

Егоров И.В.

ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Неврологические проявления кальцинированного аортального стеноза

Сенильный аортальный стеноз (АС), несмотря на его всестороннюю изученность, остается заболеванием, которое нередко недооценивается российскими клиницистами. Между тем его проявления могут не только ухудшать качество жизни пациентов, но и служить неблагоприятными прогностическими признаками. К наиболее частым следствиям этого заболевания относятся сердечная недостаточность и тяжелые аритмические состояния. Однако возможны и более редкие, но не менее опасные осложнения: кишечные кровотечения, связанные с общими дисэмбриогенетическими предпосылками, инфаркты различных органов, в основе которых лежит спонтанная кальциевая эмболия, и эпизоды потери сознания. Последние оказываются проявлениями кардиocereбрального синдрома. В рамках этого синдрома, кроме синкопе, возможно развитие эмболического инсульта. Имеются данные о том, что после появления синкопальных состояний средняя продолжительность жизни составляет 3 года. В мировой практике разрабатываются подходы к профилактике внутрисердечного кальциноза, основанной на бурном развитии новых патогенетических представлений об этом заболевании. В частности, стало понятно, что кальциноз клапанов сердца является внескелетным окостенением створок, а не банальным пропитыванием солями кальция, т. е. речь идет об обратной стороне остеопороза. На этом строится новая концепция лекарственного предупреждения как кальциноза, так и обусловленного им порока сердца. Но в России взгляд на сенильный АС остается более чем консервативным. В статье приведен клинический случай редкого осложнения в виде кальциевой церебральной эмболии и обсуждается природа таких неврологических симптомов заболевания, как головокружения и синкопальные состояния.

Ключевые слова: сенильный аортальный стеноз; кальциевая эмболия; синкопальные состояния.

Контакты: Илья Вадимович Егоров; ilegor@mail.ru

Для ссылки: Егоров ИВ. Неврологические проявления кальцинированного аортального стеноза. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;(4):72–75.

Neurological manifestations of calcific aortic stenosis

Egorov I.V.

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia
6, Miklukho-Maklai St., Moscow 117198

Despite being thoroughly studied, senile aortic stenosis (AS) remains a disease that is frequently underestimated by Russian clinicians. Meanwhile, its manifestations can not only deteriorate quality of life in patients, but can also be poor prognostic signs. The most common sequels of this disease include heart failure and severe arrhythmias. However, there may be also rare, but no less dangerous complications: enteric bleeding associated with common dysembryogenetic backgrounds, infarctions of various organs, the basis for which is spontaneous calcium embolism, and consciousness loss episodes. The latter are manifestations of cardiocerebral syndrome. Apart from syncope, embolic stroke may develop within this syndrome. There is evidence that after syncope occurs, life expectancy averages 3 years. Global practice is elaborating approaches to the intracardiac calcification prevention based on the rapid development of new pathogenetic ideas on this disease. In particular, it is clear that valvular calcification is extraskeletal leaflet ossification rather than commonplace impregnation with calcium salts, i.e. the case in point is the reverse of osteoporosis. This is the basis for a new concept of drug prevention of both calcification and the latter-induced heart disease. But the view of senile AS remains more than conservative in Russia. The paper describes a clinical case of a rare complication as cerebral calcium embolism and discusses the nature of neurological symptoms of the disease, such as vertigo and syncope.

Key words: senile aortic stenosis; calcium embolism; syncope.

Contact: Ilya Vadimovich Egorov; ilegor@mail.ru

For reference: Egorov IV. Neurological manifestations of calcific aortic stenosis. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2014;(4):72–75.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-4-72-75>

В 2008 г., не дожив пяти лет до своего столетнего юбилея, умер один из пионеров американской офтальмологии Роберт Холленхорст, еще при жизни признанный классиком. Профессиональный талант ученого проявился во многих направлениях его специальности, но в мире он извест-

тен, прежде всего, благодаря открытию, сделанному в 1961 г. Сегодня даже трудно представить, что однажды сделал этот необыкновенный врач в процессе консультации пациента с внезапной потерей зрения на один глаз. Осматривая сетчатку, он обнаружил нечто необычное, после чего... снял с шеи

стетоскоп и начал слушать грудную клетку больного. Казалось бы, что здесь такого? Напоминаю: это был врач-офтальмолог! Часто ли сегодняшние окулисты вставляют в уши этот «дикий прибор»? Думаю, что никогда. А в те годы для офтальмолога Холленхорста это не было чем-то из ряда вон выходящим. И он услышал... Впрочем, давайте сохраним интригу еще на некоторое время.

Пациентка 3., 76 лет, поступила с реанимационное отделение 26 марта 2011 г. Доставлена в приемный покой бригадой скорой медицинской помощи с направлятельным диагнозом «острое нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому типу в правом полушарии». Клинически на передний план выходила картина левостороннего гемипареза. Из анамнеза было известно, что пациентка в течение 30 лет страдала артериальной гипертензией (АГ) с максимальными подъемами давления до 190–200/90–100 мм рт. ст., но в последние годы уровень давления стал стабильно нормальным (130/70 мм рт. ст.), что позволило значительно сократить количество использовавшихся ранее препаратов. Пациентка продолжала принимать лишь индапамид. Вместе с тем именно в эти годы стали часто возникать приступы загрудинного стеснения даже при небольшой нагрузке, что послужило основанием для постановки диагноза стенокардии напряжения III функционального класса. Пациентка принимала бисопролол в небольшой дозе и аспирин.

Около 12.00 26 марта дома внезапно произошла потеря сознания с кратковременным эпизодом судорожных подергиваний. Пришла в сознание до приезда бригады скорой медицинской помощи, но уже с клинической картиной левостороннего гемипареза.

В реанимации была осмотрена неврологом, который, учитывая длительный анамнез АГ и внезапность возникшего повреждения, также предположил геморрагический инсульт в правом полушарии. Реаниматолог, осматривая пациентку, обратил внимание на систолический шум над аортальными точками, но это не нашло отражения в клиническом диагнозе.

При проведении на следующий день рентгеновской компьютерной томографии данных, подтверждающих версию о кровоизлиянии в мозг, получено не было. В бассейне правой средней мозговой артерии выявлены признаки ишемического инфаркта.

Между тем происхождение возможной эмболии правой средней мозговой артерии оставалось неуточненным, в результате чего пациентка была проконсультирована нами. При уточнении анамнеза выяснилось, что около 3 лет отмечается головокружение при физической нагрузке, а также дважды возникали обмороки (в первый раз — на фоне приема нитроглицерина, второй — при нагрузке). Тщательная аускультация сердца выявила следующее: на фоне тахикардии (до 90–105 уд. в 1 мин) I тон над верхушкой ослаблен, II тон резко ослаблен над аортальными точками; над всеми точками выслушивался грубый пансистолический шум, принимающий скребущий характер над аортальными точками и проводящийся в подмышечную область и на сосуды шеи. Перкуторно выявлялось расширение границ сердца и вправо, и влево, а пальпаторно — систолическое дрожание грудины. Диагноз, принимая во внимание отсутствие ревматического анамнеза, классическое нивелирование АГ на фоне головокружения, синкопе и учащения ангинозных приступов, не представлял никаких сложностей. У пациентки имел место тяжелый кальцинированный аортальный стеноз, который и стал ис-

точником спонтанной кальциевой эмболии. При эхокардиографии (ЭхоКГ), последовавшей днем позже, диагноз сенильного порока был подтвержден: пиковый градиент давления на аортальном клапане составлял 134 мм рт. ст.

После перевода в неврологическое отделение пациентке продолжили терапию, в которой нами к аспирину и цитиколину были добавлены триметазидин и ивабрадин, что позволило практически полностью купировать приступы стенокардии. Реабилитация проходила успешно, явления гемипареза в течение 3 нед существенно уменьшились, и пациентка была выписана из стационара в удовлетворительном состоянии.

Обсуждение данного клинического случая хотелось бы начать с грустной констатации: сенильный аортальный стеноз (АС), описанный в 1904 г. Иоганном Менкебергом [1], почти всегда оказывается проигнорированным. Даже при наличии очевидных физикальных признаков порока его запросто могут никак не отметить в диагнозе. А уж о том, чтобы поставить его в качестве ведущего заболевания, и речи быть не может. При этом у пациентки 3. развитие и проявления заболевания были настолько хрестоматийными [2], что становится стыдно за терапевта поликлиники, а потом и за реаниматолога, которые не удосужились проанализировать результаты осмотра и связать их с «нормализацией» артериального давления. Это привело к целому ряду ошибок в ведении больной: от не проведенной вовремя ЭхоКГ и назначения нитратов (которые противопоказаны при аортальном стенозе [3]) до отсутствия своевременной консультации кардиохирурга и рациональных лекарственных рекомендаций [4].

Клиническая картина АС изучена великолепно. В настоящем разборе мы хотели бы коснуться непосредственно кардиocereбрального синдрома в рамках этой патологии.

Нередкой жалобой больных являются головокружения и обмороки. По большому счету, первое можно рассматривать в качестве предстadium второго. Считается, что синдром, характеризующийся синкопальными состояниями после нагрузки, настолько типичен, что уже сам по себе должен вызвать подозрение на наличие стеноза устья аорты [5]. Традиционным объяснением считается следующее: в работающих мышцах в ответ на накопление недоокисленных метаболитов происходит вазодилатация, приводящая к снижению общего периферического сопротивления и артериального давления и требующая адекватного повышения минутного объема сердца, что в условиях фиксированного при тяжелом АС сердечного выброса невозможно; развивающаяся системная гипотензия вызывает обморок (синкопе). Такова классическая схема. И все же патогенетические предпосылки синкопе не всегда объяснимы. Например, в первой половине XX в. считали важнейшим повышением рефлекторной гиперреактивности каротидного синуса [6], но сейчас отношение к этому фактору более спокойное. Сочетающаяся с активацией каротидного синуса внезапная брадикардия считается более вероятным предрасполагающим условием [7].

Наряду с описанным обструктивным, многие исследователи отдают предпочтение аритмическому варианту. L.S. Schwartz и соавт. [8] зафиксировали у своих пациентов различные виды нарушения ритма и проводимости, послужившие причиной обмороков. По их мнению, достаточно 20–40 с желудочковой тахикардии, трепетания или фибрилляции желудочков, полной преходящей атрио-

вентрикулярной блокады или асистолии, чтобы развился обморок, а при продолжении аритмии — и внезапная смерть. Пояснения дают M.D. Flamm и соавт. [9], считающие синкопе при аритмии на фоне АС следствием быстро развившейся системной гипотензии в результате острой сердечной недостаточности и резкого снижения сердечного выброса при отсутствии адекватного повышения сосудистого сопротивления.

Наконец, А.М. Johnson [10] объяснял синкопе и внезапную смерть активацией левожелудочковых барорецепторов. Значительное повышение миокардиального тонуса через стимуляцию барорецепторного аппарата самого сердца приводит к артериальной и венозной вазодилатации, а при повышенной функциональной активности миокарда (например, при нагрузке) — и к обмороку. К тем же выводам пришли А.М. Richards и соавт., добавив к патогенетическому влиянию высокой барорецепторной активности левого желудочка при АС брадикардию и снижение давления в легочном стволе [11, 12].

Конечно, у пожилых больных может быть достаточно других причин: ортостатические состояния, вертебробазилярная недостаточность и др. Нужно также иметь в виду синдром каротидного синуса, когда потеря сознания возникает при прикосновении к шее, повороте головы, сдавлении шеи тугим воротником. Но синкопе как симптом АС — весьма грозный прогностический признак: после его появления средняя продолжительность жизни составляет около 3 лет [5].

Как было сказано выше, эквивалентом синкопальных состояний у стариков может служить головокружение, дифференциальный диагноз которого опять же затруднителен: причинами могут быть церебральный атеросклероз, колебания уровня гликемии и артериального давления (как в ту, так и в другую сторону), сердечная и дыхательная недостаточность и т. д.

Но представленная нами история болезни любопытна, конечно, по другой причине. В отечественной литературе, насколько нам известно, не было описано ни одного случая такого редкого неврологического проявления сенильного АС, как спонтанная кальциевая эмболия в сосуды церебрального бассейна. Этим разбором мы продолжаем список казуистических осложнений данной болезни, начатый в 2001 г. [13].

Как известно, на поверхности кальцинатов могут формироваться тромбы. Но, с другой стороны, откалывающиеся кальциевые депозиты могут сами по себе стать причиной ишемических инфарктов в разных органах. Первый случай кальциевой эмболии коронарной артерии был описан в 1950 г. V. Moragues и соавт. [14], которые в качестве единственного источника в этом случае предположили имевшийся петрифицированный АС. Затем появилось еще несколько сообщений о посмертном обнаружении подобного сочетания, хотя в них и высказывались сомнения в наличии связи между менкеберговским стенозом и инфарктом миокарда [15].

И именно теперь пришла пора нам вернуться к открытию Роберта Холленхорста, сделавшего первую попытку прижизненной диагностики кальциевой эмболии. При осмотре глазного дна у пациента, внезапно потерявшего зрение на один глаз, он обнаружил «неправильной формы белесые тельца». Послушав сердце больного, доктор вы-

явил признаки выраженного АС и направил пациента на единственное в те годы исследование, позволявшее верифицировать диагноз, — рентгенографию сердца. Сомнений не осталось: на фоне сердечной тени в проекции аортального клапана рентгенолог описал крупный петрификат. Затем еще у двух пациентов с внезапным выпадением полей зрения на фоне аускультативной и рентгенологической картины АС доктор Холленхорст обнаружил аналогичные изменения в сосудах сетчатки. Он предположил, что источником эмболов являются кальцинированные створки аортального клапана [16]. При этом он, разумеется, отдавал себе отчет в теоретичности своего предположения и недоказуемости кальциевой природы этих «телец». Но с того времени такого рода осложнение АС стали неизменно называть «холленхорстовской эмболией».

К тому же в дальнейшем описания таких случаев стали встречаться чаще. Так, 37 случаев морфологически подтвержденной спонтанной эмболии кальциевыми массами нашли K.E. Holley и соавт. [17] у 31 из 165 больных с петрифицированным стенозом устья аорты. 28 из их числа имели эмболы в крупных (n=10) и мелких (n=18) коронарных артериях (причем у трех человек из каждой группы имелись и признаки старого инфаркта), другие 9 человек — в артериях почек (n=7), мозга (n=1) и глаз (n=1). Мнение о том, что инфаркт миокарда у больных с менкеберговским пороком чаще всего оказывается следствием спонтанной кальциевой эмболии, а не первичной ишемии миокарда, высказывают A.J. Mansur и соавт. [18], верифицировавшие эмбол при помощи коронарной ангиографии.

G. Rancurel и соавт. [19], а затем V. Shanmugam и соавт. [20] обсуждают в качестве возможной причины идиопатической эмболии в церебральные артерии у таких больных механическое воздействие, травму. В качестве редкого осложнения сенильного кальцинированного стеноза M.L. Rodriguez Suarez и соавт. [21], а затем C.D. Reimers и соавт. [22] описывают эмболию кальциевыми массами в артерии сетчатки.

Мы наблюдали пациентку с кальцинированным АС, которая за полгода до первого осмотра лечилась в офтальмологической клинике по поводу внезапно развившейся слепоты на правый глаз. Окулистами она была признана инкурабельной, и с диагнозом «острый тромбоз центральной артерии сетчатки справа» больная была выписана. Разумеется, мы не можем утверждать, но не исключено, что эта пациентка может служить иллюстрацией именно к рассказу о кальциевой эмболии.

Чаще эмболия оказывается результатом оперативного вмешательства или внутрисердечных манипуляций. T.A. Folliguet и соавт. [23] описывают пациента, у которого в процессе проведения протезирования аортального клапана развился инфаркт миокарда в связи с кальциевой закупоркой левой коронарной артерии. M.H. Yacoub и соавт. [24] сообщают о следующем клиническом наблюдении: у мужчины 61 года, поступившего со стенокардией и частыми обморочными состояниями, выявили кальцинированный АС; во время проведения катетеризации сердца у пациента возникла резкая боль в левой голени. Исследование было срочно прекращено, так как на a. dorsalis pedis sin. перестала определяться пульсация. Через час из бедренной артерии удалили крупный кальциевый эмбол. A. Kapila и R. Hart [25] приводят описание больного с

множественными ишемическими церебральными инфарктами, возникшими непосредственно после ретроградной катетеризации сердца; кальциевый характер эмболов был доказан при проведении компьютерной томографии. Н. Kaul и соавт. [26] сообщают о большом эмболе, отвалившемся от кальцинированного аортального клапана в момент протезирования и закупорившем левую плечевую артерию; в связи с этим авторы предлагают в предоперационном периоде проводить у больных с сенильным АС антикоагулянтную терапию.

За рубежом в последние годы описания церебральных «холленхорстовских» эмболий стали появляться чаще [27–29]. Мы надеемся, что разобранный сегодня случай окажется полезным российским клиницистам, а сам сенильный АС, наконец, «уважать себя заставит» как неврологов, так и терапевтов.

ЛИТЕРАТУРА

- Егоров ИВ. Сенильный аортальный стеноз: современное состояние проблемы (к 110-летию публикации И.Г. Менкеберга). *Consilium Medicum*. 2014;16(1):17–23. [Egorov IV. Senile aortal stenosis: a current state of a problem (to the 110 anniversary of the publication I.G. Menkeberg). *Consilium Medicum*. 2014;16(1):17–23. (In Russ.)]
- Егоров ИВ. Сенильный аортальный стеноз — век изучения (к 100-летию публикации И. Менкеберга). *Клиническая медицина*. 2004;82(12):69–73. [Egorov IV. Senile aortic stenosis: the century of studies. *Klinicheskaya meditsina*. 2004;82(12):69–73. (In Russ.)]
- Егоров ИВ. Стеноз устья аорты: особенности антиангинального лечения. *Consilium Medicum*. 2009;11(1):88–93. [Egorov IV. Stenosis of the mouth of an aorta: features of antianginal treatment. *Consilium Medicum*. 2009;11(1):88–93. (In Russ.)]
- Егоров ИВ. Лечение больных с сенильным аортальным стенозом. *Consilium Medicum*. 2011;13(10):108–14. [Egorov IV. Treatment of patients with a senile aortal stenosis. *Consilium Medicum*. 2011;13(10):108–14. (In Russ.)]
- Nishizaki Y, Daimon M, Miyazaki S, et al. Clinical factors associated with classical symptoms of aortic valve stenosis. *J Heart Valve Dis*. 2013;22:287–94.
- Marvin HM, Sullivan AG. Clinical observations upon syncope and sudden death in relation to aortic stenosis. *Am Heart J*. 1935;10:705–35. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-8703\(35\)90343-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-8703(35)90343-X).
- Richards AM, Nicholls MG, Ikram H, et al. Syncope in aortic valvular stenosis. *Lancet*. 1984;17:1113–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/clc.4960190322>.
- Schwartz LS, Goldfisher J, Sprague GI, et al. Syncope and sudden death in aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 1969;23(5):647–58. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149\(69\)90025-3](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149(69)90025-3).
- Flamm MD, Braniff BA, Kimball R, et al. Mechanisms of effort syncope in aortic stenosis. *Circulation*. 1967;36:109–10.
- Johnson AM. Aortic stenosis, sudden death and the left ventricular baroreceptors. *Brit Heart J*. 1971;33:1–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/hrt.33.1.1>.
- Hoagland PM, Cook EF, Flatley M, et al. Case-control analysis of risk factors for presence of aortic stenosis in adults (age 50 years or older). *Am J Cardiol*. 1985;55:744–7. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149\(85\)90149-3](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149(85)90149-3).
- Ikram H, Richards AM, Hamilton EJ, et al. Continuous recording of pulmonary artery pressure in unrestricted man. *Brit Heart J*. 1984;51:421–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/hrt.51.4.421>.
- Егоров ИВ, Шостак НА, Гудков АВ и др. Случай развития гемолитической анемии на фоне сенильного кальцинированного аортального стеноза. *Клиническая медицина*. 2001;79(4):22–3. [Egorov IV, Shostak NA, Gudkov AV, et al. Case of development of haemolytic anemia against senile calcinated aortal stenosis. *Klinicheskaya meditsina*. 2001;79(4):22–3. (In Russ.)]
- Moragues V, Bawell MB, Shrader EL. Coronary embolism: review of the literature and report of a unique case. *Circulation*. 1950;2:434–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.2.3.434>.
- Wenger NK, Bauer S. Coronary embolism: review of the literature and presentation of fifteen cases. *Am J Med*. 1958;25:549–58. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(58\)90044-5](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(58)90044-5).
- Hollenhorst RW. Significance of bright plaques in the retinal arterioles. *JAMA*. 1961;178:23–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1961.03040400025005>.
- Holley KE, Bahn RC, McGoon DC, et al. Spontaneous calcific embolization associated with calcific aortic stenosis. *Circulation*. 1963;27:197–202. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.27.2.197>.
- Mansur AJ, de Miranda RC, Grinberg M, et al. Calcific aortic stenosis presenting as acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Surg*. 1990;31(3):310–2.
- Rancurel G, Marelle L, Vincent D, et al. Spontaneous calcific cerebral embolus from a calcific aortic stenosis in a middle cerebral artery infarct. *Stroke*. 1989;20(5):691–3. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.20.5.691>.
- Shanmugam V, Chhablani R, Gorelick PB. Spontaneous calcific cerebral embolus. *Neurology*. 1997;48:538–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.48.2.538>.
- Rodriguez Suarez ML, Trabanco IM, Moris C. Spontaneous calcific embolization in calcified aortic valve stenosis. A case report. *Rev Esp Cardiol*. 1992;45:357–9.
- Reimers CD, Williams RJ, Berger M, et al. Retinal artery embolization: a rare presentation of calcific aortic stenosis. *Clin Cardiol*. 1996;19(3):253–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/clc.4960190322>.
- Folliguet TA, Malergue MC, Temkine J, et al. Calcified embolus of the left coronary ostia after aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg*. 1997;63:1162–3. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975\(97\)00192-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975(97)00192-6).
- Yacoub MH, Lise M, Balcon R. Total occlusion of the left femoral artery by a calcium embolus from a heavily calcified aortic valve. *Am J Cardiol*. 1970;25:359. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149\(70\)80016-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149(70)80016-9).
- Kapila A, Hart R. Calcific cerebral emboli and aortic stenosis: detection of computed tomography. *Stroke*. 1986;17(4):619–21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.17.4.619>.
- Kaul H, Gutzwiller JP, Schneider K, et al. Aortic valve stenosis as a cause of major systemic embolism — a case report. *Angiology*. 1998;49(3):231–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/000331979804900310>.
- Chandran V, Pai A, Rao S. Calcified embolism: a rare cause of cerebral infarction. *BMJ Case Rep*. 2013;13:117–21.
- Kavanagh EC, Fenton DM, Heran MK, et al. Calcified cerebral emboli. *Am J Neuroradiol*. 2006;27:1996–9.
- Walker BS, Shah LM, Osborn AG. Calcified cerebral emboli, a «Do Not Miss» imaging diagnosis: 22 new cases and review of the literature. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014 Aug;35(8):1515–9. DOI: 10.3174/ajnr.A3892.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.