

Artículo de Revisión

Deterioro cognitivo y rigidez arterial

Cognitive impairment and arterial stiffness

E. Alejandro De Cerchio¹, Jorge Parras¹, María Laura Reyes¹, Augusto Vicario²

1 Instituto de Cardiología de Corrientes "Juana Francisca Cabral". 2 Hospital Español de Buenos Aires

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 17 de enero de 2015
Aceptado después de revisión el
7 de febrero de 2015
Online el 31 de marzo de 2015
www.revistafac.org.ar

Los autores declaran no tener
conflicto de intereses

Palabras clave:

Rigidez arterial
Déficit cognitivo
Examen mental mínimo

RESÚMEN

La rigidez arterial es un fenómeno estrechamente relacionado a la edad, aumenta conforme envejecemos y con la exposición prolongada a factores de riesgo, que aceleran este proceso e incrementan el riesgo de presentar un evento vascular. La rigidez de las grandes arterias y el fenómeno de reflexión de onda han sido identificados como los más importantes determinantes fisiopatológicos de la hipertensión sistólica aislada y del aumento de la presión de pulso y de la pulsatilidad del flujo cerebral. La transmisión de esta excesiva pulsatilidad al cerebro daña estructuras microvasculares y genera alteraciones en los dominios cognitivos. El efecto aditivo de la medición de la velocidad de onda de pulso como marcador de rigidez vascular en la estratificación del riesgo, más allá de los factores de riesgo tradicionales, incluyendo el SCORE europeo y el score de Framingham, ha sido demostrado. Las baterías de test para evaluar el estado cognitivo de los pacientes han objetivado su utilidad y aplicabilidad en la práctica médica. Se discuten los mecanismos directos e indirectos por los que se pueden relacionar a la presión de pulso y la velocidad de onda de pulso con la disminución de la función cognitiva.

Cognitive impairment and arterial stiffness.

ABSTRACT

Arterial stiffness is a phenomenon closely related to age, increases with aging and prolonged exposure to risk factors that accelerate this process and increase the risk of a vascular event. The stiffness of large arteries and wave reflections phenomenon have been identified as the most important pathophysiological determinants of isolated systolic hypertension and increased pulse pressure and cerebral blood flow pulsatility. This excessive transmission of pulsatility damages brain microvascular structures and generates changes in the cognitive domains. The additive effect of the measurement of pulse wave velocity as a marker of vascular stiffness in risk stratification beyond traditional risk factors, including the European SCORE and Framingham score has been demonstrated. The battery of tests designated to assess the cognitive status of patients have objectified their usefulness and applicability in medical practice. Direct and indirect mechanisms by which they can relate pulse pressure and pulse wave velocity to decreased cognitive function are discussed.

Evaluación de la rigidez arterial. Un método para aproximarse a la función cognitiva.

La rigidez arterial es un fenómeno estrechamente relacionado a la edad, aumenta conforme envejecemos y con la exposición prolongada a factores de riesgo (hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes, tabaquismo, etc.), que contribuyen y aceleran este proceso de manera tal que, el riesgo de presentar un evento cardio o cerebrovascular se incrementa. Esta trayectoria desde arterias sanas y complacientes en las

personas jóvenes hasta arterias rígidas con impedancia elevada en las personas mayores impacta en forma negativa en los órganos, sobre todo en aquellos con alto flujo sanguíneo como el riñón y el cerebro¹.

La rigidez aumentada en las grandes arterias centrales, está asociada con un aumento en la "pulsatilidad" que se transmite, en forma directa, a las pequeñas arterias cerebrales, provocando una lesión "mecánica" de la sustancia blanca, que confiere junto al daño isquémico un riesgo incre-

mentado no solo de ataque vasculo-encefálico sino también el de enfermedades neurocognitivas tales como el deterioro cognitivo leve y la demencia.

Las demencias, en cualquiera de sus formas, son cuadros devastadores para la autonomía de las personas y la única medida con que contamos para retrasar su aparición o enlentecer su progresión es el control de la enfermedad vascular. La rigidez vascular, el proceso aterosclerótico y las lesiones de sustancia blanca han sido asociados con el deterioro cognitivo. Este es un proceso sub-clínico y silente que comienza varios años antes de que la enfermedad exprese su clínica. Así, resulta imprescindible conocer la fisiopatología del compromiso vascular y contar con métodos diagnósticos que permitan un diagnóstico temprano. De manera que, el estudio de la rigidez arterial ("Velocidad Onda Pulso"-VOP) puede ser una metodología de gran utilidad dentro de las estrategias preventivas².

Mecanismos fisiopatológicos entre la rigidez arterial y la circulación cerebral

En adultos jóvenes y sanos, la aorta es altamente complaciente y las arterias de primera generación son relativamente rígidas. Esta abrupta transición desde la baja impedancia aortica hasta la alta impedancia de las ramas vasculares representa una gran falta de concordancia.

La rigidez de las grandes arterias y el fenómeno de reflexión de onda han sido identificados como los más importantes determinantes fisiopatológicos de Hipertensión sistólica aislada y de la presión de pulso que se incrementa con la edad^{3,5}. Cuando la onda pulsátil se encuentra con esta discontinuidad, una parte de la energía almacenada en esa onda se refleja y por lo tanto no se transmite a la vasculatura distal. La reflexión de la onda en la unión entre la aorta normalmente complaciente y las relativamente rígidas arterias musculares representa un mecanismo de protección que limita la transmisión de pulsatilidad excesiva en la microcirculación. La magnitud de la onda reflejada (coeficiente de reflexión), dependerá del grado de desajuste entre la impedancia de los vasos distales y los vasos proximales. Un aumento desproporcionado de la impedancia aórtica con poco cambio o una disminución en la impedancia de las arterias musculares con la edad o en presencia de varios factores de riesgo vascular, conduce a que el coeficiente de reflexión se reduzca en la interfaz entre la aorta y los vasos de ramificación, aumentando la transmisión de la energía de vaivén en la periferia donde puede causar daño⁶.

Resumiendo el cerebro no está a resguardo de la naturaleza pulsátil del flujo sanguíneo. El incremento de la pulsatilidad asociado con la rigidez arterial, ubica a los vasos distales del cerebro en riesgo de sufrir una lesión directa. Por lo tanto la "rigidez arterial" puede impactar en forma negativa tanto en la macro como en la microcirculación, comprometiendo la perfusión cerebral, la función endotelial (con disminución en la producción de óxido nítrico), altera la barrera hemoencefálica, y provoca las lesiones cerebrales subcorticales aumentando el riesgo de compromiso cognitivo⁷⁻⁹.

¿Como evaluar la "rigidez arterial"?

Si bien hay signos clínicos muy útiles que reflejan la rigidez o baja *compliance* de una arteria, tales como la "presión sistólica aislada" y la "presión de pulso" sin dudas la velocidad de onda de pulso carótido-femoral (VOP-CF), es el "gold Standard" para evaluar la rigidez arterial¹⁰.

Dado la relación continua entre rigidez arterial y eventos vasculares, es que las guías de la European Society of Hypertension/European Society of Cardiology en 2007 han sugerido que un umbral de mayor 12m/s es representativo de una alteración de la función aórtica en pacientes hipertensos de mediana edad¹¹. Siendo este valor ajustado, en un estudio reciente, a 10m/s, utilizando la distancia directa carótido-femoral, tomando en cuenta la verdadera distancia anatómica un 20% más corta (ej: 0.8 x 12 m/s o 10 m/s)¹².

La rigidez aórtica es un predictor independiente de eventos cardiovasculares fatales y no fatales en pacientes con hipertensión arterial¹³⁻¹⁴. El efecto aditivo de las medidas de la VOP en la estratificación del riesgo, más allá de los factores de riesgo tradicionales, incluyendo el SCORE europeo y el score de Framingham, ha sido cuantificado en numerosos estudios¹⁵⁻¹⁷. Esto permite que, una proporción considerable de pacientes con riesgo intermedio podrían re-clasificarse en alto o bajo riesgo cardiovascular cuando la medición de rigidez arterial es tomada en cuenta¹⁸⁻²⁰.

El deterioro cognitivo de origen vascular

La hipertensión arterial es el factor de riesgo más frecuente y estrechamente relacionado a la génesis de la rigidez arterial y una amenaza para el cerebro, al punto que puede atribuírsele el 50% de los AVE (ataques vasculo-encefálico). El aumento de la presión sistólica y la presión de pulso (en especial a nivel de la aorta), como expresión de la rigidez arterial aumentada, provoca cambios estructurales en el sistema arterial del cerebro, generando mayor resistencia al flujo sanguíneo, isquemia, microhemorragias.

Durante décadas se consideró que la única consecuencia secundaria al daño vascular que las arterias cerebrales experimentan debido a la hipertensión o la presencia de factores de riesgo vascular era el AVE. Pero mucho antes de que el cerebro sufra un evento vascular agudo (infartos o hemorragias), puede disfuncionar y esta disfunción se relaciona con la magnitud del daño vascular cerebral, y su progresión cursa en forma sub-clínica durante largos períodos de tiempo. Este insulto vascular caracterizado por pequeños infartos (lagunas), lesiones isquémicas desmielinizantes de la sustancia blanca subcortical y periventricular (leucoaraiosis) y micro hemorragias (detectadas por la resonancia magnética nuclear-RMN de eco-gradiente) e incluso pérdida de volumen cerebral (atrofia cortical), pueden ser causa de alteraciones del juicio, disminución de la capacidad intelectual o de la memoria que habitualmente no son considerados como cuadros clínicos y son mal atribuidos al proceso de envejecimiento. De manera que, es menester entender el deterioro cognitivo de origen vascular como un *continuum* en el cual, desde los estados cognitivos normales hasta la

demencia, pasando por el "deterioro cognitivo leve" y ciertos cuadros de depresión, la patología vascular del cerebro, clínica o subclínica, parece ser la causa (figura 1)²¹.

El compromiso cognitivo ha sido relacionado con la "carga" de lesiones de la sustancia blanca, con su progresión y con la rigidez arterial y en todos ellos parece existir una relación directa en forma de "dosis-respuesta"²². De manera que los cambios funcionales que operan sobre el sistema vascular parecen estar de algún modo involucrados en el desarrollo de los síndromes demenciales, tanto la demencia vascular como la demencia de tipo Alzheimer (degenerativa). Así, la rigidez arterial ha sido considerado en diversas publicacio-

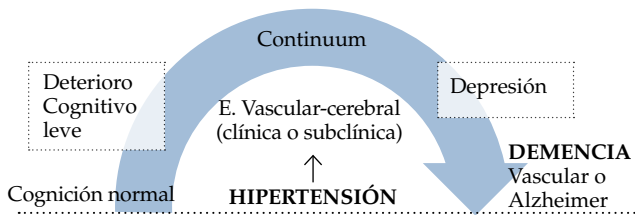


FIGURA 1.

Deterioro cognitivo vascular. Continuum.

nes como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de demencia y predictor de deterioro cognitivo²³⁻²⁵.

De manera que, la suma de factores de riesgo vascular, enfermedad aterosclerótica, lesiones de sustancia blanca, factores hemodinámicos (autorregulación del flujo cerebral) y rigidez arterial, podrían actuar de consuno y derivar en compromiso cognitivo (Figura 2).

El 30% de los pacientes hipertensos presentan patología cerebral como manifestación de daño de órgano blanco, sin ser diagnosticados. La evaluación neuro-psicológica y neuropsiquiátrica tanto como la implementación de métodos que permitan detectar el compromiso vascular, como la VOP, son imperativos en la prevención del deterioro cognitivo²¹.

Varias publicaciones dan cuenta de estas relaciones entre

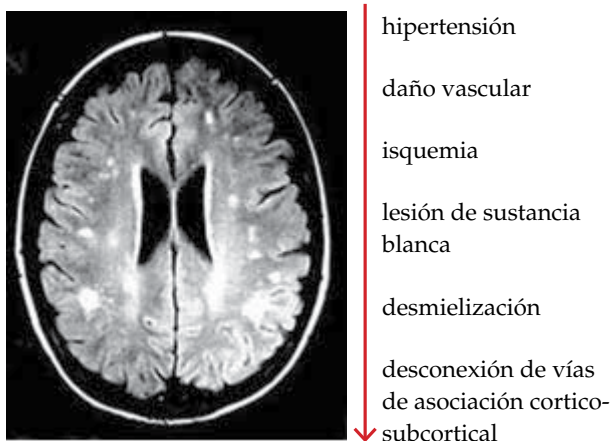


FIGURA 2.

Lesiones de la sustancia blanca. Síndromes de desconexión.

la rigidez arterial y alteraciones vasculares y la función del cerebro.

En un estudio realizado en 100 pacientes con "ataques isquémicos transitorios" o "AVE menores", Web J et al concluyeron que la presión de pulso, la rigidez de la aorta y de las arterias medias cerebrales, y el consiguiente aumento de la pulsatilidad se correlacionan en forma fuerte con la leucoaraiosis²⁴. Por su parte, Rosano C et al midieron la VOP en 300 pacientes adultos mayores y observaron que, los valores elevados se asociaban con más lesiones de la sustancia blanca y alteraciones cognitivas en los dominios de la memoria y la velocidad de procesamiento. Los autores conjeturaron si la rigidez arterial podría ser un marcador temprano de daño vascular y cognitivo del cerebro y si actuando precozmente sobre esta alteración se podría lograr un envejecimiento exitoso del cerebro²⁵.

El *Reykjavik Study* analizó las relaciones de velocidad de la onda de pulso carotídeo-femoral (VOP-CF), la presión del pulso central (PPC) y carotídea e índice de pulsatilidad con la estructura y función del cerebro. Entre los años 2002 y 2006, un total de 668 hombres y 378 mujeres entre 69 a 93 años de edad participaron en una detallada evaluación cardiovascular, neurocognitiva (memoria, velocidad de procesamiento y funciones ejecutivas), músculo esquelética y de fenotipos metabólicos. *AGES-Reykjaviker* fue aprobado por el Comité Nacional de Bioética en Islandia. Se pudo observar que los niveles más altos de presión arterial, flujo pulsátil y VOP se asociaron con lesiones microvasculares difusas cerebrales, incluyendo infartos subcorticales, mayor volumen de hiperintensidades de la sustancia blanca, con bajo rendimiento en los dominios cognitivos explorados. Los autores concluyeron que el aumento de la rigidez aórtica y el excesivo flujo pulsátil dañan la microcirculación, lo que lleva al daño tisular y la disminución del rendimiento cognitivo. La rigidez marcada de la aorta se asocia con la reducción de la onda de reflexión en la interface entre la carótida y la aorta, la transmisión de excesiva pulsatilidad en el cerebro daña estructuras microvasculares y arroja puntuaciones más bajas en varios dominios cognitivos²⁶.

En el *Baltimore Longitudinal Study of Aging* se evaluó también la relación de PP y VOP con la declinación cognitiva. Este fue un estudio prospectivo en 582 pacientes mayores de 60 años residentes voluntarios de la comunidad. Durante el seguimiento de 11 años, en 6 oportunidades fueron evaluados con una extensa batería neuropsicológica y medidas de la PP y VOP. Los autores concluyeron que los marcadores de rigidez arterial, ambos de igual forma, se asocian con disminución de la memoria verbal y no verbal y de la memoria de trabajo o concentración que con la declinación global en el mini-mental test.

El Registro Cognitivo en pacientes Hipertensos, un estudio que intenta conocer el estado cognitivo en la población con hipertensión arterial, realizó un sub-estudio en un grupo de pacientes al que se les agregó algunos con múltiples factores de riesgo, que además de las tomas de presión arterial y los test neuropsicológicos (Mínimo Examen Cognitivo) fue-

ron evaluados con la VOP (**Tabla 1**). Incluimos 35 pacientes de 60 o más años de edad. El 60% de sexo masculino con una edad media de 69 (DS 7) años, el 86% eran hipertensos, 14% diabéticos, 54% dislipidémicos y 8% fumadores. Realizamos un análisis de correlación entre VOP y el puntaje obtenido en cada prueba del MEC (mini-mental test, test del reloj y mini-Boston), así como también con el puntaje total obtenido de la suma de cada una de las pruebas. También repetimos el análisis de correlación con la PP. La VOP no estuvo asociada en forma estadística con ninguna de las pruebas, aunque todas mostraron una relación inversa (a

TABLA 1.

Mínimo Examen Cognitivo (MEC).

Test Mínimo del Examen del Estado Mental (MMT)
Test de Orientación Temporal
Test del reloj
Test seriales frontales
Test mínimo de denominación

mayor VOP, menor puntaje en las pruebas cognitivas). Sin embargo la PP sí mostró una asociación estadísticamente significativa con el puntaje total de las pruebas, con rho de Spearman de $-0,48$ (p menor de $0,05$). Es probable que la falta de asociación de la VOP tenga relación con el pequeño tamaño de la muestra, por lo que deberemos esperar a reunir un mayor número de pacientes. Es posible además la presencia de factores de confusión que no hayamos podido identificar. Como resumen podemos decir que con el número actual de pacientes no pudimos demostrar una asociación entre VOP y pruebas cognitivas, sin embargo si hallamos una relación inversa significativa entre PP y puntaje del MEC (**Figuras 3 y 4**).

Evaluación cognitiva del cerebro como órgano blanco. ¿Deberíamos evaluar del punto de vista cognitivo a todos los pacientes?

La relación entre factores de riesgo vascular y especialmente la hipertensión arterial con la injuria cerebral silenciosa, la cual tiene un reconocido y fuerte valor predictivo para *infarto cerebral*, deterioro cognitivo y demencia; sugiere que debemos atender el problema²¹.

De todos modos realizar una RNM a todos los pacientes es inviable económicamente y poco práctico. Más razonable es tratar de identificar a pacientes de más alto riesgo con métodos no invasivos más fáciles y sencillos y de más bajo costo, que nos permitan hacer un seguimiento en el tiempo. Para lo que se debería comenzar por el entrenamiento en el examen cognitivo y realizarlo rutinariamente al menos en estos pacientes de más riesgo clínico identificados por la edad, más de 60 años, el acumulo de factores de riesgo e incluso la evaluación de la rigidez arterial con métodos sencillos como la VOP (**figura 5**).

Es de esperar que la realización de métodos de screening

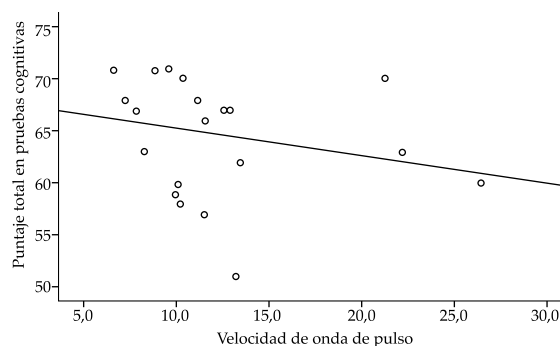


FIGURA 3.

Gráfico de dispersión que relaciona la VOP (Velocidad de onda de pulso) con el puntaje total de las pruebas cognitivas. La relación no es estadísticamente significativa.

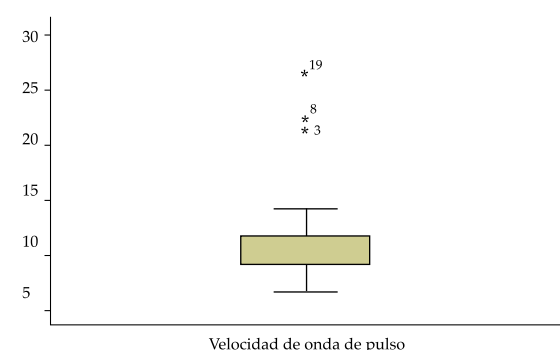


FIGURA 4.

Diagrama de caja y bigotes en el que se puede ver que la distribución de la variable VOP (Velocidad de onda de pulso) no es gaussiana y existen varios casos atípicos.

que detecten estos pacientes con alteraciones vasculares, injuria cerebral y deterioro cognitivo puede ser muy relevante si podemos posteriormente ofrecer eficaces estrategias de prevención.

CONCLUSIONES

Está claro que existen mecanismos directos e indirectos por los que podemos relacionar a la PP y la VOP con la disminución de la función cognitiva. Muchos estudios han demostrado la relación entre la velocidad de onda de pulso aórtica o flujo pulsátil y lesiones en la sustancia blanca, infartos lacunares o la función cognitiva; sin embargo, una amplia evaluación de la relación de velocidad de la onda de pulso, la presión y el flujo pulsátil, con lesiones silentes o subclínicas y la función cognitiva, en un estudio con poder estadístico adecuado, no se ha realizado.

Hasta ahora las evidencias existen pero son limitadas, y hacen falta más estudios que demuestren que se puede demostrar o detener la injuria cerebral y con esto reducir el riesgo de generar deterioro cognitivo y demencia²⁷.

Sin dudas que en esta área hacen falta normativas para guiar al profesional sobre qué hacer con el manejo de estos pacientes. En nuestro país el grupo del Dr. Vicario desarro-

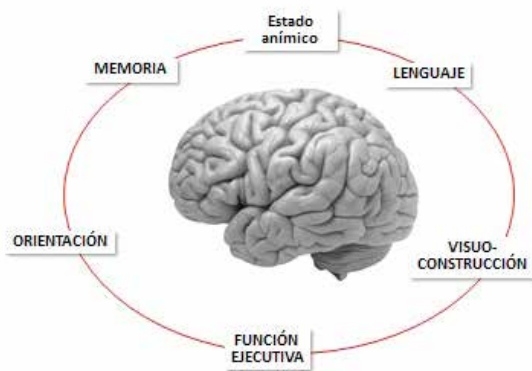


FIGURA 5.

Exploración cognitiva.

lló la “Guía para la evaluación de trastornos cognitivos en pacientes con enfermedad vascular”, la cual es una herramienta de consulta muy útil y recomendada²¹.

Las especialidades involucradas en este problema, como las de HTA, neurología, psiquiatría e incluso las de imágenes, deberían considerar establecer puntos de consenso para guiar a los profesionales en el manejo de estos pacientes, sobre todo para aquellos de más alto riesgo como los que tienen injuria vascular diagnosticada.

Los estudios existentes hasta la fecha ponen de relieve la necesidad de examinar si las intervenciones farmacológicas o no farmacológicas dirigidas a reducir la rigidez arterial puede mantener la función cognitiva óptima o atenuar su declive con la edad.

Hábitos de salud como el ejercicio también pueden ser importantes para el mantenimiento de una buena elasticidad arterial, y, por lo tanto, las intervenciones de estilo de vida apropiadas pueden ser beneficiosas.

Mientras tanto parece razonable recomendar ser muy intensos en el control de los factores de riesgo, sobre todo en el tratamiento de la HTA, logrando objetivos de tratamiento y mantenerlos en el tiempo, además definir en el futuro si existe una estrategia farmacológica mejor y cuándo realizar una evaluación neuropsiquiátrica más avanzada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tzourio C, Laurent S, Debette S. Is Hypertension associated with an accelerated aging of the brain? *Hypertension* **2014**; 63: 894-903.
2. Aribisala BS, Morris Z, Eadie E, et al. Blood pressure, internal carotid artery flow parameters, and age-related white matter hyperintensities. *Hypertension* **2014**; 63: 1011-8.
3. 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.
4. Poel MM, Zaccal K, Vervoert GC, et al. Arterial stiffness and cerebral small vessel disease: The Rotterdam Scan Study. *Stroke* **2012**; 43: 2637-42.
5. Webb AJ, Simoni M, Mazzucco S, et al. Increased cerebral arterial pulsatility in patients with leukoaraiosis: arterial stiffness enhances transmission of aortic pulsatility. *Stroke* **2012**; 43: 2631-6.
6. Hatanaka R, Obara T, Watabe D, et al. Association of arterial stiffness with silent cerebrovascular lesions: The Ohasama Study. *Cerebrovasc Dis* **2011**; 31: 329-37.
7. IJle M, Poels MF, Zaccal K, et al. Arterial stiffness and cerebral small vessel disease The Rotterdam Scan Study. *Stroke* **2012**; 43: 2637-42.
8. Henskens LH, 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: 1120-6.
9. Pase MP, Grima NA, Stough K, et al. Cardiovascular disease risk and cerebral blood flow velocity. *Stroke* **2012**; 43: 2803-5.
10. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel I, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* **2006**; 27: 2588-2605.
11. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* **2007**; 25: 1105-87.
12. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens* **2012**; 30: 445-8.
13. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* **2001**; 37: 1236-41.
14. Machopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* **2010**; 55: 1318-27.
15. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, et al. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *Eur Heart J* **2010**; 31: 883-91.
16. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, et al. Thresholds for pulse wave velocity, urine albumin creatinine ratio and left ventricular mass index using SCORE, Framingham and ESH / ESC risk charts. *J Hypertens* **2012**; 30: 1928-36.
17. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* **2002**; 39: 10-15.
18. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* **2006**; 113: 657-63.
19. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation* **2010**; 121: 505 - 11.
20. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel I, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* **2006**; 27: 2588-2605.
21. Vicario A, Cerezo GH, Zilberman J, Taragano FE. Guía para la evaluación de trastornos cognitivos en pacientes con enfermedad vascular. 2da edición. *Rev Fed Arg Cardiol* **2013**; 42: 224.
22. Vermeer SE, Prins ND, Heijer T, et al. Silent brain infarction and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med* **2003**; 348: 1215-22.
23. Verhaaren BFJ, Vernooij MW, de Boer R, et al. High blood pressure and cerebral white matter lesion progression in the general population. *Hypertension* **2013**; 61: 1354 - 9.
24. Webb AJ, Simoni M, Mazzucco S, et al. Increased cerebral arterial pulsatility in patients with leukoaraiosis: arterial stiffness enhances transmission of aortic pulsatility. *Stroke* **2012**; 43: 2631-6.
25. Rosano C, Watson N, Chang YF, et al. Aortic pulse wave velocity predicts focal white matter hyperintensities in a biracial cohort of older adults. *Hypertension* **2013**; 61: 160-5.
26. 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.
27. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* **1997**; 350: 1636.