



# Ο ρόλος της αρτηριακής σκληρίας στην ασυμπτωματική νόσο μικρών αγγείων του εγκεφάλου και στη γνωστική λειτουργία

**Σ. Σπηλιοπούλου  
Ε. Κορομπόκη  
Ν. Τσούτσουρα**

**Ε. Μητσικώστα  
Ν. Ζακόπουλος  
Ε. Μανιός**

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ασυμπτωματική εγκεφαλική νόσος μικρών αγγείων, η οποία συμπεριλαμβάνει τις υπερεντάσεις της λευκής ουσίας, τα σιωπηλά κενотоπιώδη έμφρακτα και τις μικροαιμορραγίες, αυξάνει τον κίνδυνο εκδήλωσης αγγειοεγκεφαλικής νόσου και νοητικής έκπτωσης. Η αρτηριακή σκληρία είναι ένας γνωστός προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακής νόσου, η οποία έχει επίσης συσχετισθεί με την εγκεφαλική νόσο μικρών αγγείων και τη νοητική έκπτωση. Ωστόσο, η συνέπεια αυτών των συσχετίσεων δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί. Στην παρούσα ανασκόπηση παρουσιάζονται τα δεδομένα που αφορούν τη σχέση της αρτηριακής σκληρίας με τη γνωστική λειτουργία και με δείκτες ασυμπτωματικής εγκεφαλικής νόσου μικρών αγγείων και πιο συγκεκριμένα με τις υπερεντάσεις της λευκής ουσίας, τα σιωπηλά κενотоπιώδη έμφρακτα και τις μικροαιμορραγίες. Από την ανασκόπηση διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ της αυξημένης αρτηριακής σκληρίας και των ακτινολογικών ευρημάτων ασυμπτωματικής εγκεφαλικής νόσου μικρών αγγείων. Επιπρόσθετα, η αυξημένη ταχύτητα σφυγμικού κύματος ήταν ένας ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης του φορτίου των υπερεντάσεων της λευκής ουσίας. Επιπλέον, η αυξημένη αρτηριακή σκληρία συσχετιζόταν με φτωχότερη νοητική λειτουργία και αποτελούσε προγνωστικό δείκτη νοητικής έκπτωσης. Εν κατακλείδι, η αρτηριακή σκληρία συσχετίζεται με την ασυμπτωματική εγκεφαλική νόσο μικρών αγγείων και με επιδείνωση της νοητικής λειτουργίας.

**Λέξεις-κλειδιά:** αρτηριακή σκληρία, κεντρική αρτηριακή πίεση, ασυμπτωματική αγγειοεγκεφαλική νόσος, γνωστική λειτουργία

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η εγκεφαλική νόσος μικρών αγγείων (ΕΝΜΑ) αποτελεί το πιο συχνό αίτιο αγγειακής άνοιας και θεωρείται η αιτία για το 20% των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (ΑΕΕ) που εκδηλώνονται παγκοσμίως<sup>1,2</sup>. Τα νευροαπεικονιστικά χαρακτηριστικά της ΕΝΜΑ, προερχόμενα από τη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου, ταξινομούνται σε πέντε κατηγορίες: (1) πρόσφατα μικρά υποφλοιώδη έμφρακτα (πρώην οξεία κενотоπιώδη ΑΕΕ), (2) υπερεντάσεις της λευκής ουσίας, (3) σιωπηλά κενотоπιώ-

δη έμφρακτα, (4) μικροαιμορραγίες και (5) περιαγγειακά διαστήματα<sup>1</sup>.

Η ΕΝΜΑ έχει ιδιαίτερη κλινική αξία διότι αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα κινδύνου για αγγειοεγκεφαλικές νόσους και νοητική έκπτωση<sup>1,2</sup>. Η ΕΝΜΑ αυξάνει τον κίνδυνο εκδήλωσης τόσο των ΑΕΕ όσο και της νοητικής έκπτωσης μέσω επιδράσεων στην αρτηριακή σκληρία, τη μικροαγγειακή αρτηριοσκλήρυνση και τη δυσλειτουργία του αγγειακού ενδοθηλίου<sup>3</sup>.

Το ΑΕΕ και η άνοια αποτελούν ένα από τα ση-

\* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Θεραπευτική Κλινική, Νοσοκομείο Αλεξάνδρα

✉ **Αλληλογραφία:** Ευστάθιος Μανιός, Βασιλίσσης Σοφίας 80, ΤΚ 11528, Αθήνα. Τηλέφωνο 2103381483 • e-mail:stathismanios@yahoo.gr

μαντικότερα προβλήματα της κοινωνίας μας, καθώς αυξάνουν κατά πολύ την ανάγκη φροντίδας των ασθενών από την οικογένεια<sup>4</sup> και οξύνουν την οικονομική πίεση στο σύστημα παροχής υπηρεσιών υγείας. Στο άρθρο αυτό επιχειρείται μία ανασκόπηση των χαρακτηριστικών της ENMA από την οπτική γωνιά των σιωπηλών εγκεφαλικών αλλοιώσεων και της άνοιας με ιδιαίτερη εστίαση στη συσχέτιση με την αρτηριακή σκληρία και τις κεντρικές πιέσεις.

## ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΣΚΛΗΡΙΑ

Είναι γνωστό ότι η αρτηριακή σκληρία αποτελεί προγνωστικό δείκτη θνησιμότητας, καρδιαγγειακών επεισοδίων και ΑΕΕ<sup>5-7</sup>. Η κατανόηση της παθοφυσιολογίας της αρτηριακής σκληρίας έχει βελτιωθεί τα τελευταία χρόνια. Με την πρόοδο της ηλικίας, η αυξανόμενη σκληρία στις κεντρικές ελαστικές αρτηρίες εξαιτίας του αιμοδυναμικά προκαλούμενου κατακερματισμού της ελαστίνης αυξάνει την ταχύτητα διάδοσης του αρτηριακού κύματος, με αποτέλεσμα τα ανακλώμενα κύματα να φτάνουν στην αορτή πρώιμα στη συστολή παρά στη διαστολή<sup>8</sup>. Αυτό οδηγεί σε αυξημένη συστολική πίεση, αυξημένη ροή ηρεμίας και σφυγμικά κύματα υψηλότερης ροής κατά μήκος του αγγειακού δέντρου<sup>9,10</sup>.

Η αρτηριακή σκληρία, σήμα κατατεθέν της αγγειακής γήρανσης που προκαλείται από δομικές και κυτταρικές αλλαγές στο τοίχωμα των αγγείων, είναι μία από τις παθοφυσιολογικές διαδικασίες που έχουν συσχετισθεί με νοητική έκπτωση<sup>11-14</sup>, αλλά παραμένει ένας λιγότερο μελετημένος παράγοντας κινδύνου μείωσης της γνωσιακής λειτουργίας στην ύστερη ζωή. Επιπροσθέτως, η αρτηριακή σκληρία έχει βρεθεί ότι συσχετίζεται με δομικές αλλαγές στον εγκέφαλο, κυρίως αλλοιώσεις της λευκής ουσίας, εγκεφαλικά κενοτοπιώδη έμφρακτα και φλοιϊκή εγκεφαλική ατροφία<sup>15-18</sup>. Οι μικροαγγειακές εγκεφαλικές αλλοιώσεις και συγκεκριμένα οι αλλοιώσεις της λευκής ουσίας έχουν συσχετισθεί ανεξάρτητα με νοητική έκπτωση<sup>19-22</sup> και λόγω αυτού μπορεί να είναι μέρος του μηχανισμού μέσω του οποίου η αρτηριακή σκληρία συσχετίζεται με την ελάττωση της διανοητικής λειτουργίας. Στη βιβλιογραφία, έχει υποτεθεί ότι τα σφυγμικά κύματα υψηλής ροής μέσω της καρωτίδας και των σπονδυλικών αρτηριών εκτείνονται βαθιά στη μικροκυκλοφορία του εγκεφάλου οδηγώντας σε αγγειακή ρήξη και επακόλουθα σε μικροαιμορραγίες, ενδοθηλιακή απογύμνωση και θρομβωτική απόφραξη<sup>23-24</sup>. Οι αλ-

λοιώσεις της λευκής ουσίας στις οδούς που τροφοδοτούνται από την πρόσθια και τη μέση εγκεφαλική αρτηρία έχουν συσχετισθεί με λειτουργικά προβλήματα, υποδεικνύοντας μια σχέση μεταξύ αγγειοεγκεφαλικής παθολογίας, αλλαγών της λευκής ουσίας και νοητικής ικανότητας<sup>25</sup>.

## ΑΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΗ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΜΙΚΡΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ

### Γενική περιγραφή

Η ασυμπτωματική ENMA περιλαμβάνει τις υπερεντάσεις λευκής ουσίας, τα σιωπηλά κενοτοπιώδη έμφρακτα και τις μικροαιμορραγίες. Οι υπερεντάσεις λευκής ουσίας αφορούν σε αμφοτερόπλευρες, κυρίως συμμετρικές υψηλού σήματος περιοχές στις T2 ακολουθίες της μαγνητικής τομογραφίας και αποτελούν συχνό εύρημα σε πιο ηλικιωμένα άτομα. Οι υπερεντάσεις λευκής ουσίας παρουσιάζουν ισχυρή συσχέτιση με αγγειακούς παράγοντες κινδύνου, ΑΕΕ και νοητική έκπτωση<sup>1</sup>. Τα σιωπηλά κενοτοπιώδη έμφρακτα απεικονίζονται συχνά σε ασυμπτωματικά μεγαλύτερης ηλικίας άτομα και σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ΑΕΕ, αδυναμία βάδισης και άνοια<sup>1</sup>. Τέλος, οι μικροαιμορραγίες είναι μικρές, χαμηλού σήματος αλλοιώσεις ορατές στις T2-weighted gradient-recalled echo ή στις susceptibility-weighted ακολουθίες και πιο συχνά εντοπίζονται στο σημείο σύζευξης φλοιώδους-υποφλοιώδους μοίρας, στην εν τω βάθει φαιά ή τη λευκή ουσία των εγκεφαλικών ημισφαιρίων, στο στέλεχος και στην παρεγκεφαλίδα<sup>1</sup>. Οι μικροαιμορραγίες συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης ισχαιμικών και αιμορραγικών ΑΕΕ καθώς και άνοιας.

### Εκτίμηση και κλινική σημασία

Οι υπερεντάσεις της λευκής ουσίας ορίζονται ως μία ανώμαλου περιγράμματος, περικοιλιακή, υψηλού σήματος περιοχή (Fazekas σκορ  $\geq 3$ ) και/ή πρώιμες συρρέουσες ή μεμονωμένες συρρέουσες υψηλού σήματος αλλοιώσεις της εν τω βάθει λευκής ουσίας (Fazekas σκορ  $\geq 2$ ) στις FLAIR ακολουθίες της μαγνητικής τομογραφίας εγκεφάλου<sup>26</sup>. Το σιωπηλό κενοτοπιώδες έμφρακτο ορίζεται σαν μια εστιακή αλλοίωση  $\geq 3$  mm σε διάμετρο, με υψηλό σήμα στην T2 ακολουθία της μαγνητικής τομογραφίας και χαμηλό σήμα στη FLAIR ακολουθία<sup>27</sup>. Τέλος, η μικροαιμορραγία ορίζεται ως μια εστιακή περιοχή με απώλεια σήματος στο εγκεφαλικό παρέγχυμα με διαστάσεις  $< 5$  mm στις T2 ακολουθίες<sup>28</sup>.

Η ασυμπτωματική ΕΝΜΑ αποτελεί μία συχνή αιτία ΑΕΕ και αγγειακής άνοιας<sup>1</sup>. Στην πραγματικότητα, οι αλλοιώσεις αυτές δεν είναι σιωπηλές αλλά μάλλον αυξάνουν αργά τον κίνδυνο ΑΕΕ και άνοιας. Για παράδειγμα, καθώς ο αριθμός των σιωπηλών κενотоπιωδών εμφράκτων και των μικροαιμορραγιών αυξάνεται, αυξάνεται και ο κίνδυνος αγγειοεγκεφαλικής νόσου και νοητικής έκπτωσης. Παρομοίως, καθώς οι περιοχές υπερεντάσεων λευκής ουσίας αυξάνονται σε μέγεθος, αυξάνεται και ο κίνδυνος νόσου. Η ηλικία και η υπέρταση είναι γνωστοί παράγοντες κινδύνου για την ασυμπτωματική ΕΝΜΑ<sup>29</sup>. Η πίεση παλμού και η μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης μπορούν επίσης να συνεισφέρουν στον κίνδυνο για την ασυμπτωματική ΕΝΜΑ καθώς και στον κίνδυνο καρδιαγγειακών και αγγειοεγκεφαλικών νόσων<sup>30,31</sup>.

### Συσχέτιση με την αρτηριακή σκληρία

Η αρτηριακή σκληρία παρουσιάζει ανεξάρτητη συσχέτιση με την ΕΝΜΑ και πιο συγκεκριμένα με τις υπερεντάσεις της λευκής ουσίας<sup>26</sup> και τα σιωπηλά κενотоπιώδη εμφρακτα<sup>27,32</sup>. Ωστόσο οι μελέτες έδειξαν αντικρουόμενα αποτελέσματα όσον αφορά την εντόπιση των υπερεντάσεων της λευκής ουσίας που σχετίζονται με την αρτηριακή σκληρία. Μία μελέτη σε 132 ασυμπτωματικά ηλικιωμένα άτομα έδειξε ότι η ταχύτητα σφυγμικού κύματος (ΤΣΚ) συσχετίζεται με την παρουσία μόνο περικοιλιακών υπερεντάσεων της λευκής ουσίας<sup>33</sup>, ενώ μία άλλη σε παρόμοιο πληθυσμό βρήκε ότι η ΤΣΚ συσχετίζεται με την παρουσία μόνο εν τω βάθει αλλοιώσεων της λευκής ουσίας<sup>34</sup>. Δύο μελέτες που χρησιμοποίησαν την πίεση παλμού ως μέτρο της αρτηριακής σκληρίας έδειξαν ότι η αυξημένη πίεση παλμού συσχετίζεται με υπερεντάσεις στη λευκή ουσία στο πρόσθιο σκέλος της έσω κάψας σε μεσήλικα άτομα και στην προμετωπιαία περιοχή σε ηλικιωμένα, καθώς επίσης και ότι τιμές πίεσης παλμού > 54 mmHg συσχετίζονταν με την παρουσία προχωρημένων αλλοιώσεων υψηλού σήματος της λευκής ουσίας<sup>35,36</sup>. Η υψηλότερη ΤΣΚ συσχετίζεται με υψηλότερο φορτίο αλλοιώσεων της λευκής ουσίας<sup>37-40</sup> και άτομα με αλλοιώσεις της λευκής ουσίας ή σιωπηλά κενотоπιώδη εμφρακτα είχαν υψηλότερη ΤΣΚ<sup>41,42</sup> συγκριτικά με αυτά που δεν παρουσίαζαν ασυμπτωματικές εγκεφαλικές βλάβες.

Επιπλέον των συγχρονικών μελετών, δύο προοπτικές μελέτες έδειξαν ότι η ΤΣΚ που μετρήθηκε

κατά την είσοδο των ασθενών στη μελέτη αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη του φορτίου των αλλοιώσεων της λευκής ουσίας κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, μετά από προσαρμογή ως προς τους δημογραφικούς και καρδιαγγειακούς παράγοντες. Ωστόσο, ενώ η μία μελέτη βρήκε ότι η ΤΣΚ προβλέπει το ολικό φορτίο αλλοιώσεων της λευκής ουσίας<sup>43</sup>, η άλλη διαπίστωσε ότι η αρτηριακή σκληρία συσχετιζόταν μόνο με το φορτίο αλλοιώσεων στην αριστερή άνω επιμήκη δεσμίδα και όχι με τις άλλες οδούς<sup>44</sup>. Πρέπει να σημειωθεί ότι η νευροαπεικόνιση δεν ήταν διαθέσιμη κατά την έναρξη της μελέτης, γεγονός που καθιστά αδύνατο τον καθορισμό της προγνωστικής αξίας της ΤΣΚ, ανεξαρτήτως του αρχικού όγκου των αλλοιώσεων της λευκής ουσίας.

Όσον αφορά στις μικροαιμορραγίες, οι συσχετίσεις μεταξύ αρτηριακής σκληρίας και μικροαιμορραγιών είναι αλληλοσυγκρουόμενες, γεγονός το οποίο μπορεί να σχετίζεται με τη διαφορετική αιτιολογία των μικροαιμορραγιών: τις διαφορές μεταξύ των εν τω βάθει και/ή των υποσκληριδιακών μικροαιμορραγιών και των λοβιακών μικροαιμορραγιών. Οι εν τω βάθει μικροαιμορραγίες, οι οποίες εντοπίζονται στα βασικά γάγγλια, προκαλούνται κυρίως από υπερτασική νόσο των μικρών αγγείων ενώ οι λοβιακές μικροαιμορραγίες προκαλούνται από εγκεφαλική αμυλοειδική αγγειοπάθεια<sup>28</sup>. Έτσι, αναμένονται τόσο θετικές όσο και αρνητικές συσχετίσεις μεταξύ των μικροαιμορραγιών και της αρτηριακής σκληρίας οι οποίες εξαρτώνται από τις διαφορές μεταξύ των συμμετεχόντων.

### Συσχέτιση με την κεντρική αρτηριακή πίεση

Τα αυξημένα επίπεδα αρτηριακής πίεσης αποτελούν έναν από τους πιο αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου για σιωπηλά εγκεφαλικά εμφρακτα και αλλοιώσεις της λευκής ουσίας<sup>45-47</sup>. Οι τιμές της αρτηριακής πίεσης που καταγράφονται στο εγγύς τμήμα της αορτής (κεντρική αρτηριακή πίεση, ΚΑΠ) σχετίζονται πολύ περισσότερο απ' ό,τι η βραχιόνιος πίεση με την παθογένεση των καρδιαγγειακών νόσων<sup>48-51</sup>. Η κεντρική αρτηριακή πίεση μπορεί εύκολα και αναίμακτα να αναπαραχθεί από την αρτηριακή κυματομορφή που λαμβάνεται από την τονομετρία στην κερκιδική αρτηρία<sup>50</sup>. Πολλές μελέτες έχουν καταδείξει την πολύ ισχυρή συσχέτιση της κεντρικής πίεσης με καρδιαγγειακά συμβάντα συμπεριλαμβανομένων των ΑΕΕ<sup>52-55</sup>. Όσον αφορά

στην ασυμπτωματική ΕΝΜΑ, η μελέτη των Shrestha και των συναδέλφων του ήταν η πρώτη που κατέδειξε ότι η ΚΑΠ συσχετίζεται θετικά με την παρουσία περικοιλιακών αλλοιώσεων και αλλοιώσεων της εν τω βάθει λευκής ουσίας του εγκεφάλου όπως αυτές απεικονίζονται στη μαγνητική τομογραφία<sup>53</sup>. Έκτοτε έχουν δημοσιευθεί λίγες μελέτες πάνω στο θέμα αλλά οι περισσότερες είχαν αντικρουόμενα αποτελέσματα και περιορισμένο δείγμα και σχετικά νεαρής ηλικίας ασθενείς. Πρόσφατα δημοσιεύθηκε η μελέτη των Matsumoto και των συναδέλφων του<sup>56</sup>, στόχος της οποίας ήταν να διερευνήσει τη συσχέτιση της κεντρικής και βραχιονίου πίεσης με την υποκλινική αγγειακή νόσο του εγκεφάλου σε έναν γηραιότερο πληθυσμό χωρίς προηγούμενο ιστορικό εγκεφαλικού. Η μελέτη προσδιόρισε ότι τόσο η βραχιόνια όσο και η κεντρική πίεση παλμού συσχετίζονται ανεξάρτητα με τα σιωπηλά εγκεφαλικά έμφρακτα, ενώ οι υψηλότερες τιμές ΚΑΠ και πίεσης παλμού αλλά όχι η βραχιόνια πίεση είχαν σημαντική συσχέτιση με το φορτίο των αλλοιώσεων της λευκής ουσίας. Είναι φανερό λοιπόν ότι η μέτρηση της κεντρικής πίεσης και η συνεπαγόμενη εκτίμηση του κινδύνου υποκλινικής εγκεφαλικής νόσου είναι σημαντικά για την εφαρμογή πιο αποτελεσματικών στρατηγικών πρόληψης των εγκεφαλικών.

## ΝΟΗΤΙΚΗ ΕΚΠΤΩΣΗ

Η ασυμπτωματική ΕΝΜΑ όπως τα σιωπηλά κενοτοπιώδη έμφρακτα, οι αλλοιώσεις της λευκής ουσίας και οι μικροαιμορραγίες είναι γνωστοί παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση νοητικής έκπτωσης<sup>1,2</sup>. Η νοητική έκπτωση συμπεριλαμβανομένης της άνοιας επίσης συσχετίζεται με την αρτηριακή σκληρία<sup>57-61</sup>. Η αυξημένη ΤΣΚ σχετίζεται με νοητική έκπτωση<sup>61,62</sup> και είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης νοητικής εξασθένησης<sup>59,60</sup> και εναπόθεσης β-αμυλοειδούς στον εγκέφαλο των ηλικιωμένων ασθενών<sup>63</sup>. Πιο συγκεκριμένα, οι Hughes και οι συνάδελφοί του<sup>63</sup> ανέδειξαν συσχετίσεις μεταξύ της αρτηριακής σκληρίας και της εναπόθεσης β-αμυλοειδούς στον εγκέφαλο ανεξαρτήτως της αρτηριακής πίεσης.

Μια μετανάλυση 6 μελετών έδειξε ότι η αρτηριακή σκληρία είναι σημαντικά υψηλότερη σε άτομα με αγγειακή άνοια σε σύγκριση με άτομα με νόσο Alzheimer και υγιή άτομα χωρίς άνοια<sup>64</sup>. Μια μελέτη επίσης κατέδειξε ότι η αρτηριακή σκληρία είναι σημαντικά υψηλότερη σε άτομα με αγγειακή ά-

νοια ή νόσο Alzheimer απ' ό,τι σε άτομα με ήπια γνωστική έκπτωση ή φυσιολογική γνωστική λειτουργία<sup>65</sup>. Ενώ η σχέση μεταξύ αρτηριακής σκληρίας και αγγειακής άνοιας δεν αμφισβητείται, οι παρατηρήσεις για τη συσχέτιση της αρτηριακής σκληρίας και της νόσου Alzheimer απαιτούν περαιτέρω έρευνα<sup>64,65</sup>. Μια πρόσφατη μελέτη βρήκε ότι η αυξημένη ΤΣΚ συσχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο ύπαρξης πλακών β-αμυλοειδούς όπως αυτές μετρούνται στην απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία και τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET)<sup>66</sup>.

Η αυξημένη αρτηριακή σκληρία έχει άμεση επίπτωση στις διαπυραίνουσες αρτηρίες του εγκεφάλου, γεγονός που οδηγεί σε μια τροποποιημένη δομή και λειτουργία, με επακόλουθη επίδραση στην κάθαρση του περιαγγειακού αμυλοειδούς από τον εγκέφαλο μέσω της αποστράγγισης του εγκεφαλονωτιαίου υγρού κατά μήκος του περιαγγειακού χώρου. Αυτό μπορεί να συμβάλλει σε μια διαταραχή της δυναμικής των αιμοφόρων αγγείων και της περιαγγειακής ροής του β-αμυλοειδούς προκαλώντας έτσι εμμέσως μειωμένη κάθαρσή του και οδηγώντας στον σχηματισμό πλακών. Γι' αυτό τον λόγο η αρτηριακή σκληρία μπορεί να συνεισφέρει στην παθογένεια της νοητικής έκπτωσης μέσω των πιθανών ρόλων της στις επιδράσεις της υπέρτασης στον εγκέφαλο, στην αγγειοεγκεφαλική νόσο, στην αγγειακή άνοια και στην παθολογία της νόσου Alzheimer<sup>31</sup>.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα ευρήματα αυτής της ανασκόπησης υποδεικνύουν ότι η αυξημένη αρτηριακή σκληρία συσχετίζεται σταθερά με ασυμπτωματική νόσο μικρών αγγείων, πτωχή γνωστική λειτουργία στους ηλικιωμένους και προβλέπει τη νοητική έκπτωση και τις αλλοιώσεις της λευκής ουσίας.

Πολλές μελέτες έχουν αναφέρει συσχετίσεις μεταξύ της αρτηριακής σκληρίας και ποικίλων μοντέλων εγκεφαλικής βλάβης. Πιο συγκεκριμένα, ο Fazekas<sup>67</sup> ερμήνευσε τα παθολογοανατομικά ευρήματα των αλλοιώσεων της λευκής ουσίας ως εξής: αρτηρίες με παχιά τοιχώματα λόγω υαλίνωσης και ίνωσης, διευρυμένα περιαγγειακά διαστήματα πλαισιωμένα από ατροφική νευρολογία καθώς και εκτεταμένοι αρτηριακοί παλμοί θα μπορούσαν να εμπλέκονται στην παθογένεσή τους ξεκινώντας μια επίδραση τύπου υδραυλικού πλήγματος στον περιβάλλοντα ιστό. Πρόσφατα, κάποιοι μελετητές έχουν προτείνει νέους παθοφυσιολογικούς μηχανι-



σιμούς<sup>68,69</sup>. Οι Van Sloten και οι συνάδελφοί του<sup>68</sup> έδειξαν ότι η αυξημένη παλμική πίεση και ροή μπορούν άμεσα να οδηγήσουν σε εγκεφαλική βλάβη της μικροκυκλοφορίας και να επάγουν μια αντίδραση μικροαγγειακής αναδιαμόρφωσης. Οι O' Rourke και Hashimoto<sup>69</sup> έχουν επίσης δείξει με λεπτομέρεια ότι η έντονη παλμικότητα προκαλεί κόπωση και διάσπαση της ελαστικής μεμβράνης των κεντρικών αρτηριών, με αποτέλεσμα αυτές να γίνονται άκαμπτες και οι ανακλάσεις να επιστρέφουν νωρίτερα στην καρδιά. Κατά συνέπεια, η αορτική συστολική πίεση αυξάνεται, η διαστολική πίεση ελαττώνεται και η παλμική ροή εκτείνεται περαιτέρω στις μικρές εγκεφαλικές αρτηρίες, γεγονός το οποίο οδηγεί σε καταστροφή του εγκεφαλικού παρεγχύματος.

Τα ευρήματα αυτής της ανασκόπησης υποδηλώνουν μια θετική συσχέτιση της αρτηριακής σκληρίας με τις αλλοιώσεις της λευκής ουσίας και τα σιωπηλά εγκεφαλικά έμφρακτα και μια αρνητική συσχέτιση μεταξύ της αρτηριακής σκληρίας και της νοητικής απόδοσης. Τα σιωπηλά κενотоπιώδη έμφρακτα προκαλούνται από μη επαρκή απορρόφηση του αυξημένου παλμικού κύματος εξαιτίας της αρτηριακής σκληρίας, γεγονός που επιδεινώνει τη νόσο μικρών αγγείων στον εγκέφαλο μέσω της υψηλής παλμικής ροής<sup>70</sup>. Παρ' όλα αυτά, παραμένει μια σαφής πιθανότητα η συσχέτιση μεταξύ αρτηριακής σκληρίας και νόσου μικρών αγγείων να είναι έμμεση και να οφείλεται πιθανώς στο γεγονός ότι μοιράζονται κοινούς αγγειακούς παράγοντες κινδύνου<sup>70,43</sup>. Εικάζεται ότι η σχέση μεταξύ αρτηριακής σκληρίας και νόησης μπορεί να μεσολαβείται από τη νόσο μικρών αγγείων. Μια μελέτη βρήκε ότι η συσχέτιση μεταξύ ΤΣΚ και μνήμης δεν είναι πλέον σημαντική εάν στα μοντέλα γνωσιακής λειτουργίας συμπεριληφθούν στοιχεία της δομής του εγκεφάλου (το φορτίο των αλλοιώσεων της λευκής ουσίας, τα υποφλοιώδη έμφρακτα, και ο όγκος της φαιάς και της λευκής ουσίας)<sup>38</sup>. Μελέτες έχουν βρει ότι η αλλαγή της λευκής ουσίας συσχετίζεται με τη νοητική λειτουργία, παρ' όλα αυτά σημειώνεται ότι αυτές οι μελέτες βασίζονται σε μεγάλο βαθμό σε συσχετιστικές μεθόδους και ως τέτοιες δεν μπορούν να αποδείξουν μια αιτιολογική σχέση μεταξύ των αλλοιώσεων της λευκής ουσίας και της πτωχής νοητικής απόδοσης<sup>71</sup>. Περισσότερες μελέτες χρειάζονται για να καθορίσουν τον βαθμό στον οποίο η νόσος μικρών αγγείων εμπλέκεται στη σχέση αρτηριακής σκληρίας και νόησης.

Ενώ τα δεδομένα που εξετάζουν την αρτηριακή

σκληρία και τη γνωστική λειτουργία υποδεικνύουν ισχυρή μεταξύ τους συσχέτιση, ειδικά όσον αφορά στη σφαιρική γνωστική λειτουργία, στην εκτελεστική λειτουργία, στην ταχύτητα επεξεργασίας και στη μνήμη, αρκετοί μεθοδολογικοί περιορισμοί εμποδίζουν από το να παγιωθεί αυτή η συσχέτιση. Αναφορικά με τη νοητική ικανότητα, φαίνεται ότι η βιβλιογραφία έχει στηριχθεί υπερβολικά στο mini mental status examination (MMSE), το οποίο είναι ένα εργαλείο διαλογής, παρ' ένα ακριβές τεστ αξιολόγησης της γνωστικής λειτουργίας<sup>72</sup>. Παρ' όλο που το MMSE είναι ένα χρήσιμο εργαλείο, μπορεί να μην είναι αρκετά ευαίσθητο στο να ανιχνεύσει ανεπαίσθητες αλλαγές στη νοητική λειτουργία σε υγιείς πληθυσμούς. Αυτό αποδεικνύεται από δύο μελέτες οι οποίες χρησιμοποίησαν σειρές ασθενών από την κοινότητα και οι οποίες δεν ανέφεραν συσχέτιση αρτηριακής σκληρίας και MMSE σκορ αλλά βρήκαν συσχέτιση μεταξύ αρτηριακής σκληρίας και πιο συγκεκριμένων μέσων αξιολόγησης της γνωστικής λειτουργίας<sup>38,73</sup>. Ανάμεσα στις μελέτες που διερευνούσαν μεμονωμένα γνωστικά πεδία, υπάρχει σημαντική ασυμφωνία στις γνωστικές δοκιμασίες που χρησιμοποιήθηκαν για να προσδιορίσουν κάθε πεδίο. Κάποιες μελέτες χρησιμοποιούν ανάληψη παραγόντων για να καθορίσουν τις δοκιμασίες που προσδιορίζουν ένα πεδίο<sup>74</sup>, κάποιες άλλες χρησιμοποιούν ένα μεμονωμένο γνωστικό τεστ για να προσδιορίσουν το πεδίο<sup>75</sup> ενώ άλλες χρησιμοποιούν πολλαπλά τεστ<sup>76</sup>. Τα γνωσιακά πεδία παραδοσιακά έχουν οριστεί από περισσότερα του ενός ειδικά γνωσιακά τεστ και συγκεκριμένες δοκιμασίες έχουν εγκριθεί ώστε να προσδιορίζουν ξεχωριστά συγκεκριμένα πεδία<sup>77</sup>.

## ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Η ασυμπτωματική ENMA είναι ένα σημαντικό και καλά γνωστό οπτικό εύρημα στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας με και χωρίς παράγοντες κινδύνου για αγγειοεγκεφαλικές νόσους και νοητική έκπτωση. Η πλειοψηφία των μελετών αναγνώρισε μια συσχέτιση μεταξύ αρτηριακής σκληρίας και ασυμπτωματικής ENMA και γνωστικής λειτουργίας. Ωστόσο, περαιτέρω μελέτες απαιτούνται ώστε να αποσαφηνίσουν και να επιβεβαιώσουν την ισχύ και τα χαρακτηριστικά της συσχέτισης μεταξύ της αρτηριακής σκληρίας και της ασυμπτωματικής ENMA και νοητικής έκπτωσης.

**SUMMARY**

**Spiliopoulou S, Korompoki E, Tsoutsoura N, Mitsikosta E, Zakopoulos N, Manios E**

**The role of arterial stiffness in asymptomatic small vessel disease and cognitive function**

*Arterial Hypertension 2020; 29: 199-206.*

Asymptomatic cerebral small vessel disease, including white matter hyperintensities, silent lacunar infarcts and microbleeds, pose a risk for cerebrovascular disease and cognitive impairment. Arterial stiffness is a known predictor of cardiovascular disease and has also been associated with markers of cerebral small vessel disease as well as poor cognitive function. However, the consistency of these associations and their relationship to each other are unclear. We conducted a review of the evidence associating arterial stiffness with cognitive function and with markers of asymptomatic cerebral small vessel disease, specifically, white matter hyperintensities, silent lacunar infarcts and microbleeds. We found a positive association between increased arterial stiffness and radiological findings of asymptomatic cerebral small vessel disease. In addition, increased pulse wave velocity was an independent predictor of white matter hyperintensity volume. Moreover, increased arterial stiffness was associated with lower cognitive function and was predictive of cognitive decline. In conclusion, arterial stiffness is associated with asymptomatic cerebral small vessel disease and decreased cognitive function.

Key-words: arterial stiffness, central blood pressure, asymptomatic cerebrovascular disease, cognitive function

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ**

1. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Standards for Reporting Vascular Changes on Neuroimaging (STRIVE v1): Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol* 2013; 12: 822-838.
2. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 2010; 9: 689-701.
3. Saji N, Kimura K, Kawarai T, Shimizu H, Kita Y. Arterial stiffness and progressive neurological deficit in patients with acute deep subcortical infarction. *Stroke* 2012; 43: 3088-3090.
4. Saji N, Kimura K, Ohsaka G, et al. Functional independence measure scores predict level of long-term care required by patients after stroke: a multicenter retrospective cohort study. *Disabil Rehabil* 2015; 37: 331-337.
5. Takashima N, Turin TC, Matsui K, et al. The relationship of brachial-ankle pulse wave velocity to future cardiovascular disease events in the general Japanese population: the Takashima Study. *J Hum Hypertens* 2014; 28: 323-327.
6. Kim J, Song TJ, Song D, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity is a strong predictor for mortality in patients with acute stroke. *Hypertension* 2014; 64: 240-246.
7. Gronewold J, Hermann DM, Lehmann N, et al. Heinz Nixdorf Recall Study Investigative Group: Ankle-brachial index predicts stroke in the general population in addition to classical risk factors. *Atherosclerosis* 2014; 233: 545-550.
8. O'Rourke MF, Safar ME, Dzau V. The cardiovascular continuum extended: aging effects on the aorta and microvasculature. *Vasc Med* 2010; 15: 461-468.
9. O'Rourke MF, Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1-13.
10. Ziemann SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 932-943.
11. Benetos A, Watfa G, Hanon O, et al. Pulse wave velocity is associated with 1-year cognitive decline in the elderly older than 80 years: the PARTAGE study. *J Am Med Dir Assoc* 2012; 13: 239-243.
12. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011b; 42: 2672-2713.
13. Waldstein S, Elias M, Mahwah NJ. *Neuropsychology of Cardiovascular Disease*. Lawrence Erlbaum Associates 2001.
14. Waldstein SR, Rice SC, Thayer JF, Najjar SS, et al. Pulse pressure and pulse wave velocity are related to cognitive decline in the baltimore longitudinal study of aging. *Hypertension* 2007; 51: 99-104.
15. Bateman GA, Levi CR, Schofield P, et al. The venous manifestations of pulse wave encephalopathy: windkessel dysfunction in normal aging and senile dementia. *Neuroradiology* 2008; 50: 491-497.
16. Henry Feugeas MC, De Marco G, Peretti II, et al. Age-related cerebral white matter changes and pulse-wave encephalopathy: observations with three-dimensional MRI. *Magn Reson Imaging* 2005; 23: 929-937.
17. Henry-Feugeas MC, Roy C, Baron G, et al. Leukoaraiosis and pulse-wave encephalopathy: observations with phase-contrast MRI in mild cognitive impairment. *J Neuroradiol* 2009; 36: 212-218.
18. Nichols W, O'Rourke M, Vlachopoulos C. *McDonald's Blood Flow in Arteries*, 6th ed. London: Arnold, 2011.
19. Bozzali M, Padovani A, Caltagirone C, et al. Regional grey matter loss and brain disconnection across Alzheimer disease evolution. *Curr Med Chem* 2011; 18: 2452-2458.
20. Eckerstrom C, Olsson E, Klasson N, et al. High white matter lesion load is associated with hippocampal atrophy in mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2011; 31: 132-138.
21. Gili T, Cercignani M, Serra L, et al. Regional brain atrophy and functional disconnection across Alzheimer's disease evolution. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 58-66.
22. Grambaite R, Reinvang I, Selnes P, et al. Pre-dementia memory impairment is associated with white matter tract affection. *J Int Neuropsychol Soc* 2011; 17: 143-153.

23. Henskens LHG, Kroon AA, van Oostenbrugge RJ, et al. Increased aortic pulse wave velocity is associated with silent cerebral small-vessel disease in hypertensive patients. *Hypertension* 2008; 52: 1120-1126.
24. O'Rourke MF. Arterial aging: pathophysiological principles. *Vasc Med* 2007; 12: 329-341.
25. Wang L, Goldstein FC, Levey AI, et al. White matter hyperintensities and changes in white matter integrity in patients with Alzheimer's disease. *Neuroradiology* 2011; 53: 373-381.
26. Saji N, Shimizu H, Kawarai T, et al. Increased brachial-ankle pulse wave velocity is independently associated with white matter hyperintensities. *Neuroepidemiology* 2011; 36: 252-257.
27. Saji N, Kimura K, Shimizu H, Kita Y. Silent brain infarct is independently associated with arterial stiffness indicated by cardio-ankle vascular index (CAVI). *Hypertens Res* 2012; 35: 756-760.
28. Saji N, Kimura K, Yagita Y, et al. Deep cerebral microbleeds and chronic kidney disease in patients with acute lacunar infarcts. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015; 11: 2572-2579.
29. Saji N, Shimizu H, Kawarai T, et al. Clinical features of a first-ever lacunar infarction in Japanese patients: poor outcome in females. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2011; 20: 231-235.
30. Lau KK, Wong YK, Chan YH, Teo KC, et al. Visit-to-visit blood pressure variability as a prognostic marker in patients with cardiovascular and cerebrovascular diseases: relationships and comparisons with vascular markers of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2014; 235: 230-235.
31. Tzourio C, Laurent S, Debette S. Is hypertension associated with an accelerated aging of the brain? *Hypertension* 2014; 63: 894-890.
32. Saji N, Kimura K, Shimizu H, et al. Association between silent brain infarct and arterial stiffness indicated by brachial-ankle pulse wave velocity. *Intern Med* 2012; 51: 1003-1008.
33. Ohmine T, Miwa Y, Yao H, et al. Association between arterial stiffness and cerebral white matter lesions in community dwelling elderly subjects. *Hypertens Res* 2008; 31: 75-81.
34. Kuo H-K, Chen C-Y, Liu H-M, et al. Metabolic risks, white matter hyperintensities, and arterial stiffness in high-functioning healthy adults. *Int J Cardiol* 2010; 143: 184-191.
35. Kennedy KM, Raz N. Pattern of normal age-related regional differences in white matter microstructure is modified by vascular risk. *Brain Res* 2009; 1297: 41-56.
36. Kim CK, Lee S-H, Kim BJ, et al. Age-independent association of pulse pressure with cerebral white matter lesions in asymptomatic elderly individuals. *J Hypertens* 2011; 29: 325-329.
37. Coutinho T, Turner ST, Kullo IJ. Aortic pulse wave velocity is associated with measures of subclinical target organ damage. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011; 4: 754-761.
38. Mitchell GF, van Buchem MA, Sigurdsson S, et al. Arterial stiffness, pressure and flow pulsatility and brain structure and function: the age, gene/environment susceptibility - Reykjavik Study. *Brain* 2011; 134: 3398-3407.
39. Poels MM, Zaccai K, Verwoert GC, et al. Arterial stiffness and cerebral small vessel disease: the Rotterdam scan study. *Stroke* 2012; 43: 2637-2642.
40. Tsao CW, Seshadri S, Beiser AS, et al. Relations of arterial stiffness and endothelial function to brain aging in the community. *Neurology* 2013; 81: 984-991.
41. Hatanaka R, Obara T, Watabe D, et al. Association of arterial stiffness with silent Cerebrovascular lesions: the Ohasama study. *Cerebrovasc Dis* 2011; 31: 329-337.
42. Ochi N, Kohara K, Tabara Y, et al. Association of central systolic blood pressure with intracerebral small vessel disease in Japanese. *Am J Hypertens* 2010; 23: 889-894.
43. King KS, Chen KX, Hulsey KM, et al. White matter hyperintensities: use of aortic arch pulse wave velocity to predict volume independent of other cardiovascular risk factors. *Radiology* 2013; 267: 709-717.
44. Rosano C, Watson N, Chang Y, et al. Aortic pulse wave velocity predicts focal white matter hyperintensities in a biracial cohort of older adults. *Hypertension* 2013; 61: 160-165.
45. de Leeuw FE, de Groot JC, Achten E, et al. Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 9-14.
46. Waldstein SR, Wendell CR, Lefkowitz DM, et al. Interactive relations of blood pressure and age to subclinical cerebrovascular disease. *J Hypertens* 2012; 30: 2352-2356.
47. Gutierrez J, Elkind MS, Cheung K, Rundek T, et al. Pulsatile and steady components of blood pressure and subclinical cerebrovascular disease: the Northern Manhattan Study. *J Hypertens* 2015; 33: 2115-2122.
48. McEniery CM, Cockcroft JR, Roman MJ, et al. Central blood pressure: current evidence and clinical importance. *Eur Heart J* 2014; 35: 1719-1725.
49. O'Rourke MF, Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1-13.
50. Agabiti-Rosei E, Mancia G, O'Rourke MF, et al. Central blood pressure measurements and antihypertensive therapy: a consensus document. *Hypertension* 2007; 50: 154-160.
51. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, et al. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2010; 31: 1865-1871.
52. Ochi N, Kohara K, Tabara Y, Nagai T, et al. Association of central systolic blood pressure with intracerebral small vessel disease in Japanese. *Am J Hypertens* 2010; 23: 889-894.
53. Shrestha I, Takahashi T, Nomura E, et al. Association between central systolic blood pressure, white matter lesions in cerebral MRI and carotid atherosclerosis. *Hypertens Res* 2009; 32: 869-874.
54. Takami T, Yamano S, Okada S, Sakuma M, et al. Major risk factors for the appearance of white-matter lesions on MRI in hypertensive patients with controlled blood pressure. *Vasc Health Risk Manag* 2012; 8: 169-176.
55. Mitchell GF, van Buchem MA, Sigurdsson S, et al. Arterial stiffness, pressure and flow pulsatility and brain structure and function: the Age, Gene/Environment

- Susceptibility-Reykjavik study. *Brain* 2011; 134(pt 11): 3398-3407.
56. Matsumoto K, Jin Z, Homma S, et al. Association Between Central Blood Pressure and Subclinical Cerebrovascular Disease in Older Adults. *Hypertension* 2020 Feb; 75(2): 580-587.
57. Kim J, Song TJ, Song D, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity is a strong predictor for mortality in patients with acute stroke. *Hypertension* 2014; 64: 240-246.
58. Gronewold J, Hermann DM, Lehmann N, et al. Ankle-brachial index predicts stroke in the general population in addition to classical risk factors. *Atherosclerosis* 2014; 233: 545-550.
59. Yukutake T, Yamada M, Fukutani N, et al. Arterial stiffness predicts cognitive decline in Japanese community-dwelling elderly subjects: a one-year follow-up study. *J Atheroscler Thromb* 2015; 22: 637-644.
60. Taniguchi Y, Fujiwara Y, Nofuji Y, et al. Prospective study of arterial stiffness and subsequent cognitive decline among community-dwelling older Japanese. *J Epidemiol* 2015; 25: 592-599.
61. Scuteri A, Wang H. Pulse wave velocity as a marker of cognitive impairment in the elderly. *J Alzheimers Dis* 2014; 42(suppl 4):S401-S410.
62. Zhong W, Cruickshanks KJ, Schubert CR, et al. Pulse wave velocity and cognitive function in older adults. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2014; 28: 44-49.
63. Hughes TM, Kuller LH, Barinas-Mitchell EJ, et al. Pulse wave velocity is associated with  $\beta$ -amyloid deposition in the brains of very elderly adults. *Neurology* 2013; 81: 1711-1718.
64. Rabkin SW, Jarvie G. Comparison of vascular stiffness in vascular dementia, Alzheimer dementia and cognitive impairment. *Blood Press* 2011; 20: 274-283.
65. Hanon O, Haulon S, Lenoir H, et al. Relationship between arterial stiffness and cognitive function in elderly subjects with complaints of memory loss. *Stroke* 2005; 36: 2193-2197.
66. Hughes TM, Kuller LH, Barinas-Mitchell EJ, et al. Pulse wave velocity is associated with beta-amyloid deposition in the brains of very elderly adults. *Neurology* 2013; 81: 1711-1718.
67. Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, et al. The morphologic correlate of incidental punctate white matter hyperintensities on MR images. *AJNR Am J Neuroradiol* 1991; 12: 915-921.
68. van Sloten TT, Protogerou AD, Henry RM, et al. Association between arterial stiffness, cerebral small vessel disease and cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2015; 53: 121-130.
69. O'Rourke MF, Hashimoto J: Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1-13.
70. Brandts A, van Elderen SG, Westenberg JJ, et al. Association of aortic arch pulse wave velocity with left ventricular mass and lacunar brain infarcts in hypertensive patients: assessment with MR imaging. *Radiology* 2009; 253: 681-688.
71. Salthouse TA. Neuroanatomical substrates of age-related cognitive decline. *Psychol Bull* 2011; 137: 753-784.
72. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-198.
73. Poels MMF, van Oijen M, Mattace-Raso FUS, et al. Arterial stiffness, cognitive decline, and risk of dementia: the Rotterdam study. *Stroke* 2007; 38: 888-892.
74. Elias MF, Robbins MA, Budge MM, et al. Arterial pulse wave velocity and cognition with advancing age. *Hypertension* 2009; 53: 668-673.
75. Watson NL, Sutton-Tyrrell K, Rosano C, et al. Arterial stiffness and cognitive decline in well-functioning older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2011; 66: 1336-1342.
76. Singer J, Trollor JN, Crawford J, et al. The association between pulse wave velocity and cognitive function: the Sydney memory and ageing study. *PLoS One* 2013; 8: e61855.
77. Lezak M, Howieson D, Bigler E, et al. *Neuropsychological Assessment*. 5th ed. USA: Oxford University Press, 2004.