

Υπέρταση, υπόταση και άνοια: Παθοφυσιολογία και θεραπευτικές δυνατότητες

Χ. Λυδάκης¹
Ειρ. Κούμπα²

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο κλινικός διαχωρισμός της αγγειακής άνοιας από την ν. Alzheimer είναι συχνά δυσχερής. Η διατήρηση σταθερής εγκεφαλικής αιματικής ροής επιτυγχάνεται με την ύπαρξη ομοιοστατικών μηχανισμών που είναι η λειτουργική υπεραϊμία, το μυογενές αντανακλαστικό και η ενδοθηλιακή ρύθμιση. Η επίδραση της μεγάλης ηλικίας στα εγκεφαλικά αγγεία συνίσταται σε μείωση της ροής πλάσματος ηρεμίας και δυσλειτουργία των ομοιοστατικών μηχανισμών. Η υπέρταση προκαλεί επιπρόσθετες δομικές αλλαγές (λιπουαλίνωση, αναδιαμόρφωση (remodeling), υπερτροφία και μειωμένη ελαστικότητα). Η κύρια παθολογοανατομική βλάβη στη ν. Alzheimer χαρακτηρίζεται από εναπόθεση αμυλοειδούς β και συσσωρεύσεων νευροϊνιδίων (neurofibrillary tangles). Σε ασθενείς με ν. Alzheimer ανευρίσκονται συχνότατα βλάβες λευκής ουσίας παραπλήσιες με αυτές ασθενών με αγγειακή άνοια και αντιστρόφως σε ασθενείς με μακροχρόνια υπέρταση συναντώνται με αυξημένη συχνότητα αμυλοειδικές πλάκες, συσσωρεύσεις νευροϊνιδίων και εγκεφαλική ατροφία. Η υπέρταση μπορεί να δρα αιτιολογικά στην ανάπτυξη ν. Alzheimer. Σε προχωρημένη ν. Alzheimer στη συνέχεια οι παθολογοανατομικές βλάβες οδηγούν στη μείωση της αρτηριακής πίεσης. Η υπόταση επιτείνει την υποξία και παραγωγή β αμυλοειδούς επιδεινώνοντας τη γνωστική έκπτωση. Η μειωμένη ανοχή είναι πιο έκδηλη σε βαθιές υποφλοιώδεις περιοχές στις ζώνες μετάπτωσης αιμάτωσης μεταξύ αγγειακών δικτύων διατηρηνοσών – αρτηριών βασικών γαγγλίων). Η μακροχρόνια θεραπεία της υπέρτασης φαίνεται να ωφελεί στην πρόληψη ή και μείωση του βαθμού έκπτωσης των γνωστικών λειτουργιών. Η θεραπευτική προσέγγιση της υπέρτασης στους ηλικιωμένους συνιστάται να γίνεται προσεκτικά με κύριο στόχο την αποφυγή ή επιδείνωση υποτασικών επεισοδίων.

Η ρήση του φιλοσόφου Descartes (1596-1650) “Cogito Ergo Sum” («σκέφτομαι, άρα υπάρχω») σηματοδοτεί την ανάδειξη της νόησης ως κεντρική σημειολογική ιδιότητα του ανεξάρτητου και αυθύπαρκτου ατόμου στη Δυτική σκέψη μετά την Αναγέννηση. Στα τέλη 19^{ου} αιώνα με τις εργασίες των Biswanger και Alzheimer έγινε δυνατή η συσχέτιση της γνωστικής δυσλειτουργίας με παθολογοανατομικά ευρήματα αγγειακής άνοιας (πολλαπλά έμφρακτα απότοκα χρόνιας ισχαιμίας). Μετά από 50 έτη αναγνωρίστηκαν οι αμυλοειδικές πλάκες των βλαβών της νόσου Alzheimer¹.

Σήμερα, η μακροβιότητα του πληθυσμού έχει αναδείξει την άνοια ως ένα από τα σημαντικότερα ιατρικά προβλήματα στους ηλικιωμένους. Στον αναπτυσσόμενο κόσμο η συχνότητα της άνοιας (αγγειακή και Alzheimer) δεκαπλασιάζεται από το 5% στην ηλι-

¹ Α', Β' Παθολογική κλινική και Αντιυπερτασικό Ιατρείο Βενιζελείου Νοσοκομείου Ηρακλείου

² Αντιυπερτασικό Ιατρείο Βενιζελείου Νοσοκομείου Ηρακλείου

κία των 65 ετών, στο 50% στην ηλικία των 95 ετών². Ο κλινικός διαχωρισμός της αγγειακής από την ν. Alzheimer είναι συχνά δυσχερής (έως και 50% των περιπτώσεων υπάρχουν μικτά στοιχεία από αμφότερες τις κλινικές οντότητες)³. Η υπέρταση, η οποία είναι η πλέον συχνή πάθηση σε αυτές τις ηλικιακές ομάδες, αποτελεί το αίτιο αγγειακής δυσλειτουργίας με συνέπεια διαταραχή ομοιοστατικών αρδευτικών μηχανισμών, εγκεφαλική ισχαιμία και τελικά παθολογοανατομικών βλαβών αγγειακής άνοιας (AA) αλλά και ν. Alzheimer. Τόσο η αύξηση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης από τη μεσήλικη ζωή, όσο και η υπερβολική μείωσή της στους ηλικιωμένους αποτελούν προδιαθεσικούς παράγοντες για την εμφάνιση ή επιδείνωση άνοιας. Στην παρούσα ανασκόπηση θα συζητηθούν οι παθοφυσιολογικοί ρόλοι της υπέρτασης και υπότασης στην πρόκληση γνωσιακών διαταραχών (αγγειακή άνοια και Alzheimer) και θα γίνει αναφορά στις θεραπευτικές πρακτικές που προκύπτουν από τις πρόσφατες μελέτες.

Φυσιολογία εγκεφαλικής κυκλοφορίας – επίδραση της ηλικίας και της υπέρτασης στα εγκεφαλικά αγγεία

Οι εγκεφαλικές αρτηρίες ξεκινούν από τον κύκλο του Willis στη βάση του κρανίου και διακλαδίζονται σε μικρότερες αρτηρίες στην επιφάνεια του φλοιού (rial arteries). Από αυτές ξεκινούν οι διαπιτρώσες αρτηρίες, οι οποίες κατεβαίνουν βαθιά μέσα στην εγκεφαλική ουσία και δίνουν γένεση στα αρτηριόλια και τα τριχοειδή. Το εξωπαρεγχυματικό τμήμα του αγγειακού δένδρου είναι υπεύθυνο για το 2/3 της συνολικής εγκεφαλικής αγγειακής αντίστασης⁴. Η διατήρηση σταθερής αιματικής ροής επιτυγχάνεται με την ύπαρξη ομοιοστατικών μηχανισμών που είναι η λειτουργική υπεραϊμία, το μυογενές αντανακλαστικό και η ενδοθηλιακή ρύθμιση.

Η λειτουργική υπεραϊμία είναι φαινόμενο, στο οποίο συμβαίνει στην τοπική κυκλοφορία ως επακόλουθο αύξησης της νευρικής δραστηριότητας της αντίστοιχης περιοχής⁵. Πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι οι νευρώνες, τα αστροκύτταρα και τα αγγειακά κύτταρα παράγουν αγγειοδραστικές ουσίες που προκαλούν τοπική αγγειοδιαστολή. Οι ουσίες αυτές περιλαμβάνουν το NO, το CO, προστακυκλίνες, προϊόντα του κυττοχρώματος P450, αδενοσίνη και ιόντα K⁺⁵. Η διαστολή των αρτηριολίων γίνεται σε συντονισμό με διαστολή και των

επιφανειακών αρτηριών για αποτελεσματική αύξηση της εγκεφαλικής ροής πλάσματος.

Το μυογενές αντανακλαστικό (myogenic response) είναι το φαινόμενο της σύσπασης των αρτηριακών μυοκυττάρων ως απάντηση στην αύξηση της ενδοαυλικής πίεσης με σκοπό τη διατήρηση της αιματικής ροής σε σταθερό εύρος ανεξάρτητα από μεταβολές της συστηματικής πίεσης⁶. Η αύξηση της μηχανικής πίεσης οδηγεί σε είσοδο Ca⁺⁺⁶ και διέγερση του συσταλτικού μηχανισμού μέσω της πρωτεϊνικής κινάσης C και Rho κινάσης⁷.

Τα εγκεφαλικά ενδοθηλιακά κύτταρα καθορίζουν σε μεγάλο βαθμό τον αγγειακό τόνο ηρεμίας καθώς και το συντονισμό της αγγειακής απάντησης κατά τη φάση της λειτουργικής υπεραϊμίας μέσω παραγωγής αγγειοδιασταλτικών (NO, προστακυκλίνη, βραδυκινίνη κλπ) και αγγειοσυσταλτικών (αδενοσίνη κλπ) ουσιών⁸.

Με την έλευση της προχωρημένης ηλικίας επισυμβαίνουν σημαντικές αλλαγές στα εγκεφαλικά αγγεία. Τα τριχοειδή στον φλοιό και τον ιππόκαμπο μειώνονται σε αριθμό και εμφανίζουν πάχυνση και ίνωση της βασικής μεμβράνης⁹. Επίσης παρατηρούνται εκφυλιστικές αλλοιώσεις στα ενδοθηλιακά κύτταρα (μείωση αριθμού μιτοχονδρίων, μορφολογικές αλλοιώσεις)⁹, μείωση της ροής πλάσματος ηρεμίας^{9,10} και δυσλειτουργία των ομοιοστατικών μηχανισμών. Σε ηλικιωμένα ζώα ανευρίσκεται μειωμένη ικανότητα αύξησης της πλασματικής ροής ως απάντηση στην αύξηση της νευρικής δραστηριότητας, υπερχαπνίας, υποξίας ή υπότασης¹¹.

Η υπέρταση προκαλεί σημαντικές δομικές αλλαγές στα εγκεφαλικά αγγεία με δημιουργία αθηροσκλήρωσης, υπερτροφίας, αναδιαμόρφωση και μειωμένη ελαστικότητα. Η αθηροσκλήρωση συνδυάζεται με λιποϋαλίωση που χαρακτηρίζεται από ινδοειδή νέκρωση του αγγειακού τοιχώματος¹². Οι αλλαγές αυτές είναι πλέον έκδηλες στις διαπιτρώσες αρτηρίες με αποτέλεσμα ισχαιμικά έμφρακτα λευκής ουσίας (lacunes) ή εγκεφαλικές αιμορραγίες¹². Η μακροχρόνια υπέρταση επίσης προκαλεί δομικές αλλαγές (αναδιαμόρφωση - remodeling) στο τοίχωμα των εγκεφαλικών και συστηματικών αρτηριών. Στο remodeling υπερτροφικού τύπου τα λεία μυϊκά κύτταρα αυξάνονται προς τα έξω, προκαλώντας μείωση του εύρους του αγγειακού αυλού, ενώ στο remodeling ευτροφικού τύπου η αναδιάταξη των μυϊκών κυττάρων οδηγεί σε μείωση της διαμέτρου του αγγείου χωρίς υπερτροφία¹³. Η υπερτροφία σαν απότοκος μηχανικών επιδράσεων της αυξημένης αρτηριακής πίεσης

(ΑΠ) προάγεται μέσω αυξητικών παραγόντων, οξειδωτικού στρες και μειωμένης βιοδιαθεσιμότητας NO¹⁴. Η υπερτροφία και το remodeling των εγκεφαλικών αγγείων αποτελούν προσαρμοστικούς μηχανισμούς προστατεύοντας τα μικρότερα αγγεία από την αυξημένη ΑΠ¹⁵, αλλά η μακροχρόνια επίδραση της πίεσης οδηγεί σε μείωση της διατασιμότητας και ελαστικότητας (stiffening)¹⁶. Η μείωση της ελαστικότητας οδηγεί σε αύξηση της πίεσης σφυγμού, που συνεπάγεται μεγαλύτερη συστολική και χαμηλότερη διαστολική στα μικρά εγκεφαλικά αγγεία για το ίδιο επίπεδο μέσης συστηματικής πίεσης. Η αυξημένη πίεση σφυγμού αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα για εγκεφαλικό επεισόδιο και επιδείνωση γνωστικής λειτουργίας¹⁷.

Επίσης η υπέρταση μειώνει την ικανότητα για λειτουργική υπεραίμια καθώς και την ικανότητα ενδοθηλιοεξααρτώμενης αγγειοδιαστολής αφήνοντας ανεπηρέαστη τη μη-ενδοθηλιοεξααρτώμενη απάντηση¹³. Συνολικά, η υπέρταση οδηγεί σε μείωση της εγκεφαλικής αιματικής ροής ηρεμίας και προκαλεί μετακίνηση της καμπύλης της εγκεφαλικής αυτορύθμισης προς τα δεξιά, έτσι ώστε απαιτείται μεγαλύτερη πίεση για διατήρηση ικανοποιητικής αιματικής ροής. Ως συνέπεια δημιουργούνται συνθήκες εγκεφαλικής υποάρδευσης σε περίπτωση υπότασης. Η περικοιλιακή λευκή ουσία είναι περισσότερο ευάλωτη σε ισχαιμική βλάβη, καθότι βρίσκεται στη συνοριακή περιοχή αιμάτωσης από δύο δίκτυα: δίκτυο των διατηραινουσών αρτηριών που κατέρχεται από τις επιφανειακές αρτηρίες του φλοιού και από το σύστημα των αρτηριών των βασικών γαγγλίων στη βάση του κρανίου¹⁸. Σε υπερτασικούς ασθενείς, η σοβαρότητα των βλαβών της περικοιλιακής λευκής ουσίας συσχετίζεται με το βαθμό της δυσλειτουργίας της εγκεφαλικής αυτορύθμισης¹⁹ και το βαθμό της γνωστικής έκπτωσης²⁰.

Το οξειδωτικό στρες έχει αναδειχθεί σε κριτικής σημασίας παράγοντα στη διαδικασία ανάπτυξης αγγειο-εγκεφαλικών βλαβών από την υπέρταση. Σε πειραματικά μοντέλα υπέρτασης συσχετιζόμενης με Ang II ανευρίσκεται αυξημένη παραγωγή ROS (Reactive Oxygen Species) στα μικρά και μεγάλα εγκεφαλικά αγγεία²¹. Ουσίες που δρουν σαν εκκαθαριστές ελευθέρων ριζών προστατεύουν από τη δυσμενή επίδραση της υπέρτασης στην ενδοθηλιοεξααρτώμενη αγγειοδιαστολή και τη λειτουργική υπεραίμια, υποδηλώνοντας ότι η αγγειακή δυσλειτουργία προάγεται μέσω των ROS^{21,22}. Περιγράφονται διάφορες πιθανές πηγές παραγω-

γής ROS: μιτοχονδριακά ένζυμα, σύστημα οξειδάσης της ξανθίνης, σύστημα αποσύζευξης του NOS (κατά το οποίο το NOS παράγει υπεροξείδιο αντί NO)²² και κατά κύριο λόγο από το ένζυμο οξειδάσης της NADPH. Η ενεργοποίηση του υποδοχέα της Ang II οδηγεί σε ενεργοποίηση της φωσφολιπάσης C, η οποία αυξάνει το ενδοκυττοπλασμικό ασβέστιο και την πρωτεϊνική κινάση C και ακολούθως σε ενεργοποίηση της οξειδάσης της NADPH και ακολούθως παραγωγή ROS²³ καταλύοντας την υπεροξείδωση του NO (από O₂⁻) και παράγοντας peroxyxynitrite, το οποίο είναι ισχυρός οξειδωτικός παράγων. Οι δηλητηριώδεις δράσεις του peroxyxynitrite στα εγκεφαλικά αγγεία (και άλλου) περιλαμβάνουν βλάβη στο DVA και υπεροξείδωση λιπών και αλλαγή πρωτεϊνοεξααρτώμενων λειτουργιών²². Η Ang II προκαλεί αγγειακή δυσλειτουργία μέσω και ενός άλλου μηχανισμού: μέσω προαγωγής του PAI1 αναστέλλει τη νευρορρυθμιστική δράση του tPA στους NMDA υποδοχείς (δράση, που είναι μεγάλης σημασίας για την πρόκληση λειτουργικής υπεραιμίας κατά την αύξηση της νευρωνικής δραστηριότητας)²⁴.

Νόσος Alzheimer, αγγειακή άνοια και αγγειακή δυσλειτουργία

Η ν. Alzheimer και η αγγειακή άνοια (AA) είναι οι συχνότερες αιτίες γνωστικής έκπτωσης στους ηλικιωμένους. Οι κύρια παθολογοανατομική βλάβη στη ν. Alzheimer χαρακτηρίζεται από ενδο- και εξωνευρική εναπόθεση αμιλοειδούς β, το οποίο είναι υπεύθυνο για νευροτοξικές επιδράσεις²⁵. Το δεύτερο ιστοπαθολογικό εύρημα είναι οι συσσωρεύσεις νευροϊνιδίων (neurofibrillary tangles) που αποτελούνται από εκφυλισμένα αθροίσματα μικροσωληνίσκων που περιέχουν υπερφωσφορυλιωμένα μόρια πρωτεΐνης Tau²⁵. Οι συσσωρεύσεις αυτές παρεμποδίζουν την επαρκή οξυγόνωση και τροφική λειτουργία των νευραξόνων και δενδριτών.

Η AA είναι νόσος με πολλές παθολογοανατομικές οντότητες. Σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά NINDS-AIREN (National Institute of Neurological Diseases and Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences)²⁶ οι υπότυποι της AA είναι: πολυεμφραγματική άνοια (πολλαπλά μεγάλα έμφρακτα), μεθαιμορραγική άνοια και υποφλοιώδης άνοια (νόσος μικρών αγγείων). Η υποφλοιώδης άνοια οφείλεται είτε (κυρίως) σε μικρά «κενοτοπιώδη» (lacunar)

έμφρακτα στην περιοχή κατανομής μικρών αρτηριών στη λευκή ουσία, βασικά γάγγλια, θάλαμο και αμυγδαλές είτε σε μικροέμφρακτα (όχι ορατά μακροσκοπικά) που αντιπροσωπεύουν κυστικές ή μη εκφυλίσεις επενδύομενες από αστροκύτταρα. Η υποφλοιώδης ΑΑ περιλαμβάνει τις παλαιότερες οντότητες της «κενοτοπιώδους εκφύλισης» (lacunar state) και της νόσου του Biswanger και υποδηλώνει εστιακή διάχυτη ισχαιμική βλάβη λευκής ουσίας («λευκοαραιώση»). Η ΑΑ μικρών αγγείων είναι πιθανότατα η συχνότερα ανευρισκόμενη παθολογοανατομική βλάβη σε ηλικιωμένους. Το πλέον σημαντικό αίτιο είναι η υπέρτασιση αγγειοπάθεια. Άλλες σπανιότερες αιτίες αποτελούν μικροέμβολα καρδιακής προέλευσης ή άλλης αθηροσκληρωτικής προέλευσης (καρωτιδικές πλάκες, κολλαγονώσεις ή άλλες φλεγμονώδεις αγγειακές βλάβες).

Η ν. Alzheimer παραδοσιακά έχει θεωρηθεί σαν νευροεκφυλιστική νόσος. Τα τελευταία χρόνια όμως, παθολογοανατομικές και επιδημιολογικές έρευνες έχουν αναδείξει το ρόλο αγγειακών παραγόντων και κυρίως της υπέρτασης στην αιτιοπαθογένεση της ν. Alzheimer. Έχει τεκμηριωθεί ότι η μακροχρόνια υπέρταση από τη μεσήλικη ζωή αυξάνει τον κίνδυνο για ν. Alzheimer στην τρίτη ηλικία) και ότι η εγκεφαλική ατροφία, οι αμυλοειδικές πλάκες και οι συσσωρεύσεις νεροϊνιδίων είναι αυξημένες σε ασθενείς με μακροχρόνια υπέρταση²⁷. Αντιστρόφως, ασθενείς με ν. Alzheimer έχουν βλάβες λευκής ουσίας παραπλήσιες με αυτές ασθενών με ΑΑ²⁸. Πειραματικές μελέτες σε ποντίκια έχουν δείξει ότι το αμυλοειδές β διαταράσσει την εγκεφαλική αγγειακή λειτουργία²⁹. Επίσης εξασθενεί την προσαρμοστική απάντηση της λειτουργικής υπεραϊμίας και της ενδοθηλιοεξαρτώμενης διαστολής^{30,31}. Θεωρείται ότι ο μηχανισμός της προαγόμενης από το αμυλοειδές β αγγειακής δυσλειτουργίας είναι αντίστοιχος με αυτόν της προκαλούμενης από την Ang II βλάβης, και ειδικότερα ότι μεσολαβείται από παραγόμενες ουσίες ROS από την οξειδάση της NADPH¹³. Επιπρόσθετα, η εγκεφαλική υποξία – ισχαιμία, που μπορεί να συμβαίνει στην υπέρταση, διευκολύνει την αποκοπή του β αμυλοειδούς από το μόριο της πρόδρομης ουσίας του, αυξάνοντας τη συνολική εγκεφαλική συγκέντρωσή του³². Η περαιτέρω εναπόθεση αμυλοειδούς β διαταράσσει περισσότερο την αυτορύθμιση, δημιουργώντας συνθήκες εγκεφαλικής υπότασης και υποάρδευσης, οι οποίες με τη σειρά τους ενισχύουν την παραγωγή β αμυλοειδούς³³.

Η ακριβής βιολογική συσχέτιση ν. Alzheimer

και υπέρτασης παραμένει ασαφής. Αν και η ν. Alzheimer διαδράμει για πολλά χρόνια ασυμπτωματική, είναι απίθανο να προϋπάρχει επι δεκαετίες και να προκαλεί πρωτογενώς τις αγγειακές βλάβες³⁴. Η υπέρταση συνήθως προηγείται της ν. Alzheimer και μπορεί να παίζει ρόλο στην παθογένεια της νόσου. Από την άλλη μεριά, με την πλήρη εγκατάσταση της ν. Alzheimer, έχει παρατηρηθεί μείωση της αρτηριακής πίεσης, η οποία αποδίδεται σε βλάβες των πυρήνων της πρόσθιας πλαγιοκοιλιακής περιοχής του προμήκους, οι οποίοι ρυθμίζουν την αρτηριακή πίεση³⁵. Επιπρόσθετοι παράγοντες που συμβάλουν στη μείωση της αρτηριακής πίεσης είναι η μείωση της φυσικής δραστηριότητας, η αφυδάτωση και η υποθρεψία που συνοδεύουν την προχωρημένη ν. Alzheimer. Συνολικά, ενώ η υπέρταση μπορεί να δρα αιτιολογικά στην ανάπτυξη ν. Alzheimer, οι παθολογοανατομικές αγγειακές βλάβες της προχωρημένης νόσου στη συνέχεια συντελούν στη μείωση της αρτηριακής πίεσης. Η υπόταση επιτείνει την υποξία και παραγωγή β αμυλοειδούς επιδεινώντας τη γνωστική έκπτωση.

Η υπόταση και ο ρόλος της στην επιδείνωση της γνωστικής λειτουργίας

Σε διάφορες επιδημιολογικές μελέτες έχει διαπιστωθεί συσχέτιση χαμηλής αρτηριακής πίεσης και έκπτωσης γνωστικής λειτουργίας. Σε μία μελέτη παρακολούθησης 317 ηλικιωμένων (>85 έτη) για 2.1 έτη παρατηρήθηκε ότι ο κίνδυνος για άνοια (ν. Alzheimer και ΑΑ) ήταν μεγαλύτερος σε άτομα με χαμηλότερη (συστολική και διαστολική) πίεση³⁶. Η συσχέτιση αυτή διαπιστώθηκε μόνον σε άτομα που έπαιρναν αντιυπερτασικά φάρμακα. Σε ασθενείς με άνοια διαπιστώθηκε μεγαλύτερη πτώση της ΑΠ σε σχέση με άτομα χωρίς άνοια. Τα ευρήματα αυτά ερμηνεύονται είτε με την υπόθεση ότι η χαμηλή ΑΠ επιδεινώνει την άνοια, είτε ότι η ύπαρξη υποκλινικής άνοιας προκαλεί στη συνέχεια μείωση της συστηματικής ΑΠ, είτε ισχύουν αμφότερες οι υποθέσεις. Η επιδείνωση της άνοιας σε ηλικιωμένους υπο αντιυπερτασική θεραπεία πιθανά έδειχνε αυξημένη ευαισθησία σε πτώσεις της ΑΠ που προκαλούνται από τα φάρμακα. Σε άλλη μελέτη παρακολούθησης 304 ηλικιωμένων 75-96 ετών επί 3 έτη φάνηκε ότι οι έχοντες συστολική πίεση >140 mmHg είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο RR: 1.9 (CI:1.2-3.2) για ανάπτυξη άνοιας από αυτούς με συστολική πίεση >140 mmHg³⁷. Οι συγγραφείς υπέθεσαν ότι, δεδομένης της μειωμένης εγκεφαλι-

κής αιματικής ροής σε ασθενείς με άνοια, επισυμβαίνει δευτερογενής διαταραχή της αυτορύθμισης λόγω της εκφυλιστικής διαδικασίας. Αυτό συνεπάγεται μείωση της ΑΠ και περαιτέρω επιδείνωση της άνοιας³⁸. Ο φαύλος κύκλος υπότασης – διαταραχή μηχανισμών αυτορύθμισης – άνοιας δείχνει την «ευαισθησία» των ηλικιωμένων στα επίπεδα χαμηλών πιέσεων³⁸.

Οι δομικές – λειτουργικές αλλοιώσεις των αγγείων που συμβαίνουν στην υπέρταση (ή και στην μεγάλη ηλικία) περιλαμβάνουν υαλίνωση, ίνωση, πάχυνση του μέσου χιτώνα, μείωση ελαστικότητας (αυξημένο stiffness), στένωση αυλού και αύξηση αντιστάσεων. Αποτέλεσμα είναι η καλύτερη προσαρμογή του αγγείου σε ψηλές πιέσεις, αλλά η μείωση της ικανότητας για maximum διαστολή οδηγεί σε μειωμένη ανοχή στις φάσεις της υπότασης. Η μειωμένη ανοχή είναι ακόμα πιο έκδηλη σε βαθιές υποφλοιώδεις περιοχές στις ζώνες μετάπτωσης αιμάτωσης μεταξύ αγγειακών δικτύων διατριαινοσών – αρτηριών βασικών γαγγλίων³⁹.

Οι πλέον συχνές καταστάσεις με πτώση της ΑΠ αποτελούν οι καταστάσεις με καρδιακή ανεπάρκεια και καταλήγουν σε σημαντικό βαθμό στην ανάπτυξη ΑΑ. Επίσης, αρρυθμολογικά προβλήματα μπορεί να δημιουργήσουν επεισοδιακή υπόταση με υποάρδευση, όπως επίσης και διαταραχές του αυτονόμου νευρικού συστήματος ή και του συστήματος των τασεοϋποδοχέων. Η συχνότητα ορθοστατικής και μη ορθοστατικής υπότασης φθάνει το 50% σε ασθενείς με ΑΑ⁴⁰.

Ο ρόλος της ακετυλοχολίνης φαίνεται ιδιαίτερα σημαντικός στην ομοιοστασία της αυτορύθμισης της εγκεφαλικής κυκλοφορίας. Πειραματικά δεδομένα σε ποντίκια δείχνουν μείωση της ακετυλοχολίνης στο ENY σε spontaneous hypertensive stroke prone ποντίκια⁴¹ και αύξηση της αιματικής εγκεφαλικής ροής σε Sprague-Dawley ποντίκια με απολίνωση της κοινής καρωτίδας μετά από χορήγηση του αναστολέα της ακετυλοχολίνης επισιγμίνη⁴². Σε ανθρώπους έχει διαπιστωθεί παρομοίως μείωση της ακετυλοχολίνης στο ENY που συσχετίζονται με γνωστική έκπτωση⁴³. Επιπλέον, σε άλλη μελέτη, η μείωση της ακετυλοχολίνης βρέθηκε να είναι παρόμοια σε ασθενείς με ΑΑ και v. Alzheimer⁴⁴. Συνολικά φαίνεται ότι η μείωση της ακετυλοχολίνης παίζει ρόλο στην επιδείνωση της γνωστικής λειτουργίας, καθώς η μείωσή της επιδεινώνει τη διαταραχή της εγκεφαλικής αυτορύθμισης που υπάρχει σε αγγειακούς ασθενείς με επακόλουθο υποάρδευση και ισχαιμία.

Η θεραπεία της υπέρτασης και η επίδραση στη γνωστική λειτουργία

Μη τυχαιοποιημένες μελέτες (Rotterdam study⁴⁵, Cache County Study⁴⁶, Indianapolis study⁴⁷) έχουν δώσει ενδείξεις για θετική επίδραση της αντιυπερτασικής αγωγής στην πρόληψη της έκπτωσης της γνωστικής λειτουργίας. Για την οριστική απάντηση στα ερωτήματα εάν η θεραπεία της υπέρτασης οφελεί, πόσο πρέπει να πέφτει η ΑΠ και ποια είναι τα αποτελεσματικότερα φάρμακα, έχουν σχεδιαστεί διάφορες τυχαιοποιημένες μελέτες παρέμβασης. Η επίδραση των διουρητικών στη γνωστική λειτουργία έχει διερευνηθεί στις παλαιότερες μελέτες MRC⁴⁸ (υδροχλωροθειαζίδη/ατενολόλη) και SHEP⁴⁹ (χλωρθαλιδόνη/ατενολόλη), αλλά και στην πλέον πρόσφατη HYVET-GOG⁵⁰ (ινδαπαμίδη ± περινδοπρίλη). Δεν φάνηκε σε καμία μελέτη διαφορά στην εμφάνιση γνωστικής διαταραχής ή άνοιας μεταξύ των ομάδων θεραπείας και control. Στην HYVET-GOG ο χρόνος παρέμβασης ήταν αρκετά μικρός (2,2 έτη) για να εξαχθεί ασφαλές συμπέρασμα. Το μεγαλύτερο όφελος από θεραπευτική παρέμβαση παρατηρήθηκε σε μία υπομελέτη της μελέτης Syst-Eur, όπου διαπιστώθηκε μεγάλη μείωση του κινδύνου κατά 42% για άνοια (κυρίως ΑΑ) στην ομάδα που έπαιρνε τον αναστολέα ασβεστίου νιτρενδιπίνη σε διάστημα 3.9 ετών έναντι ομάδας control⁵¹. Σε δύο μελέτες με χρησιμοποίηση των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου (PROGRESS⁵² (περινδοπρίλη ± διουρητικό) και HOPE⁵³ (ραμπριλίλη)) διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντικό όφελος στις ομάδες των ενεργών φαρμάκων. Στην PROGRESS διαπιστώθηκε όφελος στην ομάδα που ελάμβανε συνδυασμό (περινδοπρίλη και διουρητικό – μείωση σχετικού κινδύνου κατά 23%, CI:0-41%), αλλά όχι στην ομάδα που ελάμβανε μόνο περινδοπρίλη. Τέλος, όσον αφορά τους ανταγωνιστές της αγγειοτενσίνης II, δύο μεγάλες μελέτες (SCOPE⁵⁴ με καντεσαρτάνη για 3.7 έτη και PROGRESS⁵⁵ με τελμισαρτάνη για 2.4 έτη) έδειξαν διατήρηση, αλλά όχι βελτίωση της γνωστικής λειτουργίας μεταξύ των ομάδων με ενεργό φάρμακο έναντι αυτών με placebo. Διάφορα (μεθοδολογικά κυρίως) προβλήματα στην PROGRESS δημιούργησαν περιορισμούς στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Τέλος, σε μία ανοικτής μελέτης παρατήρηση μεγάλου αριθμού (25745) υπερτασικών για 6 μήνες με χορήγηση επροσαρτάνης (μελέτη OSCAR⁵⁶) διαπιστώθηκε αρνητική συσχέτιση της μείωσης της ΑΠ και της νοητικής έκπτωσης

(odds ratio: 0.77 CI: 0.73-0.82).

Από τα μέχρι τώρα διαθέσιμα στοιχεία φαίνεται ότι οι αναστολές ασβεστίου, οι αναστολές του μετατρεπτικού ενζύμου και οι ανταγωνιστές αγγειοστενσίνης II μπορεί να έχουν θετικό ρόλο στην πρόληψη της έκπτωσης της γνωστικής λειτουργίας που συμβαίνει στην υπέρταση στη μεγάλη ηλικία. Η οριστική απάντηση στις διαφορές μεταξύ των φαρμακολογικών κατηγοριών δεν έχει δοθεί ακόμα και αποτελεί ανοικτό αντικείμενο για περαιτέρω έρευνα. Μία μελέτη, που αναμένεται να προσθέσει πληροφορίες στο θέμα αυτό είναι η μελέτη AVEC σε 100 ηλικιωμένους με ήπια γνωστική διαταραχή, οι οποίοι τυχαιοποιούνται είτε σε καντεσαράνη, είτε λισινοπρίλη είτε υδροχλωροθειζίδη και παρακολουθούνται επί ένα έτος με διακρανικό DOPPLER και μελέτη ενδοθηλιακής λειτουργικότητας⁵⁷.

Δεν υπάρχει επίσης ξεκάθαρη απάντηση στο ερώτημα σε ποιά επίπεδα πίεσης πρέπει να παρεμβαίνουμε στους ηλικιωμένους και ποιος είναι ο θεραπευτικός στόχος. Ενώ είναι τεκμηριωμένος ο στόχος κάτω από 140/90 mm Hg σε νεαρότερες ηλικίες, λείπουν οι αποδείξεις για την ίδια πίεση – στόχο στους ηλικιωμένους, στους οποίους καμία κλινική μελέτη δεν έχει γίνει⁵⁸. Στην πλέον τεκμηριωμένη μελέτη HYVET στους ηλικιωμένους, στην οποία η υπομελέτη HYVET-GOG⁵⁰ εστιαζόταν στη γνωστική λειτουργία, οι επιτευχθείσες μέσες τιμές ΑΠ ήταν 144/78 mm Hg. Ο πρόωρος τερματισμός της μελέτης σε σχέση με το βραχύ χρόνο παρακολούθησης, δεν επέτρεψε τη σαφή απάντηση στο ερώτημα της ύπαρξης ή όχι θετικής επίδρασης στη γνωστική λειτουργία. Σε παλαιότερη μελέτη γνωστικών λειτουργιών σε 495 υπερτασικούς ασθενείς (ηλικίας 76.5 ετών) που χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες: μη θεραπευόμενοι υπερτασικοί, ανεπαρκώς θεραπευόμενοι και επαρκώς θεραπευόμενοι υπερτασικοί, τις καλύτερες επιδόσεις στις γνωστικές λειτουργίες είχε η ομάδα των ανεπαρκώς θεραπευομένων⁵⁹, γεγονός που πιθανόν καταδεικνύει τον πιθανό κίνδυνο από την «υπερδιόρθωση» της πίεσης στους ηλικιωμένους, καθότι δεν ανέχονται μειώσεις της εγκεφαλικής ροής. Συμπερασματικά, σύμφωνα και με την τελευταία επανεκτίμηση των οδηγιών της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης για την αρτηριακή πίεση του 2009⁵⁸ μπορεί να προταθεί έναρξη αντιυπερτασικής αγωγής σε συστολική ΑΠ >150 mmHg, ενώ πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή για αποφυγή υπότασης και ανεπιθύμητων ενεργειών, με στόχο

να επιτευχθούν επίπεδα χαμηλότερα από 150 mmHg. Επίσης, λόγω των μεγάλων διαφορών στο επίπεδο υγείας των ηλικιωμένων ασθενών η απόφαση για έναρξη αγωγής πρέπει να εξατομικεύεται και η θεραπεία να γίνεται κάτω από στενή παρακολούθηση. Φαίνεται λοιπόν ότι με τα δεδομένα των τελευταίων χρόνων η παραδοσιακή άποψη «the lower the better» στην αντιμετώπιση της υπέρτασης των ηλικιωμένων αντικαθίσταται από την αρχή: “the earlier the better”.

SUMMARY

Lydakis C, Koumpa I. Hypertension, hypotension and dementia: Pathophysiology and therapeutic implications. *Arterial Hypertension* 2010; 19: 77-84.

The clinical distinction between vascular dementia and Alzheimer's disease is difficult. Cerebral blood flow is regulated by mechanisms like functional hyperemia, myogenic response and endothelial function. Old age leads to impairment of homeostatic mechanisms and reduction of blood flow. Hypertension causes (in addition) structural changes (lipohyalinosis, remodeling, hypertrophy and increased arterial stiffness). In Alzheimer's disease there is an accumulation of β amyloid and neurofibrillary tangles). The presence of white matter lesions, amyloid plaques, neurofibrillary tangles and brain atrophy is common in patients with either vascular dementia or Alzheimer's disease. Hypertension may be a predisposing factor for the development of Alzheimer's disease. In advanced Alzheimer's disease the anatomical lesions cause reduction of arterial pressure. Low blood pressure may induce hypoxia which in turn increases production of β amyloid and further deterioration of cognitive function. Long term treatment of hypertension has been shown to prevent cognitive deterioration. It is imperative to avoid hypotensive episodes in the treatment of hypertension in the elderly because of the frailty of the compensatory cerebral blood flow mechanisms.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Tomlinson BE, Blessed G, Roth M. Observations on the brains of demented old people. *J Neurol Sci* 1970; 11(3): 205-42.
2. Fratiglioni L, De Ronchi D, Agüero-Torres H. Worldwide prevalence and incidence of dementia. *Drugs Aging* 1999; 15(5): 365-75.
3. Hebert LE, Scherr PA, Beckett LA, et al. Age-specific incidence of Alzheimer's disease in a community population. *JAMA* 1995; 273(17): 1354-9.
4. Faraci FM, Heistad HH. Regulation of large cerebral ar-

- teries and cerebral microvascular pressure. *Circ Res* 1990; 66: 8-17.
5. *Iadecola C, Nedergaard M.* Glial regulation of the cerebral microvasculature. *Nat Neurosci* 2007; 10: 1369-76.
 6. *Brayden JE, Earley S, Nelson MT, et al.* Transient Receptor Potential (Trp) Channels, Vascular Tone and Autoregulation of Cerebral Blood Flow. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2008; 35(9): 1116-20.
 7. *Chrissobolis S, Sobey CG.* Recent evidence for an involvement of rho-kinase in cerebral vascular disease. *Stroke* 2006; 37: 2174-80.
 8. *Andresen J, Shafi NI, Bryan RM Jr.* Endothelial influences on cerebrovascular tone. *J Appl Physiol* 2006; 100: 318-27.
 9. *Farkas E, Luiten PG.* Cerebral microvascular pathology in aging and Alzheimer's disease. *Prog Neurobiol* 2001; 64: 575-611.
 10. *Kalaria RN.* Linking cerebrovascular defense mechanisms in brain ageing and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2009; 30(9): 1504-11.
 11. *Park L, Anrather J, Girouard H, Zhou P, Iadecola C.* Nox 2-derived reactive oxygen species mediate neurovascular dysregulation in the aging mouse brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 2007; 27:1908-18.
 12. *Rosenblum WI.* Fibrinoid necrosis of small brain arteries and arterioles and miliary aneurysms as causes of hypertensive hemorrhage: A critical reappraisal. *Acta Neuropathol* 2008;116(4): 361-9.
 13. *Iadecola C, Davisson RL.* Hypertension and cerebrovascular dysfunction. *Cell Metab* 2008; 7: 476-84.
 14. *Harrison DG, Widder J, Grumbach I, Chen W, Weber M, Searles C.* Endothelial mechanotransduction, nitric oxide and vascular inflammation. *J Intern Med* 2006; 259: 351-63.
 15. *Laurent S, Boutouyrie P, Lacolley P.* Structural and genetic bases of arterial stiffness. *Hypertension* 2005; 45: 1050-5.
 16. *Baumbach GL, Sigmund CD, Faraci FM.* Cerebral arteriolar structure in mice overexpressing human renin and angiotensinogen. *Hypertension* 2003; 41: 50-5.
 17. *Waldstein SR, Rice SC, Thayer JF, Najjar SS, Scuteri A, Zonderman AB.* Pulse pressure and pulse wave velocity are related to cognitive decline in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Hypertension* 2008; 51: 99-104.
 18. *De Reuck J.* The human periventricular arterial blood supply and the anatomy of cerebral infarctions. *Eur Neurol* 1971; 5: 321-34.
 19. *Matsushita K, Kuriyama Y, Nagatsuka K, Nakamura M, Sawada T, Omae T.* Periventricular white matter lucency and cerebral blood flow autoregulation in hypertensive patients. *Hypertension* 1994; 23: 565-8.
 20. *Chui HC.* Subcortical ischemic vascular dementia. *Neurol Clin* 2007; 25: 717-40.
 21. *Girouard H, Park L, Anrather J, Zhou P, Iadecola C.* Cerebrovascular nitrosative stress mediates neurovascular and endothelial dysfunction induced by angiotensin II. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 303-9.
 22. *Faraci FM.* Reactive oxygen species: influence on cerebral vascular tone. *J Appl Physiol* 2006; 100: 739-43.
 23. *Bedard K, Krause KH.* The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev* 2007; 87: 245-313.
 24. *Samson AL, Medcalf RL.* Tissue-type plasminogen activator: a multifaceted modulator of neurotransmission and synaptic plasticity. *Neuron* 2006; 50: 673-8.
 25. *Hachinski VC, Liff LD, Zihka E, et al.* Cerebral flow in dementia. *Arch Neurol* 1975; 32: 632-7.
 26. *Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al.* Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN international work group. *Neurology* 1993; 43: 250-60.
 27. *Skoog I, Gustafson D.* Update on hypertension and Alzheimer's disease. *Neurol Res* 2006; 28: 605-11.
 28. *Sheng B, Cheng LF, Law CB, Li HL, Yeung KM, Lau KK.* Coexisting cerebral infarction in Alzheimer's disease is associated with fast dementia progression: applying the National Institute for Neurological Disorders and Stroke/Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences Neuroimaging Criteria in Alzheimer's Disease with Concomitant Cerebral Infarction. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 918-22.
 29. *Iadecola C.* Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci* 2004; 5: 347-60.
 30. *Niwa K, Younkin L, Ebeling C, et al.* Abeta 1-40-related reduction in functional hyperemia in mouse neocortex during somatosensory activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 9735-40.
 31. *Iadecola C, Zhang F, Niwa K, et al.* SOD1 rescues cerebral endothelial dysfunction in mice overexpressing amyloid precursor protein. *Nat Neurosci* 1999; 2: 157-61.
 32. *Sun X, He G, Qing H, Zhou W, et al.* Hypoxia facilitates Alzheimer's disease pathogenesis by up-regulating BACE1 gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 18727-32.
 33. *Bennett SA, Pappas BA, Stevens WD, Davidson CM, Fortin T, Chen J.* Cleavage of amyloid precursor protein elicited by chronic cerebral hypoperfusion. *Neurobiol Aging* 2000; 21: 207-14.
 34. *Kelley BJ, Petersen RC.* Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurol Clin* 2007; 25: 577-609.
 35. *Burke WJ, Galvin NJ, Chung HD, et al.* Degenerative changes in epinephrine tonic vasomotor neurons in Alzheimer's disease. *Brain Res* 1994; 661: 35-42.
 36. *Ruitenberg A, Skoog I, Ott A, Aevvarsson O, et al.* Blood pressure and risk of dementia: results from the Rotterdam Study and the Gothenburg H-70 study. *Dementia Geriatr Cog Dis* 2001; 12: 33-9.
 37. *Guo Z, Vintanen M, Winblad B, et al.* Low blood pressure and incidence of dementia in a very old sample: dependent on initial cognition. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47: 723-6.
 38. *Nilsson SE, Read S, Berg S, et al.* Low systolic blood pressure is associated with impaired cognitive function in the oldest old: longitudinal observations in a population-based sample 80 years and older. *Aging Clin Exp Res* 2007; 19: 41-7.

39. Moretti R, Torre P, Antonello R, Manganaro D, Vilotti C, Pizzolato G. Risk factors for vascular dementia: Hypertension as a key factor. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4(2): 395-402.
40. Mirski MA. 2005. Pharmacology of blood pressure management during cerebral ischemia. *American Academy of Neurology*, Miami, 2005; 5PC-004: 456-69.
41. Kimura S, Saito H, Minami M, et al. Pathogenesis of vascular dementia in stroke-prone spontaneously hypertensive rats *Toxicology* 2001; 153: 167-87.
42. Scremin OU, Li MG, Scremin AM, et al. Cholinesterase inhibition improves blood flow in the ischemic cerebral cortex. *Brain Res Bull* 1997; 42: 59-70.
43. Wallin A, Blennow K, Gottfries CG. Neurochemical abnormalities in vascular dementia. *Dementia* 1989; 1: 120-130.
44. Szilagy AK, Nemeth A, Martini E, et al. Serum and CSF cholinesterase activity in various kind of dementia. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 1987; 236: 309-11.
45. In'tVeld BA, Ruiltenberg A, Hofman A, Stricker BH, Breteler MM. Antihypertensive drugs and incidence of dementia: the Rotterdam Study. *Neurobiol Aging* 2001; 22: 407-12.
46. Khachaturian AS, Zandi P, Lyketsos CG, et al. Antihypertensive medication use and incident Alzheimer disease: the Cache County Study. *Arch Neurol* 2006; 63: 686-92.
47. Murray MD, Lane KA, Gao S, et al. Preservation of cognitive function with antihypertensive medications: a longitudinal analysis of a community-based sample of African Americans. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2090-6.
48. Prince MJ, Bird AS, Blizard RA, Mann AH. Is the cognitive function of older patients affected by antihypertensive treatment). Results from 54 months of the Medical Research Council's trial of hypertension in older adults. *BMJ* 1996; 312: 801-5.
49. Applegate WB, Pressel S, Wittes J, et al. Impact of the treatment of isolated systolic hypertension on behavioral variables. Results from the systolic hypertension in the elderly program. *Arch Intern Med* 1994; 154: 2154-60.
50. Peters R, Beckett N, Forette F, et al. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 683-9.
51. Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. Systolic Hypertension in Europe Investigators. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2046-52.
52. Tzourio C, Anderson C, Chapman N, et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1069-75.
53. Bosch J, Yusuf S, Pogue J, et al. Heart outcomes prevention evaluation. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *BMJ* 2002; 324: 699-702.
54. Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21: 875-86.
55. Diener H, Sacco RL, Yusuf S, et al. Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS) study group. Effects of aspirin plus extended release dipyridamole versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischaemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS) trial: a double-blind, active and placebo-controlled study. *Lancet Neurol* 2008; 7: 875-84.
56. Hanon O, Berrou JP, Negre-Pages L, et al. Effects of hypertension therapy based on eprosartan on systolic arterial blood pressure and cognitive function: primary results of the Observational Study on Cognitive function And Systolic Blood Pressure Reduction open-label study. *J Hypertens* 2008; 26: 1642-50.
57. Hajjar I, Hart M, Milberg W, Novak V, Lipsitz L. The rationale and design of the antihypertensives and vascular, endothelial, and cognitive function (AVEC) trial in elderly hypertensives with early cognitive impairment: Role of the rennin angiotensin system inhibition. *BMC Geriatrics* 2009, 9: 48.
58. Mancina G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *Journal of Hypertension* 2009; 27: 2121-58.
59. Paran E, Anson O, Reuveni H. Blood pressure and cognitive functioning among independent elderly. *Am J Hypertens* 2003; 16(10): 818-26.