog I., Lernfeld B., Landahl S. et al. 15year longitudinal study of blood pressure and dementia. Lancet 1996; 347(9009):11301
15. Murray MD, Lanek A, Gao S.et al. Preservation of cognitive function with antihypertensive medications: a longitudinal analysis of a community-based sample of African Americans. Archives of Internal Medicine.2002; 162:2090-2096
16. Purandare N, Ballard C, Burns A. Preventing dementia. British Journal of Psychiatry. 2003; 128:284-286
17. Niskanen L.K., Uusitupa M.I., Pyorala K. The relationship of hyperinsulinemia to the development of hypertension in type 2 diabetic patients and non-diabetic subjects//J.Hum. Hyprtens.1991; 5:155-9
18. Аверкиева Е.В., Владимирова В.П., Воронцов А.В. Магнитно-резонансная томография в диагностике хронической недостаточности мозгового кровообращения. Межвузовская научно-практическая конференция. Сборник трудов.2006, стр. 3-5
19. Hiroki M, Miyashita K. Perivascular spaces and arterial hypertension//Cerebrovascular Diseases.2001;11:164-168
20. Ohara T, Yamamoto Y, Oiwa K, Hayashi M, Nakagawa M. Clinical classification for lacunar infarct. An investigation of 130 consecutive cases of lacunar infarctions//Rinsho Shinkeigaku.2005 Jan; 45(1):6-12
21. Burton E. J., Kenny R. A., O'Brien J. et al. Hyperintensities Are Associated With Impairment of Memory, Attention, and Global Cognitive Performance in Older Stroke Patients. Stroke. 2004;35:1270- 1275
22. Tullberg M., Fletcher E., DeCarli C. et al. White matter lesions impair frontal lobe function regardless of their location. Neurology 2004;63:246-253