

진행성 치매와 반복되는 뇌졸중을 보인 뇌 아밀로이드 혈관병증 1예

유봉구 · 객강호* · 김태유[†] · 김광수
유경무

고신대학교 의과대학 신경과학교실
부산동인노인병원 정신과*, 신경과[†]

A Case of Probable Cerebral Amyloid Angiopathy Presenting with Progressive Dementia and Recurrent Stroke

Bong-Goo Yoo, M.D., Kang-Ho Kwak, M.D.*, Tae-You Kim, M.D.[†],
Kwang-Soo Kim, M.D., Kyung-Moo Yoo, M.D.

Department of Neurology, Kosin University College of Medicine, Busan; Departments of
Psychiatry* and Neurology[†], Dongin Geriatric Hospital, Busan, Korea

Cerebral amyloid angiopathy can cause intracerebral hemorrhage, progressive dementia, seizure and transient ischemic attacks. Dementia is a relatively common manifestation and associated with the presence of recurrent strokes and leukoencephalopathy. A 66-year-old right-handed man with hypertension and recurrent strokes presented with rapidly progressive dementia and sudden onset of dysarthria and dizziness. He showed memory impairment, personality and behavioral changes, and executive dysfunction for one and a half years. These symptoms developed insidiously and quite rapidly without fluctuation. Brain CT showed a small hemorrhage in the right cerebellum. Brain MRI, especially gradient-echo images revealed multiple cortical and cortico-subcortical microbleeds. Four weeks later, right hemiparesis suddenly developed and a repeated MRI showed a new left corona radiata infarction. We learn from this case that gradient-echo MR images should be performed in patients with rapidly progressive dementia and recurrent strokes.

Key Words: Cerebral Amyloid Angiopathy, Dementia, Stroke

Address for correspondence

Bong-Goo Yoo, M.D.
Department of Neurology, Kosin University
College of Medicine, 34 Amnam-dong,
Seo-gu, Busan 602-702, Korea
Tel: +82-51-990-6364
Fax: +82-51-245-9364
E-mail: ybgne@ns.kosinmed.or.kr

서 론

뇌 아밀로이드 혈관병증(cerebral amyloid angiopathy)은 피질과 연수막의 뇌혈관 벽에 아밀로이드가 침착되는 질환이다. 아밀로이드의 침착은 뇌혈관에 무증상의 경한 침착에서 혈관벽의 심한 침착까지 다양하게 나타날 수 있다[1]. 임상 양상은엽상뇌출혈이 가장 흔하나, 뇌경색과 백질변성을 일으키기도 한다. 흔히 신경병리학적 확진을 하지 못하여 진단을 못하는 경우가 많다. 뇌 아밀로이드 혈관병증에서 치매도 흔히 볼 수 있는데, 이는 뇌졸중 병소와 백질 변성으로 인한 것으로 여겨진다.

국내에서는 치매로 발병한 뇌 아밀로이드 혈관병증에 대한 보고는 있었지만[2], 아직 이에 대한 보고와 인식이 부족한 상태이다. 이에 저자들은 진행성 치매와 연속적으로 소뇌출혈과 뇌경색을 보인 뇌 아밀로이드 혈관병증을 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

증 례

66세 남자가 갑자기 생긴 심한 어지러움과 구음장애를 주소

로 내원하였다. 내원 1년 6개월 전부터 사소한 일에 고집을 피우고, 부인이 외출하고 오면 어디 갔다 오는지를 자세히 물어보며, 부인을 자주 의심하였고, 하고 싶은 말이나 표현이 금방 떠오르지 않는 현상이 나타났다. 내원 1년 전에는 물건 이름이 생각나지 않는 모습이 자주 있었고, 사진기를 분해했다가 조립했다가 하는 행동을 반복적으로 하였다. 내원 8개월 전에는 이유 없이 갑자기 화를 내는 행동을 보여 부인과의 다툼이 잦아졌고, 가스불을 끄지 않는 현상이 자주 나타났다. 이전에는 사진기의 분해와 조립을 잘 했었는데 다시 조립할 때 어려움을 느꼈다. 내원 7개월 전에는 약속을 자주 잊고, 어떤 일을 해 놓고도 잊어버려 다시 반복하는 행동을 하며, 가르쳐 준 일을 금방 잊어버리고, 잘 기억하던 제삿날도 잊어버렸다. 부인과의 다툼이 더욱 잦아졌고, 화를 자주 내며, 욕설을 하는 등의 성격 변화를 보였다. 과거에 잘 사용하던 기구의 사용이 둔해졌고, 밤에도 잠을 잘 자지 않는 행동을 보였다. 내원 2개월 전에는 통장 관리가 어려워졌고, 비밀번호를 잘 기억하지 못하였으나, 돈에 대한 강한 집착을 보였다. 외출을 거의 하지 않고 집안에서만 생활하였고, 특별한 목적 없이 반복적으로 집안을 왔다갔다하는 행동이 있었다. 내원 당일에는 아침에 화장실에서 일어서는데 갑자기

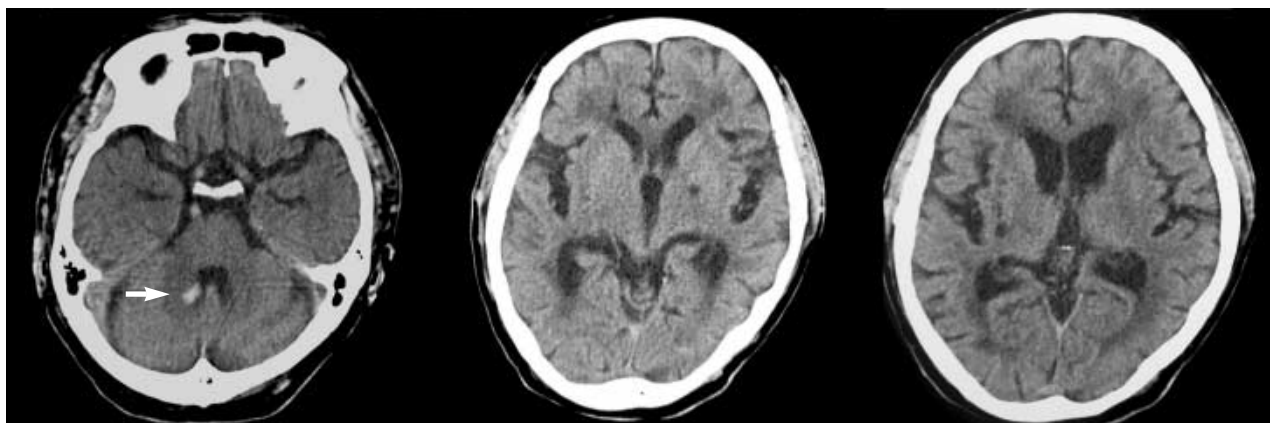


Fig. 1. Brain CT of the patient. Brain CT images show right cerebellar hemorrhage (arrow) and lacunar infarction in both basal ganglia.

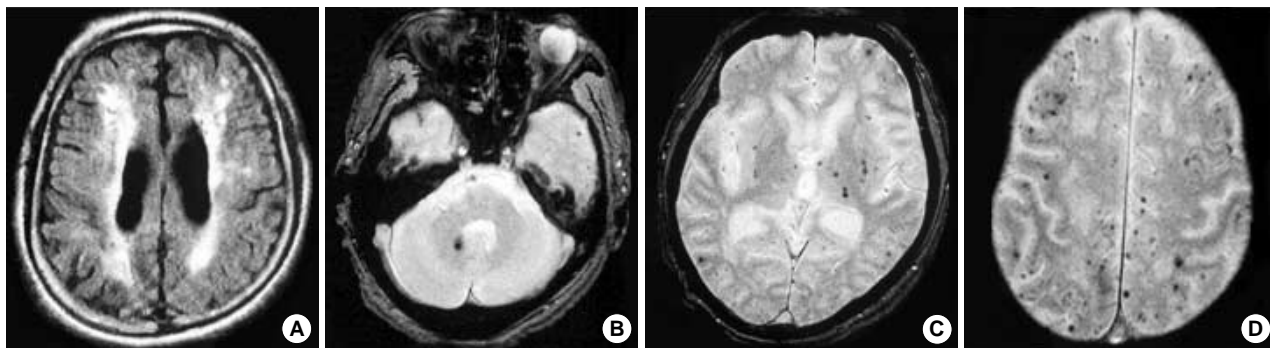


Fig. 2. Brain MRI of the patient. Axial FLAIR (fluid attenuated inversion recovery, A) and gradient-echo (B, C, D) images demonstrate subcortical white matter changes and multiple microbleeds in cortical, cortico-subcortical and subcortical regions.

심한 회전성의 어지러움, 오심, 구토, 구음 장애 등이 생겨 내원하였다.

과거력에서 5년 전에 3개월의 간격을 두고 두 차례의 뇌졸중의 병력이 있었으나 특별한 치료와 진단을 받지 않았고 저절로 회복되었다고 한다. 고혈압은 4개월 전에 진단받고 항고혈압제를 복용하고 있었다. 치매에 대한 가족력은 없었다. 환자는 오른손잡이로, 학력은 고졸이었고, 59세까지 경찰공무원을 하였다. 담배를 하루 반 갑씩 40년 정도 피웠고, 약물과 독성 물질에 노출된 적은 없었고, 음주는 하지 않았다.

이학적 검사에서 혈압은 120/80 mmHg, 심박동수 70회/분, 체온 36.5°C, 호흡수는 16회/분으로 정상이었다. 경동맥에서 잡음은 청진되지 않았고, 그 외의 검사도 이상은 없었다. 신경학적 검사에서 의식수준은 명료하였으나, 발음은 어둔하였다. 시간과 장소, 사람에 대한 지남력에 장애가 있었고, 기억등록, 기억회상, 장기 기억에 모두 장애가 있었다. 뇌신경검사에서 우측으로 볼 때 수평 안진이 관찰되었다. 운동신경계와 감각신경계는 이상이 없었다. 양측으로 grasp 반사, snout 반사, palmomental 반사 등의 전두엽방출징후가 관찰되었다. 환자의 부인과의 면담으로 알아본 내원전의 신경심리학적 평가는 단축형 삼성치매설문지(Short Form of Samsung Dementia Questionnaire)는

30점 중에 25점이었고, Clinical Dementia Rating (CDR)은 2점, Global Deterioration Scale (GDS)은 5점이었고, Barthel 및 instrumental ADL (Activities of Daily Living)은 각각 15/20 및 17/9였다. Hachinski 점수는 8점, Rosen 점수는 7점이었다.

일반혈액검사, 일반화학검사, 소변검사, 혈액응고검사 등은 정상이었다. 감상선기능검사, VDRL, AIDS, 비타민 B₁₂, 염산 수치 등도 이상이 없었다. 뇌척수액검사는 압력이 70 mmH₂O였고, 백혈구와 적혈구는 관찰되지 않았으나, 단백은 66 mg/dL로 약간 증가되어 있었다. 아포지방단백(apolipoprotein) 유전형 검사에서는 ε3/3을 보였다. 입원 당시에 시행한 뇌컴퓨터단층촬영에는 우측 소뇌에 작은 뇌출혈과 기저핵의 열공경색이 관찰되었다(Fig. 1). 컴퓨터단층 혈관촬영술(CT angiography)에서는 뚜렷한 이상은 관찰되지 않았다.

내원 4일 후에 잠을 자지 않고 일어나 나가려고 하고, 혼자서 계속 말을 하며, 보호자에게 고함을 지르며, 공격적인 행동을 하였다. Risperidone과 lorazepam으로 치료하였으나 임상 증상이 지속되었다. 내원 15일 후에는 위의 이상 행동은 조금씩 호전되었으나, 정신 상태가 자주 변동을 보였고, 구음장애와 말더듬은 지속되었다. 간단한 질문에도 적절한 대답을 하지 못했고, 복잡

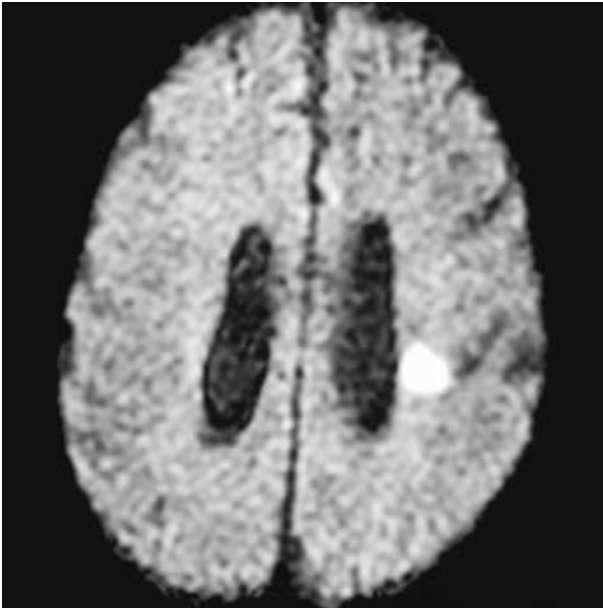


Fig. 3. Axial diffusion-weighted MRI at 1 month after admission. The image shows high signal intensity in left corona radiata.

한 질문은 거의 이해하지 못했다. 그 후 거의 하루 종일 누워있고, 질문에 대해 적절한 대답은 하지 않고 웃기만 하였다. 입원 후 환자의 신경심리학적 평가는 환자의 정신 상태의 저하로 자세한 검사가 불가능하였다. 뇌자기공명 경사예코(gradiant-echo)영상에서 뇌단층촬영에서 보이는 우측 소뇌 출혈과 대뇌 피질, 피질-피질하, 피질하에 걸친 미세출혈(microbleeds)이 광범위하게 산재되어 있었고, FLAIR (fluid attenuated inversion recovery)영상에서는 광범위한 백질 변성이 관찰되었다(Fig. 2). 뇌단층방출단층촬영(brain SPECT)은 이상이 없었다.

내원 1개월 후, 아침에 자고 일어나보니 우측 팔, 다리 및 안면에 마비가 있었고, 구음 장애도 더욱 심해졌다. 응급으로 시행한 뇌자기공명 확산강조(diffusion-weighted)영상에서 좌측 대뇌부챗살(corona radiata)에 뇌경색으로 여겨지는 고신호강도가 관찰되었다(Fig. 3). 그 후 충분히 수면을 취하지 않았거나, 열이 나는 경우에는 전혀 알아들을 수 없는 말을 중얼거리며, 보호자들을 잘 알아보지 못하는 현상이 자주 나타났다. 내원 2개월 후에는 부인과 다른 가족들은 알아보나, 다른 질문을 하는데도 거의 같은 대답만 하고, 하루 종일 침대에 누워서 지내는 상태가 되었다.

고 찰

본 증례는 내원 전의 두 차례의 뇌졸중 병력, 빠르게 진행한 치매, 연속적으로 발생한 소뇌출혈과 뇌경색, 경사예코 영상에서 대뇌 피질과 피질-피질하에 걸쳐 광범위하게 산재된 미세출

혈이 있었던 점으로 보아, 병리학적으로 확진은 되지 않았지만 뇌 아밀로이드 혈관병증으로 여겨진다.

뇌 아밀로이드 혈관병증은 대뇌 피질과 연수막의 작거나, 중간 크기의 동맥의 중막과 외막(adventitia)에 아밀로이드가 침착되는 질환이다. 이때 아밀로이드가 뇌에서만 침착되는 것인지 전신적으로 침착되는 것은 아니다. 뇌 아밀로이드 혈관병증은 산발성 뇌 아밀로이드 혈관병증, 정상 노인, 알츠하이머병, 다운증후군, dementia pugilistica, 무산소뇌병증(post-anoxic encephalopathy) 등에서 나타날 수 있다[1]. 산발성이 가장 흔하나, 가족형도 보고 되고 있다. 가족형으로는 Icelandic 형, Dutch 형, Flemish 형, British 형 등이 있고, 그 외에 일본, 이탈리아, 북미 등에서의 보고도 있다[1]. 본 증례는 가족력이 없고, 발병 연령이 60대에 나타난 것으로 보아 산발성 뇌 아밀로이드 혈관병증으로 여겨진다.

뇌 아밀로이드 혈관병증의 빈도는 알츠하이머병으로 확진된 환자의 25-100%를 차지한다고 하며, 일반인에서도 65-74세 2.3%, 75-84세 8%, 85세 이상 12.1%, 90세 이상에서는 75%를 차지한다고 한다[1]. 병리기전은 대뇌 피질과 연수막 혈관의 중막과 외막에 아밀로이드가 침착되어, 혈관 내경의 협착, 내탄성판(internal elastic lamina)의 분절 더불어 기저막을 두껍게 하여, 섬유소성괴사(fibrinoid necrosis)와 미세동맥류를 초래하게 된다[3]. 이런 구조적인 변화가 뇌출혈을 잘 초래하는 해부학적 근거가 된다.

뇌 아밀로이드 혈관병증과 관련된 뇌출혈은 전두엽, 두정엽, 측두엽, 후두엽, 심부 회백질, 소뇌, 뇌량 순으로 흔하게 나타나며, 피질과 피질-피질하를 주로 침범한다[4]. 주로 표재 및 피질에 위치한 한 개의 엽상출혈이 대표적이나, 엽에 국한된 다발성 출혈도 볼 수 있다. 조가비핵, 시상, 뇌간 등을 침범하는 경우는 드물다. 이런 점에서 고혈압성 뇌출혈과 차이가 있다. 대부분의 뇌출혈은 저혈로 발생하나, 동맥경화증, 고혈압, 혈관염, 미세동맥류, 신경외과적 수술, 항응고제 및 혈전용해제 등으로 인해 생길 수도 있다[4, 5]. 고혈압은 약 1/3 환자에서 동반될 수도 있다. 따라서 고혈압이 있다고 해서 뇌 아밀로이드 혈관병증을 임상적으로 배제할 수는 없다[6]. 본 환자의 소뇌 출혈은 고혈압으로 발생하는 뇌출혈의 흔치 않은 위치에 생겼고, 혈압이 정상이었으며, 출혈이 표재 쪽에 가깝게 위치하고 있는 점, 다발성 미세출혈이 피질과 피질-피질하에 주로 보이는 점 등으로 보아 뇌 아밀로이드 혈관병증으로 인한 것으로 여겨진다.

치매는 뇌 아밀로이드 혈관병증 환자의 약 40%에서 관찰되는 흔한 증상이고, 부검에서도 44% 정도에서 알츠하이머 병리가 동반된다고 한다[6]. 뇌 아밀로이드 혈관병증이 치매를 일으킬 수 있는 경우는 첫째, 다발성 뇌경색, 뇌출혈, 백색질뇌증(leukoencephalopathy)으로 인한 혈관성치매, 둘째, 알츠하이머병, 셋째, 뇌졸중, 알츠하이머병, 백색질뇌증으로 인한 혼합성 치매 등으로 나타날 수 있다[7]. 뇌 아밀로이드 혈관병증과 관련된 뇌출혈 환자의 약 40%에서 인지기능의 장애를 호소하며,

어떤 경우에는 인지기능의 장애가 뇌출혈보다 선행되어 나타나기도 한다. 어떤 환자에 있어서는 수일이나 수주에 걸쳐 인지기능이 급속히 나빠지는 경우가 있는데, 이는 심한 혈관 아밀로이드 침착, 피질 출혈 및 경색, 백질 파괴, 신경반의 축적의 상승작용으로 나타난다고 생각된다. 본 증례는 과거에 두 차례의 뇌졸중의 병력이 있었기 때문에 치매가 뇌 아밀로이드 혈관병증의 첫 증상으로 나타난 것은 아니며, 치매가 있는 상태에서 소뇌출혈이 생겼다. 인지기능이 갑자기 급격히 나빠진 것은 치매와 대뇌 피질과 피질-피질하에 걸쳐 광범위하게 산재된 미세출혈이 있는 상태에서 뇌출혈과 뇌경색이 연속적으로 발생하여 상승작용을 일으킨 것으로 여겨진다.

알츠하이머병은 병리학적으로 우연히 동시에 공존할 수 있는 확률보다 많은 빈도로 뇌 아밀로이드 혈관병증과 동반되어 나타난다. 뇌 아밀로이드 혈관병증에서 39개의 아미노산의 혈관 베타아밀로이드는 노인반의 42개의 아미노산의 베타아밀로이드와 거의 동일하다[8]. 그러나 두 질환의 직접적인 인과관계는 아직 잘 밝혀져 있지 않고 있으나, 아포지방단백 E와 같은 위험요소를 공유하면서 나타나는 결과가 아닐까하는 주장도 있다[4].

임상양상은 증상이 없는 경우, 뇌출혈, 치매, 일시적인 신경학적 증상, 뇌경색 및 백색질뇌증 등으로 나타난다[1, 4]. 뇌출혈은 일시적인 위약감에서 혼수까지 빠질 수 있고, 재발도 흔하게 일어난다. 치매는 수년 만에 증증으로 빠르게 진행되는 경우와 알츠하이머병과 같이 오랜 경과를 취하는 경우가 있다. 일시적인 신경학적 증상은 대개 피질의 작은 경색이나 미세출혈로 인해 생긴다. 뇌의 허혈성 변화는 뇌출혈보다 자주 나타날 수 있으며, 주로 다발성으로 회백질을 침범하는 작은 경색이 흔하다. 백질 변화는 흔한 병리소견이며, 다른 백질 변성과 뚜렷한 차이는 없고 Bingswanger병과 유사하다[9]. 이런 백질 변성은 백질 혈관에 아밀로이드가 침착되어 나타나는 것이 아니고, 피질 penetrating 혈관의 협착으로 인한 저관류의 결과로 여겨진다[9]. 다른 흔히 앓은 증상으로 혈관염, 혈관 기형, 방사선후 괴사, 해면뇌병증(spongiform encephalopathy), dementia pugilistica 등과 동반되는 경우가 있고, amyloidoma의 덩어리 형태로 나타날 수도 있다. 본 증례에서는 내원 전 두 차례의 뇌졸중 병력이 있었고, 그 후 1년 6개월 동안에 빠르게 진행되는 치매가 생겼고, 새로운 뇌졸중의 발생으로 인지기능이 갑자기 심하게 나빠지는 임상증상을 보였다. 과거의 뇌졸중 병력이 있는데도 불구하고 내원시 신경학적 장애가 뚜렷하지 않은 것은 작은 뇌졸중으로 인한 것으로 사료된다. 뇌자기공명영상에서도 Bingswanger병에서 볼 수 있는 심한 백질 변성을 보였다.

검사실 소견은 특이한 것은 없고, 다른 질환들을 배제하기 위해 검사를 시행한다. 뇌척수액에서 단백질이 증가되는 경우가 종종 있다. 뇌 아밀로이드 혈관병증의 경증은 아포지방단백 E 다형태(polymorphism)와 관련이 있다고 한다. 아포지방단백 E의 $\epsilon 4$ 와 $\epsilon 2$ 대립유전자(allele)는 뇌 아밀로이드 혈관병증의 위험 요소이다. 아포지방단백 E의 $\epsilon 2$ 는 뇌출혈의 위험을 증가시

키고, $\epsilon 4$ 는 첫번째 뇌출혈의 발병을 조기에 유발시키며 알츠하이머병을 동반할 가능성을 높인다. 엽상 출혈과 $\epsilon 4$ 와 $\epsilon 2$ 를 가진 뇌 아밀로이드 혈관병증은 조기에 증상이 재발될 가능성이 높다[10]. 그러나 아포지방단백 E 유전자형 검사는 뇌 아밀로이드 혈관병증의 진단에 있어서는 민감도와 특이도가 낮기 때문에 선별 및 진단적 가치는 낮다. 본 증례에서는 $\epsilon 3/\epsilon 3$ 이었으나 임상경과와 뇌사진으로 보아 수차례의 재발을 하였다.

자기공명영상에서는 피질과 피질-피질하에 미세출혈이 다발성으로 나타난다. 경사예코 영상에서의 미세출혈은 혈철소(hemosiderin)를 의미하며[11], 작은 출혈 외에도 손상 받은 혈관을 통한 혈액의 유출로도 생긴다. 또한, 경사예코 영상은 질병의 진행과 치료 효과의 판정에도 이용될 수 있는 중요한 영상이다[12]. 즉, 엽상 출혈 환자에서 오래된 미세출혈이 관찰되면 뇌 아밀로이드 혈관병증으로 진단하는데 도움이 되는 소견이다. 미세출혈은 건강한 노인의 6%, 과거 허혈성 뇌졸중의 병력이 있는 환자 26%, 일차적 대뇌출혈(primary intracerebral hemorrhage)의 38-66%에서 나타날 수 있고[5], 고혈압과 뇌 아밀로이드 혈관병증, 다른 원인의 소혈관병증 등을 감별해야 한다. 그러나 피질과 피질-피질하 부위에서 관찰되는 미세출혈은 고혈압과 관련된 경우에 볼 수 있는 것은 아니다[13]. 뇌 아밀로이드 혈관병증에서 조가비핵, 시상, 뇌간 등에 미세출혈이 나타날 수는 있으나 흔하지 않고, 환자가 고혈압을 동반하고 있는 경우에는 나타날 수 있을 것이다[14]. 그 외의 미세출혈의 원인으로는 다발성으로 연수막에 조형 증가를 보이는 경우도 있는데, 이는 혈관염이 동반된 경우에 볼 수 있다. 본 증례도 피질, 피질-피질하, 기저핵에 작은 미세출혈이 다른 보고들보다 광범위하고 심하게 관찰되었다. 특히, 피질과 피질-피질하에 주로 위치하는 미세출혈은 뇌 아밀로이드 혈관병증을 강력히 시사하는 소견이며, 기저핵의 미세출혈은 뇌 아밀로이드 혈관병증 외에 고혈압이 있었기 때문에 나타난 현상일 수 있다.

진단은 일반적으로 사후 부검에서 확인되며, 혈중제거나 뇌조직검사시 우연히 발견되기도 한다. 그러나 이런 방법 외에 뇌 아밀로이드 혈관병증을 진단하기 위한 신뢰성이 있고 비침습적인 방법이 필요하게 되었다. 최근의 유용한 진단기준으로 보스톤 뇌 아밀로이드 혈관병증 그룹에서 만든 것이 있다[15]. 뇌 아밀로이드 혈관병증은 사후 부검을 통해서만 확인할 수 있고, probable 뇌 아밀로이드 혈관병증은 55세 이상으로, 뇌 자기공명영상이나 컴퓨터단층촬영에서 엽상, 피질, 피질-피질하에 국한된 다발성 출혈로 출혈의 다른 원인, INR 3 이상의 와파린 사용, 선행한 뇌외상 또는 허혈성 뇌졸중, 뇌종양, 혈관기형, 혈관염, 혈액질환 등이 없어야 한다. Possible 뇌 아밀로이드 혈관병증은 엽상, 피질, 피질-피질하에 국한된 출혈이 다발성이 아닌 하나뿐일 때 진단한다[15]. 본 증례는 나이가 66세였고, 피질과 피질-피질하의 다발성 출혈로 이런 출혈을 일으킬 만한 다른 원인이 없어 probable 뇌 아밀로이드 혈관병증에 합당한 것으로 사료된다.

저자들은 급속히 진행되는 치매와 연속적으로 소뇌출혈과 뇌 경색을 보인 뇌 아밀로이드 혈관병증을 경험하여 이를 보고하는 바이다. 진행성 치매가 있는 경우에 반드시 경사에코 영상을 검사해 보는 것이 뇌 아밀로이드 혈관병증에 대한 진단율을 높이는 방법이 될 것이다.

참고문헌

1. Leys D, Masson C, Buee L. Cerebral amyloid angiopathy. In: Bogouslavsky J, Caplan L. *Uncommon causes of stroke*. 1st ed. Cambridge: Cambridge university press 2001; 230-40.
2. Kim YB, Na DL, Seo YL, Lee SJ, Lee KH, Kim JS. Cerebral amyloid angiopathy presenting with progressive dementia. *J Korean Neurol Assoc* 1998; 16: 718-23.
3. Vonsattel JP, Myers RH, Hedley-Whyte ET, Ropper AH, Bird ED, Richardson EP. Cerebral amyloid angiopathy without and with cerebral hemorrhages: a comparative histological study. *Ann Neurol* 1991; 30: 637-49.
4. Vinter HV. Cerebral amyloid angiopathy. In: Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yassu FM. *Stroke*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 1998; 945-62.
5. Kidwell CS, Saver JL, Villablanca JP, Duckwiler G, Fredieu A, Gough K, et al. Magnetic resonance imaging detection of microbleeds before thrombolysis. *Stroke* 2002; 33: 95-8.
6. Vinter HV. Cerebral amyloid angiopathy: A critical review. *Stroke* 1986; 18: 311-24.
7. Pasquier F, Leys D. Why are stroke patients prone to develop dementia? *J Neurol* 1997; 244: 135-42.
8. Masters CL, Multhaup G, Simms G, Pottgiesser J, Martins RN, Beyreuther K. Neuronal origin of cerebral amyloid: neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease contain the same protein as the amyloid plaque cores and blood vessels. *EMBO J* 1985; 4: 2757-63.
9. Gray F, Dubas F, Roullet E, Escourolle R. Leukoencephalopathy in diffuse hemorrhagic cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 1985; 18: 54-9.
10. O'Donnell HC, Rosand J, Knudsen KA, Furie KL, Segal AZ, Chiu RI, et al. Apolipoprotein E genotype and the risk factor of recurrent lobar intracerebral hemorrhage. *NEJM* 2000; 342: 240-5.
11. Tanaka A, Ueno Y, Nakayama Y, Takano K, Takebayashi S. Small chronic hemorrhages and ischemic lesions in association with spontaneous intracerebral hematomas. *Stroke* 1999; 30: 1637-42.
12. Greenberg SM, O'Donnell HC, Schaefer PW, Kraft E. MRI detection of new hemorrhages: Potential marker of progression in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 1999; 53: 1135-8.
13. Greenberg SM, Rebeck GW, Vonsattel JPV, Gomez-Isla T, Hyman BT. Apolipoprotein E ε4 and cerebral hemorrhage associated with amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 1995; 38: 254-9.
14. Greenberg SM, Finklestein SP, Schaefer PW. Petechial hemorrhages accompanying lobar hemorrhage: detection by gradient-echo MRI 1996; 46: 1751-4.
15. Knudsen KA, Rosand J, Karluk D, Greenberg SM. Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: validation of the Boston criteria. *Neurology* 2001; 56: 537-9.