고혈압과 가역적 후뇌병증의 뇌병변 분포와의 관계

이문규 송재석^a

울산대학교 의과대학 강릉아산병원 신경과, 가톨릭관동대학교 의과대학 예방의학교실^a

The Relationship between Hypertension and the Lesion Distribution of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome

Moon Kyu Lee, MD, Jae Seok Song, MD^a

Department of Neurology, Gangneung Asan Hospital, University of Ulsan College of Medicine, Gangneung, Korea

Department of Preventive Medicine, College of Medicine, Catholic Kwandong University, Gangneung, Korea^a

Background: The relationship between hypertension and the lesion distribution of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) is in debate.

Methods: Twenty patients with PRES which developed during chemotherapy or immunosuppression treatment for the control of underlying malignancy or auto-immune disorders were selected from the database. Data regarding brain images, clinical symptoms, co-morbid illnesses, and mean arterial pressure (MAP) at the pre-symptomatic period (one day before the symptom onset) and at the symptom onset were collected. Patients were divided into two groups according to the presence of pre-symptomatic hypertension. The lesion distribution degree was calculated by numerical method (involvement score [IS]) and compared with MAP.

Results: No significant differences of clinical symptoms were found between two groups. IS and onset period MAP were higher in the hypertensive group. Pre-symptomatic MAP correlated with onset period MAP and IS in total patients. No significant correlation was found between IS and onset period MAP.

Conclusions: The PRES patient with hypertension in the pre-symptomatic period would show more spatially distributed brain lesions than the patient with stable blood pressure.

J Korean Neurol Assoc 36(2):81-85, 2018

Key Words: Posterior reversible encephalopathy syndrome, Hypertension, Brain lesion, Involvement score

서 론

가역적 후뇌병증(posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)은 특징적인 임상증상과 영상소견, 동반 질병, 치료 받은 약물의 종류 등을 모두 종합하여 진단하는 증후군이다.¹ 임상소견은 두통, 시야장애, 의식소실, 경련 등이 있으며, 특징적인 영상소견은

뇌 magnetic resonance imaging (MRI)에서 잘 확인되는 혈관성 부종(vasogenic edema)으로서, 대뇌의 피질이나 피질하백질에 호발한다.²⁻⁵ 대뇌 뒷부분에 병변이 잘 생기는데, 현재까지는 뇌혈관의 후순환(posterior circulation)혈관의 자동조절(auto-regulation)이 전순환에 비해 미숙한 편이어서 이러한 현상이 생기는 것으로 설명되고 있다.⁶⁻⁸ 임상경험이 축적되고, 영상기술이 발달함에 따라서 점차 더 대규모로 보고되고 있으며, 뇌의 심부핵이나 뇌간, 소뇌, 전두엽 등의 비특이적인 위치에 뇌병변이 발생한 사례에 대한 보고도 빈번해지고 있다.^{9,10} 항암화학 요법이나 면역억제제, 수혈과 같은 치료를 받다가 발생하는 경우가 있으며, 신부전, 패혈증, 심한 고혈압, 임신 등의 문제가 있는 경우에 발생하기도 한다. 특별한 치료는 없지만 경련을 조절하고, 원인인자로 추정되는 인자를 제거하고 혈압조절 등의 보존적인 치료를 잘 해주면 단기적인 예후는 양호

Received December 20, 2017 Revised February 20, 2018

Accepted February 20, 2018

Address for correspondence: Moon Kyu Lee, MD

Department of Neurology, Gangneung Asan Hospital, University of Ulsan College of Medicine, 38 Bangdong-gil, Sacheon-myeon, Gangneung 25440, Korea

Tel: +82-33-610-3195 Fax: +82-33-642-3189

E-mail: ardourpour@naver.com

Table 1. Co-morbid illnesses and clinical findings of enrolled patients

Group	Sex	Age (yr)	Medical conditions	MAP		IS	Clinical symptoms				
				Pre	Onset		MC	Sz	H/N/V	VD	Others
1 (n=11)	M	49	CRF, renal allograft, panperitonitis	88	131	1	Y	Y	(-)	Y	Dizziness
	F	14	Osteosarcoma, ARF	73	123	6	(-)	(-)	Y	Y	(-)
	M	15	Leukemia, CTx, BMT, rejection	90	114	6	(-)	Y	(-)	(-)	(-)
	F	11	Osteosarcoma, CTx, transfusion, infection	95	117	6	(-)	Y	Y	(-)	(-)
	F	43	Lymphoma	87	137	2	Y	Y	(-)	Y	Right side weakness
	F	27	Lymphoma, CTx, infection	95	134	11	(-)	Y	(-)	(-)	(-)
	F	12	MPGN	83	140	3	Y	(-)	Y	(-)	(-)
	M	23	Lymphoma, BMT	83	90	6	Y	Y	(-)	(-)	(-)
	F	32	Leukemia, BMT	93	110	6	Y	Y	Y	Y	(-)
	F	22	SLE	97	140	8	(-)	Y	Y	Y	(-)
	F	28	Osteosarcoma, ARF	93	120	4	Y	Y	Y	(-)	(-)
2 (n=9)	F	32	ESRD, renal allograft rejection	107	167	8	Y	Y	Y	(-)	(-)
	F	76	Colon cancer, ARF, CTx	113	144	12	Y	(-)	(-)	(-)	(-)
	F	47	Stomach cancer, CTx, ARF	124	135	4	(-)	Y	Y	Y	(-)
	F	47	Multiple myeloma	106	114	11	Y	Y	(-)	(-)	(-)
	F	41	ESRD, IgA nephropathy	100	140	8	(-)	Y	Y	(-)	Generalized weakness
	F	32	Stomach cancer, CTx, ARF	100	160	2	Y	Y	(-)	Y	(-)
	M	17	Leukemia, transfusion	111	139	9	Y	Y	(-)	(-)	(-)
	F	29	Heart transplantation, renal failure	109	138	9	(-)	Y	Y	Y	(-)
	F	56	Cervix cancer	107	137	10	Y	Y	Y	Y	Abulia

yr; years, MAP; mean arterial pressure, IS; involvement score, MC; mental change, Sz; seizure, H; headache, N; nausea, V; vomiting, VD; visual disturbance, M; male, F; female, CRF; chronic renal failure, ARF; acute renal failure, CTx; chemotherapy, BMT; bone marrow transplantation, MPGN; membranoproliferative glomerulonephritis, SLE; systemic lupus erythematosus, ESRD; end stage renal disease, Y; yes.

한 것으로 알려져 있다.

이 증후군의 발병기전을 설명하는 가설로는 고혈압으로 인해 뇌 조직에 과관류가 발생하여 부종이 생긴다는 가설이 있으며, 또 다른 가설로서는 뇌혈관 내피가 모종의 독성물질에 의해 직접적인 손상을 받고, 이로 인해 뇌혈관이 수축되고, 허혈성 스트레스로 인해 뇌부종이 생긴다는 가설이 있다.¹¹⁻¹³

본 연구에서는 항암화학 요법이나 면역억제 요법 도중에 발생한 20예의 PRES 환자를 발병 전에 고혈압 상태였던 환자와 정상혈압이었던 환자로 구분하였고, 두 그룹 간의 영상소견과 임상소견의 차이를 알아보고자 하였다.

대상과 방법

1. 의무기록 분석, 환자 선별과 분류

1998년부터 2016년까지 강릉아산병원에 입원한 환자들 중에 신경과 전문의에 의해 PRES로 진단받은 환자를 추렸으며, 이 중에서

항암화학 요법이나 면역억제 요법 도중 발생한 환자들만을 선별하였다. 후향적 의무기록 분석을 통해서 발병 당시의 기저질환을 체크하였으며, 기존에 신경학적 결손이 있거나, 뇌전증 환자인 경우 제외하였다. 뇌 MRI가 없는 경우에도 제외하였으며, 발병 시점이 기록상 확인되지 않은 경우도 제외하였다. 발병시점은 현저하게 두통이 악화되거나 경련, 의식소실, 시야장애, 신경학적 결손이 발생한 시점을 발병 시점으로 하였다. 이 시점을 기준으로 하여 24-36시간 전의 혈압기록을 발병 전 혈압으로 하였으며, 증상이 시작된 시점의 혈압을 발병 당시의 혈압이라 하였다. 발병시점이 명확히 확인되더라도 발병 하루 전의 혈압기록이 없거나 발병 당시의 혈압기록이 없는 경우도 제외하였다. 최종적으로 20명의 환자가 선택되었다. 기록된 수축기혈압과 이완기혈압을 바탕으로 아래의 공식을 이용하여 평균동맥압(평균동맥압[mean arterial blood pressure, MAP]=2/3 이완기혈압+1/3 수축기혈압)을 각각의 환자에서 계산하였다. 또한 발병 전에 기록된 혈압이 정상적인 경우 1군(11명)으로 하였고, 통상적인 고혈압 판정기준으로 이용되는 140 mmHg 이

Table 2. Comparison of MAP and IS between two groups

Group	Pre-MAP (mmHg)	Onset-MAP (mmHg)	IS
Total	97.7	131.5	6.6
1	88.8	123.3	5.4
2	108.6	141.6	8.1
<i>p</i> -value	<0.001	0.020	0.046

p<0.05, Mann-Whitney U test.

Pre; pre-symptomatic, Onset; at onset, MAP; mean arterial pressure, IS; involvement score.

Table 3. Correlation analysis

	Pre-MAP	Onset-MAP	IS
Pre-MAP		<i>p</i> =0.37 (cc=0.468)	<i>p</i> =0.010 (cc=0.561)
Onset-MAP	<i>p</i> =0.037 (cc=0.468)		<i>p</i> =0.613 (cc=0.120)

p<0.05, Spearman correlation test.

Pre; pre-symptomatic, Onset; at onset, MAP; mean arterial pressure, IS; involvement score, cc; correlation coefficient.

상의 수축기혈압이거나 90 mmHg 이상의 이완기혈압에 해당하는 경우 2군(9명)으로 하였다.

2. 뇌영상 분석

모든 대상 환자들의 MRI (1.5-T Gyroscan Intera, Philips Medical Systems, Eindhoven, The Netherlands 또는 3.0-T Achieva, Philips Medical Systems, Eindhoven, The Netherlands) 중에서 T2강조영상, T1강조영상, 액체감쇄역전회복영상(fluid attenuated inversion recovery image)을 필수로 분석하였다. 각 영상의 절편 두께는 5 mm였다.

MRI에서 발견되는 뇌병변을 해부학적 위치에 따라 좌측 또는 우측 전두엽, 두정엽, 측두엽, 후두엽, 기저핵, 시상, 소뇌로 구분하였고, 뇌간(중뇌, 교뇌, 연수)도 따로 구분하여 표기하였다. 뇌병변의 위치당 1점을 부여하였으며, 각 환자당 침범된 영역의 수를 모두 더하여서 침범점수(involvement score, IS)라 하여 계산하였다. IS는 이론적으로 최소 1점에서 최대 15점까지 산출될 수 있었다.

3. 통계분석

통계분석은 윈도우용 SPSS version 20 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였다. 주된 통계분석 방법으로 만-휘트니U검정(Mann-Whitney U test)과 스피어맨 상관검정(Spearman correlation test)을 사용하였고, 통계적인 유의성은 *p*값이 0.05 미만일 때 유의하게 해석하였다.

결 과

20명의 환자들 중에서 남성은 4명, 여성은 16명이었다. 평균 연령은 32.7세(범위: 11-76세)였다. 임상증상의 경우, 경련은 17명(85.0%), 의식변화는 12명(60.0%), 두통, 오심, 구토는 11명(55.5%), 시야증상은 9명(45.0%)에서 발생하였다(Table 1). 1군과 2군 간의 임상증상의 차이를 비교하였으나, 두 군 간 경련, 의식변화, 두통, 시야증상의 발생빈도는 통계적인 차이가 없었다.

발병 전 MAP (pre-MAP)은 평균 97.7 mmHg (범위: 73-124 mmHg)였다. 발병 당시의 MAP (Onset-MAP)은 평균 131.5 mmHg (범위: 90-167 mmHg), IS는 평균 6.6 (범위: 1-12)이었다. 발병 전 고혈압이었던 환자(2군)는 총 9명이었으며, 나머지는 11명(1군)이었다. 1군의 평균 pre-MAP, onset-MAP, IS는 각각 88.8 mmHg, 123.3 mmHg, 5.4점이었으며, 2군의 평균 pre-MAP, onset-MAP, IS는 각각 108.6 mmHg, 141.6 mmHg, 8.1점이었다. 2군의 pre-MAP, onset-MAP, IS는 1군에 비해 통계적으로 의미 있게 높았다(Table 2).

Pre-MAP과 onset-MAP, IS 간의 상관관계를 분석하였을 때, 전체 환자를 대상으로 분석하였을 경우, pre-MAP은 onset-MAP과 IS와 상관관계가 있었다. Onset-MAP은 pre-MAP과 상관관계가 있었으나, IS와는 상관관계가 없었다(Table 3). Pre-MAP과 onset-MAP, IS 간의 상관관계를 개별군을 대상으로 분석하였을 때에는 pre-MAP, onset-MAP, IS 간에 유의한 상관관계를 보이지 않았다.

뇌병변이 위치한 부위는 후두엽 17명(17/20, 85.0%), 두정엽 16명(16/20, 80.0%), 전두엽 13명(13/20, 65.0%), 측두엽 12명(12/20, 60.0%), 소뇌 5명(5/20, 25.0%), 시상 4명(4/20, 20.0%), 기저핵 2명(2/20, 10.0%), 뇌간 1명(1/20, 5.0%) 순으로 조사되었다(Table 4).

Table 4. The lesion locations of PRES in each patient

Group	Sex	Age	IS	Frontal		Parietal		Temporal		Occipital		BG		Thalamus		BS	Cerebellum	
				Rt	Lt	Rt	Lt	Rt	Lt	Rt	Lt	Rt	Lt	Rt	Lt		Rt	Lt
1	M	49	1						■									
	F	14	6	■	■					■	■						■	■
	M	15	6	■	■	■	■			■	■							
	F	11	6	■	■			■	■	■	■							
	F	43	2			■	■											
	F	27	11	■	■	■	■	■	■	■	■				■		■	■
	F	12	3			■				■	■							
	M	23	6		■	■	■	■	■	■								
	F	32	6	■	■	■	■	■	■									
	F	22	8			■	■	■	■	■	■						■	■
2	F	28	4			■	■			■	■							
	F	32	8	■	■	■	■	■	■	■	■							
	F	76	12	■	■	■	■	■	■	■	■			■	■		■	■
	F	47	4			■	■			■	■							
	F	47	11	■	■	■	■	■	■			■	■					
	F	41	8	■	■	■	■	■	■	■	■							
	F	32	2							■	■							
	M	17	9	■	■	■	■			■	■					■	■	■
	F	29	9	■	■	■	■	■	■	■	■	■						
	F	56	10	■	■	■	■	■	■	■	■			■	■			

PRES; posterior reversible encephalopathy syndrome, M; male, F; female, IS; involvement score, Rt; right, Lt; left, BG; basal ganglia, BS; brain stem.

1군과 2군 간의 뇌 부위별 침범률 차이는 통계적으로 드러나지 않았다.

고 찰

본 연구결과들 중에서 뇌병변의 위치와 임상증상은 지금까지 보고된 타 문헌들과 비슷한 수준인 것으로 판단된다. 2007년 문헌 보고에서는 두정엽이나 후두엽의 침범률이 98%였으며, 전두엽 침범률은 68%였다. 대뇌 이외의 뇌 부위의 경우, 기저핵 14.0%, 시상 9.0%, 뇌간 13.0%, 소뇌병변이 32.0%로 조사되었다.¹² 이 연구에서는 골수이식, 감염, 장기이식, 자간증, 자가면역질환, 항암화학요법 환자들을 대상으로 하였다. 38명의 뇌영상을 분석하였던 연구의 경우, 고혈압 환자가 53%, 신장질환이 45%, 악성 종양이 32%, 이식이 24%, 투석 환자가 21%의 비율인 대상자들이었는데, 경련은 87%, 시야 증상은 39%, 두통은 53%의 환자에서 발생하였다고 보고하였다. 단기적인 예후도 좋은 편이어서 평균 5.3일에 환자들의 임상증상이 호전된 것으로 조사되었다.¹

혈압과 뇌영상과의 상관관계를 찾기 위한 여러 연구가 있었는데, 대부분의 연구는 발병 당시의 혈압에 초점이 맞춰진 연구였다. 2007년의 문헌 보고를 보면, 연구자들은 뇌부종의 위치와 좌, 우반구 간의 병변의 대칭성 정도를 시각적으로 가늠하여 뇌부종을 4가지 양상으로 분류하였으며, 발병 당시의 혈압과 연관성이 있는지

검토하였다. 이 연구에서는 혈압과 뇌병변 양상 간에 연관성이 없는 것으로 분석이 되었다.¹² 2008년에는 앞선 연구를 진행하였던 같은 연구자들이 뇌부종을 더 체계적이며, 객관적으로 분석하기 위해 노력하였다. 두 명의 연구자가 각각 뇌영상을 분석하여 뇌부종의 크기와 심각도를 평가하였으며, 후에 회의를 통해 의견을 나누어서 뇌영상소견의 심각도 단계를 정하는 과정을 추가하였다. 이후에 발병 당시의 혈압과 연관성이 있는지 분석하였는데, 이 연구에서는 정상적인 혈압을 가진 환자들의 뇌부종이 고혈압 환자들에 비해 심한 것으로 분석되었다.¹³ 2009년에 발표된 연구에서는, 역시 시각적으로 뇌병변의 심각도를 측정하였는데, 대뇌병변은 고혈압 환자와 정상혈압 환자에서 차이가 없었다. 다만, 자간증 환자의 기저핵 침범률이 다른 환자에 비해 높은 것이 보고되었다.¹⁴ 2012년에 보고된 연구에서는 감염, 임신중독증, 자가면역질환 환자에서 발생한 PRES의 경우, PRES 발병 당시의 혈압이 항암제 치료나 면역억제제 치료 도중에 PRES가 발생한 환자들보다 높은 경향이 있는 것을 보고하였다. 또한 뇌부종이 심할수록 발병 당시의 수축기혈압이 높은 경향을 보인다고 하였고, 발병 시의 MAP이 높을 경우, 추적MRI검사에서 뇌부종이 남아 있는 경향을 보인다고 하였다.¹⁵ 이 연구의 경우, PRES의 발병원인에 따라서 뇌부종의 정도와 예후, 임상소견(예, 혈압)이 다를 수 있음을 보여주는 연구라 하겠다.

본 연구는 연구대상군의 이질성을 줄이기 위하여 항암화학요법

이나 면역억제제 치료 도중 PRES가 발병한 환자들만을 선별하였고, PRES 발병에는 불특정 기간의 잠복기가 있을 수 있다는 가정을 하였다 그 결과, pre-MAP이 onset-MAP에 비해 IS와 더 좋은 상관관계를 보인다는 점을 찾을 수 있었다. 전자간증 환자와 정상 산모의 두개경유도플러를 분석한 연구에 따르면, 전자간증 환자의 자가조절력 지수가 정상 산모에 비해 나쁜 것을 보여준 연구가 있다.¹⁶ 또한, 본격적인 PRES 임상증상이 발생하기 전에 혈압이 점차 상승하거나 두통이 악화된다는 전문가의 기술도 있다.^{12,17} 상기 소견들과 본 연구결과를 종합하면, PRES가 발생할 수 있는 환자들의 혈압을 평소에 적절히 조절하는 것이 PRES 발병을 막거나, PRES의 심각도를 낮추는 데 기여할 수 있을 것으로 사료된다.

본 연구의 제한점들은 다음과 같다. 첫째, 뇌영상분석법을 객관화하려 하였으나 본 연구에 사용된 분석법의 경우, 뇌부종의 심각도를 적절히 반영하지 못하며, 뇌병변의 분포도만 반영된다는 점이다. 둘째, PRES 발병에 필요한 불특정 기간의 잠복기를 가정하였으나 이 잠복기의 경우 가설에만 의존한 것이며, 환자 개별적으로 잠복기가 다를 수도 있기 때문에, 발병 전에 측정된 혈압이 대표성을 가진 혈류역학 지표임을 확신하지 못한다는 점이다. 셋째, 대상 환자수가 20명으로 적다는 점이다. 두 군 간의 임상증상의 차이와 뇌 침범 부위의 차이가 드러나지 않은 것은 대상표본군이 적었기 때문으로 판단된다. 넷째로, 가장 중요한 제한점으로서 혈압이 뇌혈관의 자동조절을 관장하는 유일한 인지가 아니라는 점이다. 동물 연구에서 혈중 이산화탄소 농도가 대뇌 소혈관의 자가조절에 영향을 주는 것이 보고된 적도 있다.¹⁸

마지막으로, 본 연구는 혈압 상승이 PRES의 직접적인 발병인자인지 아닌지를 알아보고자 한 연구가 아니다. 본 연구결과는 좁게는 발병 전 혈압이 높을수록 PRES 병변이 더 넓게 분포할 가능성이 높다는 점을 제시하며, 넓게는 혈류역학인자가 PRES의 발병이나 심각도에 영향을 줄 수 있다는 점을 제시하는 것일 것이다. 좀 더 대규모 후속 연구가 있어야 할 것으로 사료된다.

REFERENCES

1. Lee VH, Wijicks EF, Manno EM, Rabinstein AA. Clinical spectrum of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Arch Neurol* 2008;65:205-210.
2. Bartynski WS. Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 1: fundamental imaging and clinical features. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:1036-1042.
3. Bartynski WS. Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 2: controversies surrounding pathophysiology of vasogenic edema. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:1043-1049.
4. Yoon SD, Cho BM, Oh SM, Park SH, Jang IB, Lee JY. Clinical and radiological spectrum of posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg* 2013;15:206-213.
5. Stevens CJ, Heran MK. The many faces of posterior reversible encephalopathy syndrome. *Br J Radiol* 2012;85:1566-1575.
6. MacKenzie ET, Strandgaard S, Graham DI, Jones JV, Harper AM, Farrar JK. Effects of acutely induced hypertension in cats on pial arteriolar caliber, local cerebral blood flow, and the blood-brain barrier. *Circ Res* 1976;39:33-41.
7. Edvinsson L, Owman C, Sjöberg NO. Autonomic nerves, mast cells, and amine receptors in human brain vessels. A histochemical and pharmacological study. *Brain Res* 1976;115:377-393.
8. Beausang-Linder M, Bill A. Cerebral circulation in acute arterial hypertension--protective effects of sympathetic nervous activity. *Acta Physiol Scand* 1981;111:193-199.
9. McKinney AM, Jagadeesan BD, Truwit CL. Central-variant posterior reversible encephalopathy syndrome: brainstem or Basal Ganglia involvement lacking cortical or subcortical cerebral edema. *AJR Am J Roentgenol* 2013;201:631-638.
10. Ahn KJ, You WJ, Jeong SL, Lee JW, Kim BS, Lee JH, et al. Atypical manifestations of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: findings on diffusion imaging and ADC mapping. *Neuroradiology* 2004;46:978-983.
11. Schwartz RB. Hyperperfusion encephalopathies: hypertensive encephalopathy and related conditions. *Neurologist* 2002;8:22-34.
12. Bartynski WS, Boardman JF. Distinct imaging patterns and lesion distribution in posterior reversible encephalopathy syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28:1320-1327.
13. Bartynski WS, Boardman JF. Catheter angiography, MR angiography, and MR perfusion in posterior reversible encephalopathy syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:447-455.
14. Mueller-Mang C, Mang T, Pirker A, Klein K, Prchla C, Prayer D. Posterior reversible encephalopathy syndrome: do predisposing risk factors make a difference in MRI appearance? *Neuroradiology* 2009;51:373-383.
15. Liman TG, Bohner G, Heuschmann PU, Endres M, Siebert E. The clinical and radiological spectrum of posterior reversible encephalopathy syndrome: the retrospective Berlin PRES study. *J Neurol* 2012;259:155-164.
16. van Veen TR, Panerai RB, Haeri S, Griffioen AC, Zeeman GG, Belfort MA. Cerebral autoregulation in normal pregnancy and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2013;122:1064-1069.
17. Schwartz RB, Jones KM, Kalina P, Bajakian RL, Mantello MT, Garada B, et al. Hypertensive encephalopathy: findings on CT, MR imaging, and SPECT imaging in 14 cases. *AJR Am J Roentgenol* 1992;159:379-383.
18. Oizumi XS, Akisaki T, Kouta Y, Song XZ, Takata T, Kondoh T, et al. Impaired response of perforating arteries to hypercapnia in chronic hyperglycemia. *Kobe J Med Sci* 2006;52:27-35.