원 저

대한신경과학회지 19(5):471~477, 2001 ISSN 1225-7044

인지 기능에 미치는 대뇌 백질 변성의 영향 및 원인분석

충남대학교 의과대학 신경과학교실

손은희 이애영 유성동 권도형 김태우 김재문

Analysis of Causative Factors and Effects to Cognitive Functions of Cerebral White Matter Changes

Eun-Hee Sohn, M.D., Ae-Young Lee, M.D., Sung-Dong Yu, M.D., Do-Hyung Kwon, M.D., Tae-Woo Kim, M.D., Jae-Moon Kim, M.D.

Department of Neurology, Chungnam National University College of Medicine

Background : The aim of this study was to identify causative factors for cerebral white matter changes on MRI and relationship between cerebral white matter changes and cognitive function. **Methods** : The patients who were admitted to the Department of Neurology ward or visited to outpatient clinic at the Chungnam National University Hospital from September 1999 to July 2000 were selected. All patients underwent brain MRI with 1.5 T for determination of degree and distribution of cerebral white matter changes. The patients were evaluated their cognitive function with the Mini Mental State Examination (MMSE) and the Modified Mini-Mental State Examination (3MS), which has more extensive and detailed tool for fluency and memory domains of cognition compared with the MMSE. Statistical analyses were performed to identify whether there was difference in causative factors and cognitive status between patients with white matter change and patients without white matter changes. **Results** : White matter changes were significantly more common in patients with hypertension and women. On correlation analyses, hypertension and aging were significantly related with cerebral white matter changes. General cognitive status in patients with white matter changes were worse than those of patients without white matter changes and of control group. Frontal lobe functions like fluency, attention, and visuo-constructive function were especially affected by white matter changes on the 3MS. **Conclusions** : Hypertension, female sex and aging may contribute to the development of cerebral white matter changes. Cerebral white matter changes may be responsible for the general cognitive decline.

J Korean Neurol Assoc 19(5):471~477, 2001

Key Words : White matter change, Cognitive function, Modified Mini-Mental State Examination

서 론

뇌전산화단층촬영과 뇌자기공명영상을 통해 증상이 없는 정상인이나 또는 인지기능 장애가 있는 환자들에서 예상치 못한 백질 변성을 발견하게 되었다.[1-3]

대뇌 백질 변성의 발생원인과 임상적 의미 그리고 조직학적 소견에 대해서는 아직까지 확립된 정설이 없다. Pantoni와 Garcia[4]는 연령과 고혈압 등을 원인으로 보고하였으며 Longstreth와 Teri 등[5]은 이에 더해 여성, 흡연력도 상관관계가 있다고 제시하였다.

또한 백질 변성과 인지기능의 관계에 대한 연구결과 대부분의 경우 백질 변성이 있으면 인지기능이 떨어지는 것으로 나타나지만[4,5] 일부 연구에서는 인지기능의 변화가 없는 것으로 나타나고 있다.[6] 인지기능이 떨어진 경우도 고위 대뇌 기능과의 연관성에 관한 연구 자료는 부족한 실정이다. 백질 변성이 인지기능의 장애를 유발한다면 백질 변성의 원인을 규명하여 이를 예방하는 것이 뚜렷한 질환이 없이 인지기능의 장애를 보이는 고령에서 삶의 질을 향상시키는데 기여할 것이며, 고위 대뇌 기능 중 어떤 기능의 장애를 초래하는가에 따라 백질 변성의 발병기전을 이해하는데 도움이 될 것이다.

따라서 본 연구는 충남대학교병원 신경과 내원 환자를 대

Manuscript received March 31, 2001.
Accepted in final form May 17, 2001.
* Address for correspondence
Ae-Young Lee, M.D.
Department of Neurology,
Chungnam National University
#640 Daesa-dong Jung-gu, Taejeon, 301-721, Korea
Tel : +82-42-220-7801 Fax : +82-42-252-8654
E-mail : aelee@cnu.ac.kr

상으로 후향성 방법을 통해 백질 변성 발생에 영향을 주는 요인들을 분석하고 백질 변성을 보인 환자를 백질 변성이 없는 환자와 비교하여 인지기능에 미치는 영향 및 고위 대뇌 기능과의 연관성을 분석하였다.

대상과 방법

1. 연구대상

1999년 9월부터 2000년 6월까지 충남대학교병원 신경과에 입원 및 통원 치료를 받은 50세 이상의 뇌자기공명영상을 시행한 환자를 대상으로 하였다. 연구 대상에서 1) 병변 자체가 의식장애를 초래할 수 있는 큰 동맥분지 뇌경색, 2) 섬망이나 급성 내과 질환에 의한 의식 혼탁이 있는 경우, 3) 인지기능을 평가할 수 없는 실어증 환자, 4) 심한 두부 손상의 기왕력이 있는 환자는 제외하였다. 총 환자 수는 146명이었으며 상기 기준에 의해 109명의 환자를 대상으로 하였다. 전체 대상 환자 109명의 평균 연령은 65.2세(50~88세)이었고 남자가 64명, 여자가 45명이었다. 교육정도는 평균 8년(0~18년)이었다.

뇌졸중 및 대뇌 백질 변성의 위험인자에 대한 검사로 혈당검사, 혈중 지질검사 및 심전도를 실시하였고 필요에 따라 심초음파를 병행하였다. 고혈압은 과거력상 고혈압으로 진단받고 혈압강하제를 복용 중이거나 입원당시 혈압이 140/90 mmHg이상인 경우를 포함하였다. 당뇨병은 환자의 과거력상 혈당강하제를 복용 중이거나 혈당검사 및 내당력 검사에서 당뇨병으로 진단된 경우로 하였다. 고혈압 및 당뇨병의 유병기간 및 치료여부를 확인하였다. 고지혈증은 환자가 과거력상 알고 있던 경우나 혈중 내 지질검사 결과 콜레스테롤 수치가 >240 mg/dl이거나 콜레스테롤과 중성지방(>200 mg/dl) 모두가 높은 경우에만 고지혈증으로 진단하였다. 심장질환은 심전도상 부정맥, 심근경색의 증거가 있는 경우나 심초음파에서 판막의 이상이 관찰되거나 심부전의 소견을 보일 때 심장질환이 있는 것으로 판단하였다.

백질 변성이 인지기능에 미치는 영향을 알아보기 위하여 백질 변성이 있는 환자군의 인지 기능과 백질 변성의 동반 없이 신경학적 증상을 보였던 환자군의 인지기능을 비교하였다.

2. 연구방법

1) 인지기능 검사

환자의 인지기능의 수준을 평가하기 위해 축약형 지능검사(Mini-Mental State Examination : MMSE) 및 Modified Mini-Mental State Examination(3MS)을 시행하였다.[7,8]

본 연구에서는 백질 변성이 있는 군과 없는 군간의 MMSE와 3MS 점수를 비교하여 백질 변성이 전반적인 지능에 미치는 영향을 분석하였다. 3MS의 세부 인지기능과 백질 변성과의 관계를 분석하여 고위 대뇌 기능과의 연관성을 규명하고자 하였다.

2) 백질변성 정도의 평가

대상 환자 모두에게 뇌자기공명영상을 시행하였다. 인지기능 검사와 뇌자기공명영상 촬영 사이의 시간적 차이로 인한 새로운 병변 발생 등의 우려를 배제하기 위하여 인지기능 검사 시행 전후 2주일 이내에 뇌자기공명영상을 시행하였다. 뇌자기공명촬영은 General electric 사의 1.5 T scanner를 사용하였다. 촬영 방식은 축상 T1 강조영상(TR 666 msec: TE 10 msec) 및 축상 T2 강조영상(TR 3500 msec: TE 100 msec)을 5mm 두께로 시행하였다.

백질 변성 정도의 평가는 Scheltens scale을 사용하였

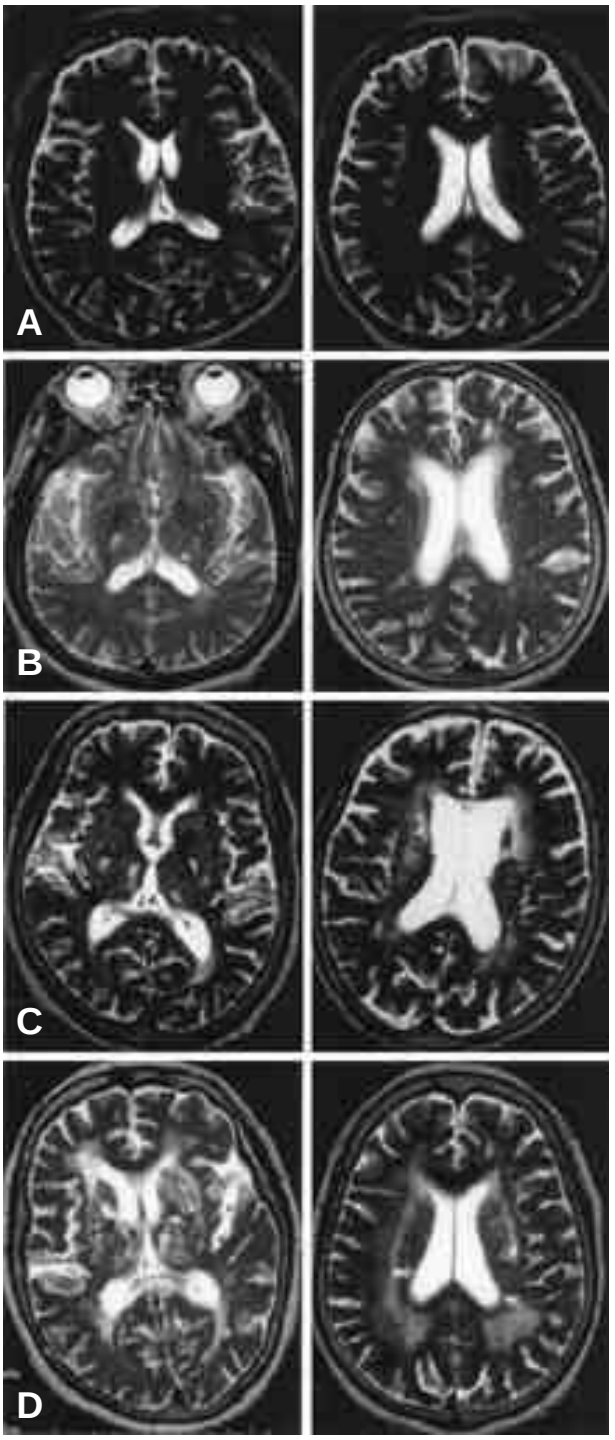

Figure 1. Illustrated cases of Sheltens scale of white matter change. (**A**) BGH 0/0, PVH 0/0, DWMH 0/0, (**B**) BGH 1/1, PVH 1/1, DWMH 1/1, (**C**) BGH 3/3, PVH 1/1, DWMH 3/3, (**D**) BGH 6/6, PVH 2/2, DWMH 6/6.

다.[9] 이는 백질병변의 위치를 심부(Deep White Matter Hyperintensity: DWMH)와 기저핵(Basal Ganglia Hyperintensity: BGH), 그리고 뇌실주위(Periventricular Hyperintensity: PVH)로 나누었다. 심부와 기저핵은 병변의 크기와 갯수에 따라 좌우 각각 0점부터 6점까지로 나누어 총 48점으로 하였으며 뇌실주위는 0점부터 2점까지로 하여 총 12점으로 하였다. 심부 백질은 전두엽, 측두엽, 두정엽, 후두엽으로 나누어 3 mm 이내의 고신호강도 병변이 5개 이내인 경우 1점, 5개 이상인 경우 2점으로 하였고 병변이 융합된 경우 6점을 주었다. 기저핵은 미상핵, 피각, 담창구 및 시상으로 나누어 심부 백질과 같은 방법으로 점수를 분류하였다. 뇌실주위는 전두엽관(cap)과 후두엽관 및 측뇌실대(band)로 구분하여 병변의 크기에 따라 5 mm 이내의 경우 1점, 그 이상의 경우 2점으로 분류하였다(Fig. 1).

본 연구에서는 Scheltens scale상 10점 이하인 경우 백질 변성이 없는 군으로, 10점보다 클 경우 백질 변성이 있는 군으로 정의하였다.[10]

3) 통계적 분석

백질 변성이 있는 군과 없는 군간의 위험요인의 차이를 분석하기 위해 연령, 성별, 교육수준, 당뇨병과 고혈압의 유무, 당뇨병과 고혈압의 유병기간, 고지혈증 및 심장질환의 유무에 대해 t-검정을 시행하였다. 각 위험요인과 백질 변성 발생의 상관관계를 알아보기 위하여 Pearson 상관계수를 이용한 상관관계분석을 시행하였다. 백질 변성이 있는 환자군과 백질 변성을 보이지 않는 환자군의 인지기능 검사의 차이를 알아보기 위하여 다변량분석을 하였으며 고위 대뇌 기능과 인지기능의 관계를 알아보기 위하여 다중회귀분석을 이용하였다.

통계 프로그램은 SPSS 9.0을 이용하였고 유의 수준은 p value <0.05로 하였다.

결 과

백질 변성을 보인 경우는 42명이었으며 백질 변성이 없는 군이 67명이었다. 대상 환자 중 당뇨병이 있는 경우는 30

Table 1. Neurologic diseases of subjects

Diseases	No(%) of patient	
	WMC(+)	WMC(-)
Lacunar infarction	13(31)	19(29)
Multiple lacunar infarction	14(33)	6(9)
Vertebrobasilar insufficiency	5(12)	15(22)
Borderzone infarction	5(12)	1(2)
Transient ischemic attack	1(2)	5(8)
Intracranial hemorrhage	1(2)	2(3)
Degenerative disease	2(5)	5(8)
Mild cognitive impairment	-	3(5)
Seizure disorder	1(2)	2(3)
Cranial nerve palsy	-	2(3)
Headache	-	2(3)
Peripheral vertigo	-	2(3)
Depression	-	1(2)
Meningitis	-	1(2)
Syncope	-	1(2)
Total	42	67

WMC, White Matter Change; (+), >10 Scheltens scale; (–), ≤10 Scheltens scale; No, number

Table 2. Comparison of clinical characteristics between patients with and without white matter changes

	WMC(+) (n=42)	WMC(-) (n=67)	p value
Age (mean±SD)	67.8±7.4	63.6±8.9	<0.05
Sex (M:F)	1 : 1.2	1.9 : 1	<0.05
Education (years±SD)	6.8±6.0	8.7±5.5	ns
Diabetes mellitus (%)	30.9	23.8	ns
Hypertension (%)	71.4	41.8	<0.01
Hyperlipidemia (%)	14.3	10.5	ns
Heart disease (%)	9.5	8.9	ns

WMC, White Matter Change; (+), >10 Scheltens scale; (-), ≤10 Scheltens scale; No, number, ns, not significant; SD, standard deviation

Table 3. Comparison of cognitive characteristics between patients with and without white matter changes

	WMC(+)	WMC(-)	p value
	(mean±SD)		
MMSE	20.6± 5.9	23.4± 5.1	<0.01
3MS	66.5±19.8	77.4±16.2	<0.01
Attention	3.8± 2.3	5.0± 1.7	<0.01
Visuoconstruction	6.9± 3.2	8.6± 2.0	<0.01
Fluency	5.7± 3.0	7.1± 2.5	<0.05
Memory	9.8± 5.5	11.0± 5.7	ns
Language	13.0± 2.3	13.6± 1.8	ns

WMC, White Matter Change; (+), >10 Scheltens scale; (-), ≤10 Scheltens scale; No, number; ns, not significant; SD, standard deviation.

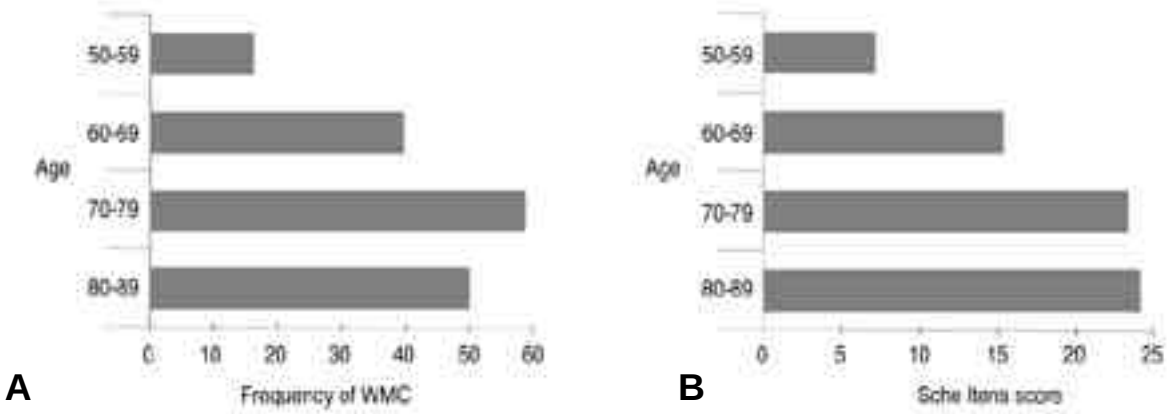

Figure 2A. Frequency of white mater change according to age (**B**) Scheltens score according to age

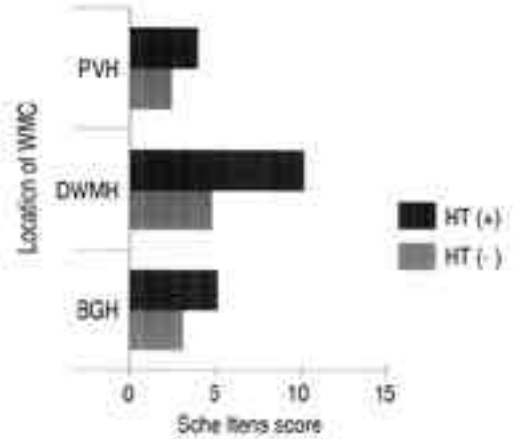

Figure 3. Degree of regional white matter change according to hypertension

명이었고 고혈압이 있는 경우는 59명으로 각각 27.5%와 54.1%를 차지했다. 전체 대상환자의 질환분포는 Table 1과 같다.

백질 변성에 대한 위험인자를 분석한 결과 고혈압($p<0.01$)이 있는 경우와 노령($p<0.05$) 및 여성($p<0.05$)에서 유의하게 백질 변성이 있는 경우가 많았다. 그 외 교육수준, 당뇨병 및 고지혈증과 심장질환의 유무는 백질 변성과 관련성을 보이지 않았다(Table 2).

백질 변성이 있는 군과 없는 군간의 인지기능검사에서는 MMSE가 백질 변성군은 20.6, 없는 군은 23.4로 3MS가 백질 변성군은 66.5, 없는 군은 77.4로 모두 유의한 차이를 보였다($p<0.01$). 세부 고위 뇌기능 중에는 집중력($p<0.01$), 유창성($p<0.05$) 및 시각적 구성능력($p<0.01$)에서 유의한 차이가 있었고 기억력이나 언어능력은 차이가 없었다(Table 3).

백질 변성과 다른 요인과의 상관관계 분석에서는 연령이 증가할수록 백질 변성이 많았다(Fig. 2). 연령군에 따른 백질 변성의 빈도는 연령이 증가할수록 증가하나 80대에서 감소하였다. 그러나 백질 변성의 점수는 연령이 증가함에 따라 증가하였다. 또한 고혈압이 있는 군에서 유의하게 높은 백질 변성 발생을 보였으나 고혈압의 유병기간과는 관계가 없었다. 그 외 교육수준, 성별, 당뇨의 유무 및 고지혈증과 심장질환의 유무는 상관관계가 관찰되지 않았다. 고혈압이 있는 군에서는 뇌실주위와 심부 백질 병변이 고혈압이 없는 군에 비해 유의한 차이가 있었다(Fig. 3).

백질 변성의 위치에 따른 전반적인 인지기능 검사 및 대뇌 고위 기능검사상의 차이를 비교하였다. MMSE 및 3MS 모두 뇌실주위 백질 변성과 상관관계가 있었으며 심부 백질 및 기저핵 변성과는 통계적 의미가 없었다. 각각 대뇌 고위 기능 검사의 경우 유창성 및 시각적 구성능력에서 뇌실주위 백질 변성과 상관관계를 보였고 심부 백질 및 기저핵 변성은 의미가 없었다. 이와는 달리 언어 영역에서는 심부백질과 상관관계가 있었다. 그외 기억력은 백질 변

Table 4. Multivariate analysis of cognitive function according to location of white matter change

	PVH		DWMH		BGH	
	RC	p value	RC	p value	RC	p value
MMSE	-.48	.00	.05	.80	.02	.87
3MS	-1.72	.00	.12	.52	.07	.56
Attention	-.20	.00	-.07	.70	.07	.57
Fluency	-.24	.00	-.01	.41	.08	.53
Visuoconstruction	-.27	.00	-.28	.15	.13	.37
Memory	-.32	.25	7.99E-02	.42	2.02E-03	.99
Language	-.05	.78	-4.81E-02	.00	.23	.09

PVH, Periventricular Hyperintensity; DWMH, Deep White Matter Hyperintensity; BGH, Basal Ganglia Hyperintensity; MMSE, Mini-Mental State Examination; 3MS, Modified Mini-Mental State Examination; RC, regression coefficient

성의 위치와 상관관계를 보이지 않았다(Table 4).

고 찰

최근 뇌자기공명영상을 이용한 연구에 의하면 백질 변성은 평균 65세 이상 노인의 27~38% 정도에서 관찰되며[11,12] 정상인과 뇌질환을 가진 환자 모두에서 연령이 증가할수록 그 빈도나 정도가 증가한다.[13] 본 연구에서도 백질 변성이 있는 환자와 없는 환자군 사이에 유의한 평균 연령의 차이가 있었으며 상관관계 분석에서 50대 이후 환자의 연령이 증가할수록 백질 변성을 보이는 환자의 빈도가 증가하였다. 80대에서 백질 변성의 빈도가 감소하는 경향을 보였으나 백질 변성의 평균 점수를 비교해 보면 연령에 따라 백질 변성의 정도가 심해지므로 80대에서 감소하는 것은 대상 환자 수가 적기 때문으로 생각된다(대상환자 4명). 본 연구에서 여성인 경우 백질 변성과 유의한 상관관계가 있었다. 몇몇의 연구에서 여성이 백질 변성이 있는 군에서 유의하게 많은 것으로 나타났으나[5,14] 이전의 동일한 연구자의 연구결과에서도 일치된 결과가 없는 상태이다.[15,16] 백질 변성의 성별에 따른 차이를 규명하기 위하여 호르몬이나 기타 대사 이상 등의 가능한 원인을 중심으로 대규모 연구를 시행해 보아야 할 것이다.

많은 정상인을 대상으로 한 연구에서 연령, 고혈압 및 무증상 뇌경색이 백질 변성과 상관관계가 있음이 밝혀졌다.[4,11,12,17,18] 본 연구에서도 고혈압이 백질 변성의 유의한 위험인자이었다. 환자들의 질환별 분포에서 열공성 뇌경색이 백질 변성이 있는 군에서 많았고 이는 이전의 우리나라 연구 결과와도 일치한다.[18,19] 고혈압은 미세동맥의 초기 폐색성 변화에 중요한 역할을 담당하고 있으며 이러한 미세동맥에 폐색성 변화가 유발되면 일시적인 뇌혈류 장애를 유발하게 되어 뇌실주위 백질에 허혈성 변화를 초래하게 된다. 특히 뇌실주위의 혈액공급은 부행혈관이 없이 말단 혈관에 의하여 이루어지므로 이 혈관에 폐색성 변화가 발생하는 경우 허혈성 손상에 특히 민감하다. 또한 경동맥 협착의 정도와 백질 변성은 서로 관련이 없는 것으로 보고되어 백질 변성이 미세동맥의 변성에 의하여 초래됨을 시사한다.[4] 따라서 노화나 고혈압이 미세동맥에 폐색성 변화를 유발하여 백질 변성의 위험인자로 작용한다고 사료되나 여러 질환을 가진 경우와 정상인에서 백질 변성의 조직병리학적 비교 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구에서 백질 변성이 인지기능에 미치는 영향을 평가하기 위하여 MMSE와 3MS를 이용하였다. MMSE는 치매의 선별에 이용되는 기본 검사이며 가장 흔히 사용되고 있으나 난이도의 폭이 좁아서 평가의 한계가 있다.[20] 3MS는 기억력, 집중력, 시간 및 장소에 대한 지남력, 유창성, 추상적 사고력, 쓰기, 따라말하기 및 시각적 구성능력 검사로 구성되어 약 10~20분 정도의 시간이 소요되는 검사이다. 3MS는 MMSE의 한계를 교정하고자 난이도를 다양하게 하여 환자의 인지기능 수준을 좀더 정확하게 평가할 수 있다.[7,8] 또한 고급 인지기능 중에서 유창성, 추상적 사고, 그리고 지연기억검사 항목을 추가하여 축약형 지능검사에서 평가하지 못하였던 인지기능 영역을 분석할 수 있는 검사로서 많은 역학연구에서 인지기능 평가 도구로 이용되고 있다.[21,22]

백질은 피질 바로 아래 위치한 백질과 뇌실 주위 백질의 두 부분으로 나눈다. 피질 하부의 백질은 짧고 밀도가 높은 U-섬유로 구성되며 이웃 피질과 연결을 담당한다. 반면에 뇌실 주변의 백질은 긴 연합섬유로서 피질과 선조체와 같은 피질하핵, 그리고 멀리 떨어진 피질과의 연결을 맡고 있다. 따라서 뇌자기공명영상에서 보이는 백질 변성의 위치에 따라 서로 다른 인지기능이 손상될 수 있다. Groot 등[14]은 피질하 백질 변성보다는 뇌실 주위 백질 변성이 인지기능저하에 주요 요인이 된다고 보고하였다. 백질 변성에 의한 인지기능 장애는 기억력보다는 주로 전반적인 인지기능 및 생각의 속도의 저하로 나타나며 이는 멀리 떨어진 피질간의 연결을 맡고 있는 뇌실 주위 백질 변성이 그 원인이라고 밝히고 있다. Breter 등[11]은 백질 변성이 있는 환자는 신경심리검사에서 실행능력, 주의집중력, 그리고 언어성 기억이 저하되며 사고의 속도가 지연된다고 보고하였다. 이는 Raija Ylikoski 등[23]의 연구결과와도 일치한다. Almkvist 등[24]은 백질 변성을 동반한 혈관성 치매에서 전두엽 피질-피질하 연결 고리의 장애가 주요 증상이며 알츠하이머형 치매와 달리 기억력은 유지된다고 하였다. 전두엽 피질-피질하 연결고리는 전두엽 피질에서 기저핵과 시상으로 연결되며 다시 시상으로부터 전두엽 피질로 이어지는 고리[25]로 배외측 전전두엽 고리(dorsolateral prefrontal circuit), 외측 안와전두엽 고리(lateral orbitofrontal circuit), 앞띠고

리(anterior cingulate circuits)가 백질 변성과 관련이 있을 것으로 추측된다. 배외측 전전두엽 고리의 장애시 전두엽실행 능력의 저하를 보이고 외측 안와전두엽 회로의 장애시 성격의 변화가 나타나며 앞띠회로의 장애시 동기유발의 장애로 무감동이 나타난다. 혈관성 치매에서는 이러한 피질-피질하 연결 고리의 손상으로 인하여 전두엽 기능장애가 주요 증상으로 나타나게 된다.[26,27] 본 연구에서도 백질 변성이 있는 환자군이 전반적인 인지기능이 저하되었을 뿐만 아니라 유창성과 주의집중력 같은 전두엽 기능이 주로 손상되었으나 기억력에는 유의한 차이가 없었다. 또한 주로 뇌실 주변의 백질 변성이 전반적인 인지기능 저하와 대뇌고위 기능 중 유창성과 주의력 같은 피질-피질하 연결고리를 통해 이루어지는 기능손상의 주요 요인이었다. 이는 백질 변성이 주로 측뇌실 주변에 나타나서 전두엽 피질-피질하 연결 고리(frontal cortex-subcortical circuit)에 손상을 주어서 나타난 결과로 사료된다.

심부 백질 변성이 언어능력을 저하시키는 주요 요인으로 나타났으나 본 연구에서 좌우 대뇌 반구의 백질 변성 정도의 차이를 비교하지 않아서 발생한 것으로 사료되며 좌우대뇌반구의 차이를 비교하는 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로 대뇌 백질 변성의 발생은 고혈압, 성별 그리고 환자의 연령과 유의한 관련성이 있으며 전반적인 인지기능 저하를 초래하며 유창성과 주의집중력과 같은 전두엽 기능에 손상을 주는 것으로 사료된다.

REFERENCES

1. Steingart A, Hatchinski VC, Fox AJ, Lau C. Cognitive and neurologic findings in subjects with diffuse white matter lucencies on computed tomographic scan(leuko-araiosis). *Arch Neurol* 1987;44:32-35.
2. Awad IA, Spetzler RF, Hodak JA, Awad CA, Carey R. Incidental subcortical lesions identified on magnetic resonance imaging in the elderly: I. Correlation with age and cerebrovascualr risk factors. *Stroke* 1986;17:1084-1089.
3. Awad IA, Johnson PC, Spetzler RF, Hodak JA. Incidental subcortical lesions identified on magnetic resonance imaging in the elderly: II, Postmortem pathological correlations. *Stroke* 1986;17:1090-1097.
4. Pantoni L, Garcia JH. The significance of cerebral white matter abnormalities 100 years after Binswanger's report: A review. *Stroke* 1995;26:1293-1301.
5. Longstreth WT Jr, Manolio TA, Arnold A, Burke GC, Bryan N, Jungreis CA. Clinical correlates of white matter findings in cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. *Stroke* 1996;27:1274-1282.
6. Breteler MB, van Amerongen NM, van Swieten JC, Claus JJ, Grobbee DE, van Gijn J. Cognitive correlates of ventricular enlargement and cerebral white matter lesions in magnetic resonance imaging: the Rotterdam study. *Stroke* 1994;25:1109-1115.
7. Teng EL, Chui HC. The modified mini-mental state(3MS) examination. *J Clin Psychiatry* 1987;48:314-318.
8. Teng EL, Chui HC. Comprehensions between the MMSE and the modified version the 3MS test. In Hasegawa K, Homma A eds. *Psychogeriatrics Biomedical and social Advances.* Amsterdam/Priceton/Hongkong/Torkyo/Sydney: Excerpta Medica;1990:189-192.
9. Scheltons P, Barkhof F. A semiquantitative rating scale for the assessment of signal hyperintensities on MRI. *J Neurol Sci* 1993;114:7-12.
10. Boone BK, Miller BL, Lesser IM, Mehringer CM, Hill-Gutierrez E, Goldberg MA. Neuropsychological correlates of white-matter lesions in healthy elderly subjects: a threshold effect. *Arch Neurol* 1992;49:549-554.
11. Breteler MM, van Swieten JC, Bots ML, Grobbee DE, Claw JJ, van den Hout JH. Cerebral white matter lesions, vascular risk factors, and cognitive function in a population-based study: The Rotterdam study. *Neurology* 1994; 44:1246-1252.
12. Lindgren A, Roijer A, Rudling O, Norrving B, Larsson EM, Eskilsson J. Cerebral lesions on magnetic resonance imaging, heart disease, and vascular risk factors in subjects without stroke. *Stroke* 1994;25:929-934.
13. Schmidt R, Fazekas F, Kleinert G, Offenbacher H, Gindl K, Payer F. Magnetic resonance signal hyperintensities in the deep and subcortical white matter: a comparative study between stroke patients and normal volunteers. *Arch Neurol* 1992;49:825-827.
14. de Groot JC, de Leeuw FE, Oudkerk M, van Gijn J, Hofman A, Jolles J. Cerebral white matter lesions and cognitive function: The Rotterdam Scan Study. *Ann Neurol* 2000;47:145-151.
15. Inzitari D, Diaz JF, Fox A, Hachinski VC, Steingart A, Lau C, Donald A, Wade J, Mulic H, Merskey H : Vascular risk factors and leukoaraiosis. *Arch Neurol* 1987;44:42-47.
16. Diaz JF, Merskey H, Hachinski VC, Lee DH, Boniferro M, Wong CJ. Improved recognition of leukoaraiosis and cognitive impairment in Alzhemers disease. *Arch Neurol.* 1991;48:1022-1025.
17. Ylikoski A, Erkinjuntti T, Raininko R, Sarna S, Sulkava R, Tilvis R. White matter hyperintensities on MRI in the neurologically nondiseased elderly: analysis of cohorts of condecutive subjects aged 55 to 85 years living at home. *Stroke* 1995;26:1171-1177.
18. Cha JK, Lee KH, Kim DH, Chung KC, Kim MH. Relationship of leukoaraiosis with cerebrovascuar disease. *J Korean Neurol Assoc* 1991;9:302-307.
19. Kim SE, Lee TY, Heo K, Cho HK. The frequency of leukoaraiosis in diabetes mellitus and hypertension; the quantitative correlates of leukoaraiosis and its risk factors. *J Korean Neurol Assoc* 1992;10:502-507.
20. Folstein MF, Folstein SE. McHugh PR. Mini-Mental State: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiar Res* 1975;12:189-198.
21. The Canadian Study of Health and Aging Working Group. The incidence of dementia in Canada. *Neurology* 2000;55:

66-73.
22. Galanis DJ, Joseph C, Masaki KH, Petrovitch H, Ross GW, White L. A longitudinal study of drinking and cognitive performance in elderly Japanese American men: The Honolulu-Asia Aging Study. *Am J Public Health* 2000;90: 1254-1259.
23. Ylikoski R, Ylikoski A, Erkinjuntti T, Sulkava R, Raininko R, Tilvis R. White matter changes in healthy elderly persons correlate with attention and speed of mental precessing. *Arch Neurol* 1993;50:818-824.
24. Almkvist O. Neuropsychlogical aspects of vascular dementia in relation to Alzheimer's disease: reviewing the evidence for functional similarity or divergence. *Dementia* 1994;5: 203-206.
25. Alexander GE, Delong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 1986;9:357-381.
26. Cummings JL. Frontal subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol* 1993;5:873-880.
27. Cummings JL. Vascular subcortical dementias: clinical aspects. *Dementia* 1994;5:177-180.