

제2형 당뇨병을 동반한 급성기 열공성 뇌경색에서 박동성 지수의 증가

연세대학교 의과대학 신경과학교실 영동세브란스병원, 신촌세브란스병원^a

이기욱 박지형 최영철 한상원^a 남효석^a 허지회^a 이경열

Increased Pulsatility Index in Acute Lacunar Infarction with Type II Diabetes

Kee Oog Lee, M.D., Ji Hyung Park, M.D., Young Chul Choi, M.D., Sang Won Han, M.D.^a,
Hyo Suk Nam, M.D.^a, Ji Hoe Heo, M.D.^a, Kyung Yul Lee, M.D.

Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine,
Yongdong Severance Hospital, Shinchon Severance Hospital^a, Seoul, Korea

Background: The pulsatility index (PI) measured by a transcranial Doppler (TCD) has been postulated to reflect the vascular resistance that is distal to the artery being examined. Therefore, pathologies of small perforating arteries may affect the PI of the proximal artery. Microangiopathy is a common vascular complication of diabetes mellitus (DM), which may contribute to the development of small infarctions involving the perforating artery, and may be reflected on the PI.

Methods: We enrolled patients with acute cerebral infarctions who were examined by TCD, MRI, and MRA and fulfilled the following criteria: 1) an infarction of less than 2cm size involving a single perforating arterial territory; 2) no significant arterial stenosis on MRA; and 3) no cardioembolic sources. Patients were divided into either a group with DM, or without and TCD findings were compared.

Results: The DM group showed higher PI than non-DM (0.99 *v.s.* 0.85 for the right middle cerebral artery; 1.02 *v.s.* 0.85 for the left middle cerebral artery; and 0.94 *v.s.* 0.78 for the basilar artery). The mean flow velocity was comparable between the groups. Multivariate linear regression analysis revealed that the duration of DM was a significant predictor of elevated PI of the bilateral MCA and basilar artery and that age was another significant predictor in the case of basilar artery.

Conclusions: The elevated PIs in DM patients suggest the possible role of diabetic microvascular complications in the development of the lacunar infarction. The PI measurement using TCD may be a useful marker of the lacunar infarction, especially in DM patients.

J Korean Neurol Assoc 23(4):457-462, 2005

Key Words: Transcranial doppler, Pulsatility index, Lacunar infarction, Diabetes mellitus

서 론

당뇨병은 여러 장기에 합병증을 유발하는데 혈관에 발생하는 합병증은 크게 대혈관 합병증과 미세혈관 합병증으로 구분된다. 대혈관 합병증은 관상동맥, 경동맥, 대뇌동맥 및 말초동맥에 영향을 미쳐서 관상동맥질환, 뇌혈관질환, 말초혈관질환 등을 유발하고 미세혈관 합병증은 당뇨병성 망막병, 당뇨병성 신장병, 당뇨병성 말초신경병 등으로 나타난다. 당뇨병은 뇌혈관

Received November 4, 2004 Accepted January 13, 2005

* Kyung Yul Lee, M.D.

Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine
Yongdong Severance Hospital

146-92 Dogok-dong, Gangnam-gu, Seoul, 135-720, Korea

Tel: +82-2-3497-3325 Fax: +82-2-3462-5904

E-mail: kylee@yumc.yonsei.ac.kr

* 이 논문은 2003년도 연세대학교 학술연구비 지원에 의하여 이루어진 것임.

질환 중에서 허혈성 뇌졸중의 중요한 위험인자로 알려져 있는데 보고에 의하면 정상인에 비하여 당뇨병을 동반한 남자에서 2.5배 여자에서는 3.6배의 허혈성 뇌졸중의 발생률을 보인다고 알려져 있다.¹ 당뇨병이 허혈성 뇌졸중의 발생 기전에 따른 분류 중에서 어떤 유형에 더 많은 영향을 미치는지에 관해서는 일부 상충되는 의견들이 있지만 많은 보고에서 심인성 색전증에 의한 뇌경색을 제외한 열공성 뇌경색 및 동맥경화성 뇌경색 모두에서 위험인자로 제시하고 있다.²⁻⁷

허혈성 뇌졸중의 발생 기전에 따른 분류 중의 하나인 열공성 뇌경색은 뇌의 심부 영역에 혈류를 공급하는 관통동맥이 막혀서 발생하게 되는데 자기공명혈관조영술뿐만 아니라 뇌혈관조영술을 통해서도 커다란 혈관의 이상만을 검사할 수 있을 뿐 아직까지는 이러한 관통동맥의 이상까지를 정확하게 알아낼 수 있는 검사 방법은 없다. 경두개도플러검사는 비침습적이고 쉽게 검사할 수 있는 장점이 있어서 임상적으로 많이 사용되는 검사 방법으로 검사를 통해서 뇌혈관 내의 혈류의 속도를 얻을 수 있고 계산에 의하여 박동성 지수(pulsatility index) 및 저항성 지수(resistance index)를 구할 수 있다. 이 중에서 박동성 지수는 검사를 한 뇌혈관 말단 부위의 혈관 저항성을 반영하는 것으로 보고되어 있고 이 외에도 두개내압이 증가할 경우에는 이완기말 혈류속도를 감소시켜서 박동성 지수가 증가하는 것으로 알려져 있다.⁸⁻¹⁰ 뇌졸중이 없는 정상적인 혈압을 가진 당뇨병 환자의 경우에는 정상인에 비하여 두개 내 동맥의 박동성 지수가 증가하고 이러한 증가는 특히 당뇨병의 미세혈관 합병증을 가진 경우에 더 잘 나타나는 것으로 보고되었다.¹¹ 또한 당뇨병성 망막증을 가진 환자군을 대상으로 한 연구에서는 당뇨병성 망막증을 가진 환자에서 망막증이 없는 당뇨병 환자와 정상인에 비하여 중뇌동맥의 박동성 지수가 증가하고 박동성 지수의 증가는 나이와 당뇨병의 유병 기간에 영향을 받는 것으로 보고하였다.¹² 본 연구에서는 기존에 보고된 바와 같이 당뇨병 환자, 특히 미세혈관 합병증을 가진 환자에서 두개 내 동맥의 박동성 지수가 증가한다는 사실을 바탕으로 하여 뇌혈관계에서 미세혈관 합병증과 유사한 것으로 생각되는 열공성 뇌경색 환자를 대상으로 하여 당뇨병의 유무가 경두개도플러검사의 박동성 지수에 같은 영향을 미치는지를 알아보고 당뇨병 이외에 박동성 지수에 영향을 미치는 다른 인자를 찾아보는 것을 목적으로 하였다.

대상과 방법

1. 대상

2001년 11월부터 2003년 12월까지 본원 신경과에 급성 뇌경색으로 입원하여 치료 받은 환자 682명 중에서 1) 뇌경색 발병 후 7일 이내에 경두개도플러검사와 뇌 MRI 및 MRA를 모두 하였고, 2) 확산강조 자기공명영상에서 뇌경색의 크기가 2 cm 미만이고 뇌심부 관통동맥의 분포 영역에 뇌경색이 발생하였으며, 3) 뇌 MRA에서 두개 내외 동맥의 협착이 없거나 경도의 협착만이 있고, 4) 심인성 색전증을 의심할 소견이 없었던 53명의 환자를 대상으로 하였다.

2. 방법

경두개도플러검사는 Companion Micro (EME, Germany)를 사용하였고 2 MHz probe를 가지고 기존에 보고된 방법에 따라서 두개 내 동맥과 두개 외 동맥에서 검사를 하여 최고수축기 혈류속도(Vs), 이완기말 혈류속도(Vd), 평균 혈류속도(Vm), 박동성 지수의 측정값을 구하였다. 모든 경두개도플러검사는 동일한 신경과 의사가 하였다. 검사를 한 여러 혈관 중에서 두개 내 동맥이며 비교적 일관성 있게 검사가 가능하였던 중뇌동맥과 기저동맥을 분석 대상 혈관으로 정하였다. 중뇌동맥의 경우 측두창을 통하여 측정 깊이 56-64 mm에서 얻은 여러 측정값 중 Vm이 가장 빠른 측정값을 선택하였고 기저동맥의 경우에는 후두하창을 통하여 측정 깊이 78-86 mm에서 구한 값 중 마찬가지로 Vm이 가장 빠른 측정값을 선택하였다.

대상 환자의 입원 당시의 나이, 성별, 키, 체중, 체질량지수(체중/키²), 공복 혈당, 총콜레스테롤, 중성지방, 삼유소원, 적혈구용적률과 과거 병력상 당뇨병, 고혈압, 흡연 유무, 당뇨병 유병 기간을 조사하였다. 당뇨병은 공복 혈당이 126 mg/dl 이상이거나 당뇨병으로 현재 투약 중인 경우에 진단하였고 고혈압의 경우에는 수축기 및 이완기 혈압이 140/ 90 mmHg 이상이거나 현재 항고혈압 약제를 투약 중인 경우 진단하였다. 흡연은 현재 흡연자 및 금연한 지 10년 이내의 경우에 흡연자로 정하였고 금연 후 10년이 경과한 경우에는 비흡연자로 판정하였다. 또한 당뇨병의 유병 기간을 기간에 따라서 당뇨병이 없는 경우, 유병 기간이 10년 미만, 10-20년, 20년 이상의 군으로 나누어 조사하였다.

3. 자료 분석

통계 처리는 SPSS 통계 프로그램을 이용하였다. 당뇨병 유무에 따른 혈류검사 측정값, 임상병리검사, 과거 병력 및 신체 검사 수치의 비교는 변수의 성격에 따라서 unpaired t-test 또는 chi-square test를 하였다. 혈류검사 측정값 간의 상호 연

관성을 알아보기 위하여 Pearson correlation test를 하였고 박동성 지수와 여러 변수들간의 관계를 알아보기 위하여 각각의 변수의 성격에 따라서 Pearson correlation test, unpaired t-test, Kruskal Wallis test를 한 후 여기에서 통계적으로 의미 있게 나온 변수들을 모아서 다중회귀분석을 하였다. 모든 통계는 양측 검정을 하였으며 유의 수준은 $p < 0.05$ 로 하였다.

결 과

1. 대상군의 특성

총 53명의 환자 중 남자가 35명이고 여자는 18명이었다. 당뇨병을 동반한 환자는 21명(40%)이고 나머지 32명(60%)은 당뇨병이 없었다. 36명(68%)의 환자에서 고혈압을 동반하였고 흡연자는 24명(45%)이었다. 당뇨병을 동반한 군과 동반하지 않은 군 사이에 공복 혈당을 제외한 나이, 성별, 키, 체중, 체질량지수, 고혈압 및 흡연 유무, 총콜레스테롤, 중성지방, 섬유소원, 적혈구용적률의 나머지 변수들은 두군 간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1). 뇌경색은 29명에서는 기저핵, 내포, 심부백질을 포함한 경동맥계에 나머지 24명에서는 시상과 뇌간을 포함한 추골기저동맥계에 발생하였다. 53명의 환자 중 46명은 뇌경색이 처음 발병한 경우였고 나머지 7명은 뇌경색의 과거력이 있었는데 이 중에서 4명이 당뇨병을 동반하였다.

Table 1. Clinical and biochemical profiles of subjects

	Patients with cerebral small artery disease		p-value
	DM	non-DM	
Number of patients	21	32	
Age (years)	62±4	59±10	NS
Gender (men/women)	16 / 5	19 / 13	NS
Height (m)	1.65±0.07	1.61±0.10	NS
Weight (kg)	64.2±6.2	63.7±10.3	NS
BMI	23.5±1.73	24.3±2.11	NS
Hypertension (%)	76.2	62.5	NS
Smoking (%)	42.9	46.9	NS
Fasting glucose (mg/dl)	172±54	95±11	<0.001
Cholesterol (mg/dl)	186±26	183±29	NS
Triglyceride (mg/dl)	159±80	130±51	NS
Fibrinogen (mg/dl)	315±42	293±51	NS
Hematocrit (%)	41.6±4.3	41.2±4.0	NS
DM duration (years)	11.2±8.2		
0-10 years	8 patients		
10-20 years	9 patients		
>20 years	4 patients		

Values are mean±SD.

BMI; body mass index, DM; diabetes mellitus, NS; not significant

2. 경두개도플러검사 값의 비교

총 53명 중 측두창의 투과도가 좋지 않아서 6명에서 양측 중뇌동맥, 4명에서 우측 중뇌동맥, 6명에서 좌측 중뇌동맥을 검사하지 못하였고 기저동맥은 모든 환자에서 검사가 가능하였다. 당뇨병을 동반한 군의 양측 중뇌동맥의 박동성 지수 및 기저동맥의 박동성 지수는 당뇨병을 동반하지 않은 군에 비하여 통계적으로 의미 있게 증가하였으나 혈류속도(Vm, Vs, Vd)는 당뇨병을 동반한 군에서 Vm, Vd가 당뇨병을 동반하지 않은 군에 비하여 약간 감소하였지만 두군 간에 의미 있는 차이를 보이지 않았다(Table 2).

3. 박동성 지수에 영향을 미치는 변수에 관한 분석

경두개도플러검사 값 중 박동성 지수에 영향을 미치는 혈액학적 변수를 알아보기 위하여 Vs 및 Vd와 박동성 지수 사이의 상관 관계를 분석한 결과 박동성 지수와 Vd 간에 통계적으로 유의한 음의 상관 관계가 있었다(Table 3). 또한 좌우 중뇌동맥의 평균 박동성 지수와 기저동맥의 박동성 지수는 상호간에 밀접한 양의 상관 관계를 보였다($r^2=0.615$)(Fig. 1). 박동성 지수와 각각의 변수와의 관계를 분석한 결과 나이, 공복 혈당, 섬유소원, 체질량지수가 중뇌동맥 및 기저동맥의 박동성 지수와 통계

Table 2. TCD measurements in subjects

TCD measurements	Patients with cerebral small artery disease		p-value
	DM (n=21)	non-DM (n=32)	
Right MCA			
Vm	54.8±13.7	60.9±15.2	NS
Vs	86.6±18.9	91.3±24.5	NS
Vd	34.1±9.8±	40.5±10.9	NS
PI	0.99±0.20	0.85±0.14	0.01
Left MCA			
Vm	59.2±15.2	61.6±16.5	NS
Vs	94.2±22.2	92.0±23.0	NS
Vd	35.8±10.6	40.7±11.5	NS
PI	1.02±0.20	0.85±0.15	0.003
BA			
Vm	42.6±10.1	43.4±14.3	NS
Vs	66.7±15.1	63.8±19.9	NS
Vd	25.6±7.1	28.4±10.6	NS
PI	0.94±0.16	0.78±0.13	<0.001

Values are mean±SD. DM; diabetes mellitus, MCA; middle cerebral artery, BA; basilar artery, Vm; mean flow velocity, Vs; peak systolic flow velocity, Vd; end diastolic flow velocity, PI; pulsatility index, NS; not significant

Table 3. Correlation coefficients between the PI and flow velocities

	r	p-value
Right MCA PI		
Vs	0.149	NS
Vd	-0.406	0.007
Left MCA PI		
Vs	-0.049	NS
Vd	-0.573	<0.001
BA PI		
Vs	0.034	NS
Vd	-0.417	0.002

MCA; middle cerebral artery, BA; basilar artery, PI; pulsatility index, Vs; peak systolic flow velocity, Vd; end diastolic flow velocity, NS; not significant

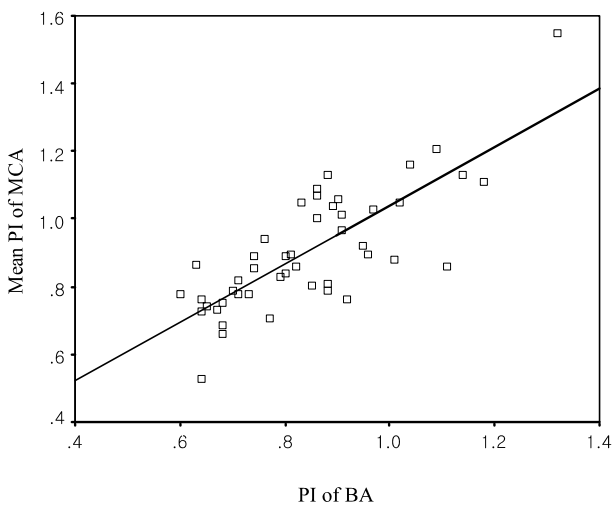


Figure 1. Relationship between the mean PI of MCA and PI of BA. There is significant close correlation between the mean PI of MCA and PI of BA. $r^2=0.615$, $P<0.001$, MCA; middle cerebral artery, BA; basilar artery, PI; pulsatility index.

적으로 유의한 상관 관계를 보였고 당뇨병 유병 기간을 당뇨가 없는 경우, 10년 미만, 10-20년, 20년 이상의 군으로 나누어 계층화한 변수값에 따라 중뇌동맥 및 기저동맥의 박동성 지수의 유의한 차이를 보였다. 상기 변수들을 가지고 다중회귀분석을 하였는데 이 때 공복 혈당은 당뇨병의 유무와 유사한 의미를 가지고 있었고 공복 혈당이 경두개도플러검사에 영향을 미친다는 보고가 없었기에 통계 분석에서 제외하였다. 다중회귀분석 결과 중뇌동맥의 경우에는 당뇨병 유병 기간이, 기저동맥의 경우에는 당뇨병의 유병 기간과 나이가 통계적으로 의미 있게 박동성 지수에 영향을 주는 변수로 밝혀졌다(Table 4).

고 찰

경두개도플러검사의 박동성 지수가 검사를 한 뇌혈관 말단 부위의 혈관 저항성을 반영한다는 사실에 기초하여 뇌혈관의 소동맥 질환을 진단하는 데 이용하려는 연구들이 진행되었다. 뇌소동맥 질환을 가진 환자를 대상으로 중심망막동맥의 도플러 검사를 한 연구에서 뇌소동맥 질환을 가진 환자군은 대조군에 비하여 중심망막동맥의 박동성 지수가 증가하고 Vm, Vd가 감소하여 중심망막동맥의 박동성 지수가 뇌소동맥 질환을 반영하는 지표가 될 수 있음을 보고하였다.¹³ 열공성 뇌경색을 포함한 뇌백질의 병변이 있는 환자군을 대상으로 경두개도플러검사를 한 연구에서는 고령, 남자, 고혈압을 동반한 경우에 중뇌동맥의 박동성 지수가 증가하는 것으로 나타났고 박동성 지수의 증가는 뇌백질 병변을 예측할 수 있는 독립적인 인자임을 보고하였다.⁸ 그러나 이 연구에서는 대상군이 뇌경색 이외의 환자를 포함하였다는 점에서 본 연구와 차이가 있고 결과에서도 당뇨병을 동반한 경우에서 없는 경우에 비하여 박동성 지수가 증가하는 하지만 통계적인 의미는 없는 것으로 보고하였는데 연구 대상군 총 55명 중에서 5%인 3명만이 당뇨병을 가지고 있었기에 당뇨병이 박동성 지수에 영향을 미치지 않는다는 통계 분석의 의

Table 4. Predictors of PI in cerebral small artery disease by multiple linear regression analysis

	Adjusted R2	Variable	B	p-value
Right MCA PI	0.327	Intercept	0.845	<0.001
		DM duration	0.106	0.004
Left MCA PI	0.393	Intercept	0.823	<0.001
		DM duration	0.121	0.001
BA PI	0.456	Intercept	0.388	0.031
		DM duration	0.09	0.002
		Age	0.007	0.028

DM; diabetes mellitus, MCA; middle cerebral artery, BA; basilar artery, PI; pulsatility index, Right MCA PI=0.845+0.106×DM duration, Left MCA PI=0.823+0.121×DM duration, BA PI=0.388+0.09×DM duration+0.007×Age

미는 적다고 생각된다. 또 다른 연구에서는 뇌경색 및 일과성 허혈증이 발생한 후 3개월이 지난 환자를 대상으로 경두개도플러검사를 하여 당뇨병을 동반한 경우와 환자의 나이가 증가함에 따라 두개 내 동맥의 박동성 지수가 증가한다는 결과를 보고하였다.¹⁴ 이 연구는 뇌혈관 상태의 평가에 대한 언급이 없이 모든 종류의 뇌경색 환자를 대상으로 하였다는 점에서 본 연구와 차이가 있으나 당뇨병과 나이가 두개 내 동맥의 박동성 지수의 증가에 영향을 미친다는 사실은 본 연구와 결과와 일치하고 있다. 상기 보고들과 이전의 다른 보고들을 종합할 때 당뇨병, 고령, 고혈압, 두개내압 항진, 혈관성 치매, 뇌소동맥 질환 등이 두개 내 동맥의 박동성 지수를 증가시키는 경우로 생각된다.^{9-12,15-17} 여기에서 두개내압 항진을 제외한 혈관성 치매와 뇌소동맥 질환은 고령, 당뇨병, 고혈압 등과 밀접한 관계가 있는 것으로 알려져 있다. 따라서 고령, 당뇨병, 고혈압 등이 박동성 지수에 영향을 미치는 중요한 인자로 생각할 수 있다. 본 연구에서는 급성기 열공성 뇌경색을 가진 환자에서 당뇨병 및 고령이 박동성 지수의 증가에 영향을 미치는 중요한 인자로 밝혀졌다. 박동성 지수와 고혈압과의 관계에 대해서는 만성 고혈압 환자에서 혈류속도가 감소하고 박동성 지수가 증가한다고 보고되었으며 다른 보고에서는 만성 고혈압과 열공성 뇌경색을 동반한 환자에서 박동성 지수는 정상 성인에 비하여 차이가 없으나 초기 고혈압을 가진 젊은 성인에 비해서는 증가되었다고 하였다.^{16,18} 그러나 후자의 연구에서는 만성 고혈압 환자의 나이가 다른 군에 비하여 훨씬 많았기 때문에 박동성 지수에 추가적인 영향을 주었을 가능성이 크다고 볼 수 있다. 본 연구에서는 대상 환자수가 적어서 통계적인 의미는 없지만 고혈압만을 가진 환자군은 당뇨병 및 고혈압이 없는 환자군과 비슷한 정도의 박동성 지수를 보였고 당뇨병 환자군에서는 고혈압의 유무에 따른 박동성 지수의 차이가 없이 증가된 경향을 보여서 고혈압은 당뇨병에 비하여 박동성 지수에 대한 영향이 적은 것으로 추정된다. 그러나 여기에 대해서는 충분한 수의 환자를 대상으로 추가적인 조사가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구에서 혈류속도와 박동성 지수와의 상관 관계를 조사한 결과 박동성 지수의 증가는 Vs에 영향을 받지 않고 Vd의 감소에 따라 영향을 받는 결과를 보였는데 이러한 Vd의 감소는 당뇨병 환자에서의 말초혈관 저항의 증가를 반영하는 것으로 생각된다. 또한 중뇌동맥과 기저동맥의 박동성 지수가 밀접한 상관 관계를 보인다는 사실은 박동성 지수에 영향을 미치는 말단 부위의 혈관의 변화가 경동맥계와 후궁기저동맥계에 전체에 걸쳐서 발생한다는 것을 의미하기 때문에 임상적으로는 측두창이 나쁜 환자에서 기저동맥만의 검사를 통하여 전체 두개 내 동맥의 상태를 추정할 수 있다는 가능성을 제시하여 준다고 할 것이다.

본 연구는 몇 가지 제한점을 가지고 있는데 첫째, 뇌경색을 가진 환자만을 대상으로 진행되었기 때문에 뇌경색을 가지지 않은 환자와의 비교가 없으므로 박동성 지수의 증가 자체가 열공성 뇌경색의 위험도를 반영하는지에 대해 직접적인 증거가 안 된다는 사실이다. 향후 뇌경색을 가지지 않은 당뇨병 환자와 정상군을 포함한 네 군간의 비교가 이루어진다면 박동성 지수의 임상적인 의미를 보다 정확히 밝히는 데 도움이 될 것으로 생각된다. 이와 함께 당뇨병에서 소동맥의 변화를 유발하여 박동성 지수를 증가하는 기전에 대한 기초적인 연구도 진행되어야 할 것으로 생각된다. 여기에는 아마도 인슐린 저항성이나 고인슐린혈증 등이 가능한 원인들로 추정되고 있다.¹⁹ 둘째, 환자 대상군의 선정에 있어서 급성 열공성 뇌경색만을 포함하였고 뇌경색이 없이 뇌백질 병변만을 가진 환자는 포함하지 않았기 때문에 뇌백질 병변을 분석 대상에서 제외하였지만 뇌백질 병변의 유무도 박동성 지수에 영향을 줄 수 있는 가능성을 고려하지 못한 점이다. 셋째, 열공성 뇌경색에서는 급성기 혈류학적 변화가 적을 것으로 생각하여 급성기 환자만을 포함하였지만 추적 검사를 통해서 만성기 혈류학적인 특징과 차이가 없다는 것을 보이지 못한 점이다. 본 연구를 통하여 당뇨병은 뇌경색을 동반하지 않은 경우에서와 마찬가지로 열공성 뇌경색을 가진 환자에서 경두개도플러검사의 박동성 지수를 증가시키는 요인이며 여기에는 당뇨병의 유병 기간이 특히 중요한 역할을 하는 것을 알 수 있다. 향후 추가적인 연구가 필요하겠지만 경두개도플러검사를 통한 두개 내 동맥의 박동성 지수의 증가에 대한 평가는 두개강 내 혈관의 미세혈관병증을 반영하는 지표로 이용될 수 있을 것으로 생각된다.

REFERNECES

1. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* 1979;241:2035-2038.
2. Karapanayiotides T, Piechowski-Jozwiak B, van Melle G, Bogousslavsky J, Devuyst G. Stroke patterns, etiology, and prognosis in patients with diabetes mellitus. *Neurology* 2004; 62:1558-1562.
3. Megherbi SE, Milan C, Minier D, Couvreur G, Osseby GV, Tilling K, et al. Association between diabetes and stroke subtype on survival and functional outcome 3 months after stroke: data from the European BIOMED Stroke Project. *Stroke* 2003;34:688-694.
4. Schulz UG, Rothwell PM. Differences in vascular risk factors between etiological subtypes of ischemic stroke: importance of population-based studies. *Stroke* 2003;34:2050-2059.
5. Arboix A, Morcillo C, Garcia-Eroles L, Oliveres M, Massons J, Targa C. Different vascular risk factor profiles in ischemic stroke subtypes: a study from the "Sagrado Cor Hospital of Barcelona

- Stroke Registry". *Acta Neurol Scand* 2000;102:264-270.
6. Tanizaki Y, Kiyohara Y, Kato I, Iwamoto H, Nakayama K, Shinohara N, et al. Incidence and risk factors for subtypes of cerebral infarction in a general population: the Hisayama study. *Stroke* 2000;31:2616-2622.
 7. Longstreth WT Jr, Bernick C, Manolio TA, Bryan N, Jungreis CA, Price TR. Lacunar infarcts defined by magnetic resonance imaging of 3660 elderly people: the Cardiovascular Health Study. *Arch Neurol* 1998;55:1217-1225.
 8. Kidwell CS, El-Saden S, Livshits Z, Martin NA, Glenn TC, Saver JL. Transcranial Doppler pulsatility indices as a measure of diffuse small-vessel disease. *J Neuroimaging* 2001;11:229-235.
 9. Bellner J, Romner B, Reinstrup P, Kristiansson KA, Ryding E, Brandt L. Transcranial Doppler sonography pulsatility index (PI) reflects intracranial pressure (ICP). *Surg Neurol* 2004;62:45-51.
 10. Hassler W, Steinmetz H, Gawlowski J. Transcranial Doppler ultrasonography in raised intracranial pressure and in intracranial circulatory arrest. *J Neurosurg* 1988;68:745-751.
 11. Lee KY, Sohn YH, Baik JS, Kim GW, Kim JS. Arterial pulsatility as an index of cerebral microangiopathy in diabetes. *Stroke* 2000;31:1111-1115.
 12. Lippera S, Gregorio F, Ceravolo MG, Lagalla G, Provinciali L. Diabetic retinopathy and cerebral hemodynamic impairment in type II diabetes. *Eur J Ophthalmol* 1997;7:156-162.
 13. Hiroki M, Miyashita K, Yoshida H, Hirai S, Fukuyama H. Central retinal artery Doppler flow parameters reflect the severity of cerebral small-vessel disease. *Stroke* 2003;34:92-94.
 14. Tkac I, Troscak M, Javorsky M, Petrik R, Tomcova M. Increased intracranial arterial resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. *Wien Klin Wochenschr* 2001;113:870-873.
 15. Kim GW, Sohn YH, Lee SM, Lee JH, Kim DS, Kim JY, et al. The reference values and influencing factors of TCD measurements in 200 normal Korean adults. *J Korean Neurol Assoc* 1995;13:815-824.
 16. Cho SJ, Sohn YH, Kim GW, Kim JS. Blood flow velocity changes in the middle cerebral artery as an index of the chronicity of hypertension. *J Neurol Sci* 1997;150:77-80.
 17. Foerstl H, Biedert S, Hewer W. Multiinfarct and Alzheimer-type dementia investigated by transcranial Doppler sonography. *Biol Psychiatry* 1989;26:590-594.
 18. Sugimori H, Ibayashi S, Irie K, Ooboshi H, Nagao T, Fujii K, et al. Cerebral hemodynamics in hypertensive patients compared with normotensive volunteers. A transcranial Doppler study. *Stroke* 1994;25:1384-1389.
 19. Zunker P, Schick A, Buschmann HC, Georgiadis D, Nabavi DG, Edelmann M, et al. Hyperinsulinism and cerebral microangiopathy. *Stroke* 1996;27:219-223.