

24시간 혈압 측정과 피질하 허혈성 혈관성 인지장애와의 관계

- 예비적 연구 -

김정은 · 염규선 · 김용덕 · 나상준
이기욱 · 윤현주*

건양대학교 의과대학 신경과학교실
내과학교실*

The Relationship between 24-Hour Blood Pressure Readings and the Subcortical Ischemic Vascular Cognitive Impairment - A Preliminary Study -

Jung Eun Kim, M.D., Kyu Sun Yum, M.D., Yong Duk Kim, M.D., Sang Jun Na, M.D.,
Kee Ook Lee, M.D., Hyun Ju Youn, M.D.*

Departments of Neurology, Internal Medicine*, Konyang University College of Medicine, Daejeon, Korea

Background: Twenty-four-hour blood pressure (BP) readings have been found to correlate with hypertensive target organ damage. White matter lesions (WML) probably represent manifestations of cerebral hypertensive target organ damage. Recent findings of a linkage between high BP and later development of dementia have given new prospects on cerebral target-organ damage in hypertension. Little has been studied about the differences in the pattern of 24-hour blood pressure readings in the patients with subcortical ischemic vascular cognitive impairment (VCI). We aimed to assess the differences in the pattern of 24-hour blood pressure readings in subcortical ischemic VCI and delineate the relationship between 24-hour BP measurements and cognitive impairment/WML. **Methods:** 14 SIVCI patients participated in this study and were examined with 24-hour BP monitoring. All patients were evaluated by the K-MMSE and Brain MRI. WML were subdivided into periventricular hyperintensities (PVH) and deep white matter hyperintensities (DWH). **Results:** The patients with subcortical ischemic VCI had significantly greater daytime systolic blood pressure, systolic blood pressure variability, and nondipping status ($p<0.05$). Among the patients with subcortical ischemic VCI, absence of dipping status was associated with attention and calculation scores ($p<0.05$) and was significantly associated with PVH and DWH ($p<0.05$). **Conclusions:** Non-dipping and reverse-dipping were relatively common in subcortical ischemic VCI patients. A nondipping status appears to be directly associated with decline of attention and WML. This study indicates the need for further studies to investigate whether or not controlling nighttime BP will help reduce the risk for subcortical ischemic VCI.

Key Words: 24-hour blood pressure monitoring, Subcortical ischemic vascular cognitive impairment, Nondipping status

Address for correspondence

Jung Eun Kim, M.D.
Department of Neurology, Konyang University
Hospital, 685 Gasuwon-dong, Seo-gu, Daejeon
302-718, Korea
Tel: +82.42-600-8844
Fax: +82.42-545-0050
E-mail: jekim220@medimail.co.kr

*This study was supported by a grant of the Korea Health 21 R&D Project, Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (A050079).

서 론

고혈압은 소혈관 질환(small vessel disease)과 관련된 가장 큰 위험 인자이다. 24시간 혈압 추적 검사가 일회성 혈압 측정보다 고혈압으로 인한 표적 기관 손상 여부를 더 잘 알 수 있는 검사 방법임은 이미 여러 연구에서 확인된 사실이다[1]. 열공성 뇌경색과 백질 병변은 대뇌에서의 고혈압성 표적기관 손상의 대표적인 예이다[2]. 따라서 24시간 혈압 측정 검사가 이러한 뇌병변과 밀접한 연관이 있을 것이고, 이에 대한 일부 연구가 수행되

었다[3-6]. 치매와 인지장애가 피질하 허혈성 병변과 밀접한 연관이 있다는 것은 이미 알려진 사실이나 혈압과 피질하 소혈관 병변, 인지장애사이의 정량적인 분석은 많지 않다[7, 8]. 24시간 혈압측정이 인지장애와 상관성이 있다는 연구들은 일부 있으나, 구체적인 인지 영역과의 관련성을 분석하거나, 치매의 전단계로 추정되는 경도인지 장애 범주를 포함하여 분석한 국내 연구는 드물다[7, 8, 15].

이에 본 연구자는 피질하 혈관성 인지장애 환자군에서 24시간 혈압 측정 결과의 분석 및 대뇌 백질의 병변 정도 및 인지기능

영역에 따른 장애 정도와 24시간 혈압 측정 각각의 결과치와의 연관성을 분석하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

2006년 6월부터 12월까지 대전 건양대학병원 신경과 외래를 방문한 환자들을 대상으로 하였다. 뇌자기공명영상 검사상 회백질 허혈성 변화가 Fazekas grade 1 이상 관찰되는 환자들을 대상으로 치매 및 인지장애 여부를 확인하고, 보행용 24시간 혈압 측정을 시행하였다. 엽 단위의 피질 또는 피질하 뇌졸중 환자, 시상, 해마 등의 인지기능과 관련된 전략적 뇌부외로 뇌경색이 있는 경우, 급성 신경과적 질환이나 정신과적 질환이 있는 자, 인지기능 장애를 줄 만한 내과적인 질환이 있는 자, 정신과적 약물을 복용하는 자, 알츠하이머 병, 파킨슨 병, 뇌수두증 등 혈관성 인지장애외의 인지장애의 원인이 될 만한 퇴행성 뇌신경계 질환이 동반된 경우, 과거 심근 경색, 심방세동, 울혈성 심부전, 전략형 뇌경색, 뇌졸중 후유증으로 인한 기능저하가 심한 환자(modified Rankin scale >5)들은 제외하였다.

모든 환자에서 고혈압, 고지혈증, 흡연, 당뇨여부를 확인하였다. 고혈압은 이전 또는 최근 혈압약을 복용한 적이 있거나 수축기 혈압 >140 mmHg 또는 이완기 혈압 >90 mmHg, 당뇨는 공복시 혈당 수치 >126 mmHg이거나 내원당시 혈당강하제 치료를 하고 있는 경우, 고지혈증은 공복시 총 콜레스테롤 양이 >240 mg/dL이거나 공복시 LDL 콜레스테롤이 160 mg을 초과하거나 내원 당시 지질 강하제를 복용하는 경우로 정의하였다[9].

2. 뇌자기 공명 영상

MRI scan은 3.0 tesla Philips로 시행하였다. Transverse T1-weighted images (TR: 525 ms/TE: 14 ms), T2-weighted images (TR: 3,500 ms/TE: 16 ms)와 Fluid Attenuated Inverse Recovery Image (TR: 3,500 ms/TE: 98 ms)를 5 mm 두께로 절단하여 영상을 얻었다. 백색질 병변은 T2 강조영상과 FLAIR 영상에서 미만성 고신호 강도를 보이는 부위로 정하였다. 백색질 병변이 뇌실에 바로 근접한 부위는 뇌실 주변 백질 변성(Periventricular Hyperintensity, PVH)으로 정의하였고, 다른 피질하 병변인 심부 백질 병변은 심부 백질 변성(Deep White matter Hyperintensities, DWH)으로 정의하였다. 백색질 병변은 Fazekas' classification에 따라 정량적인 분류를 하

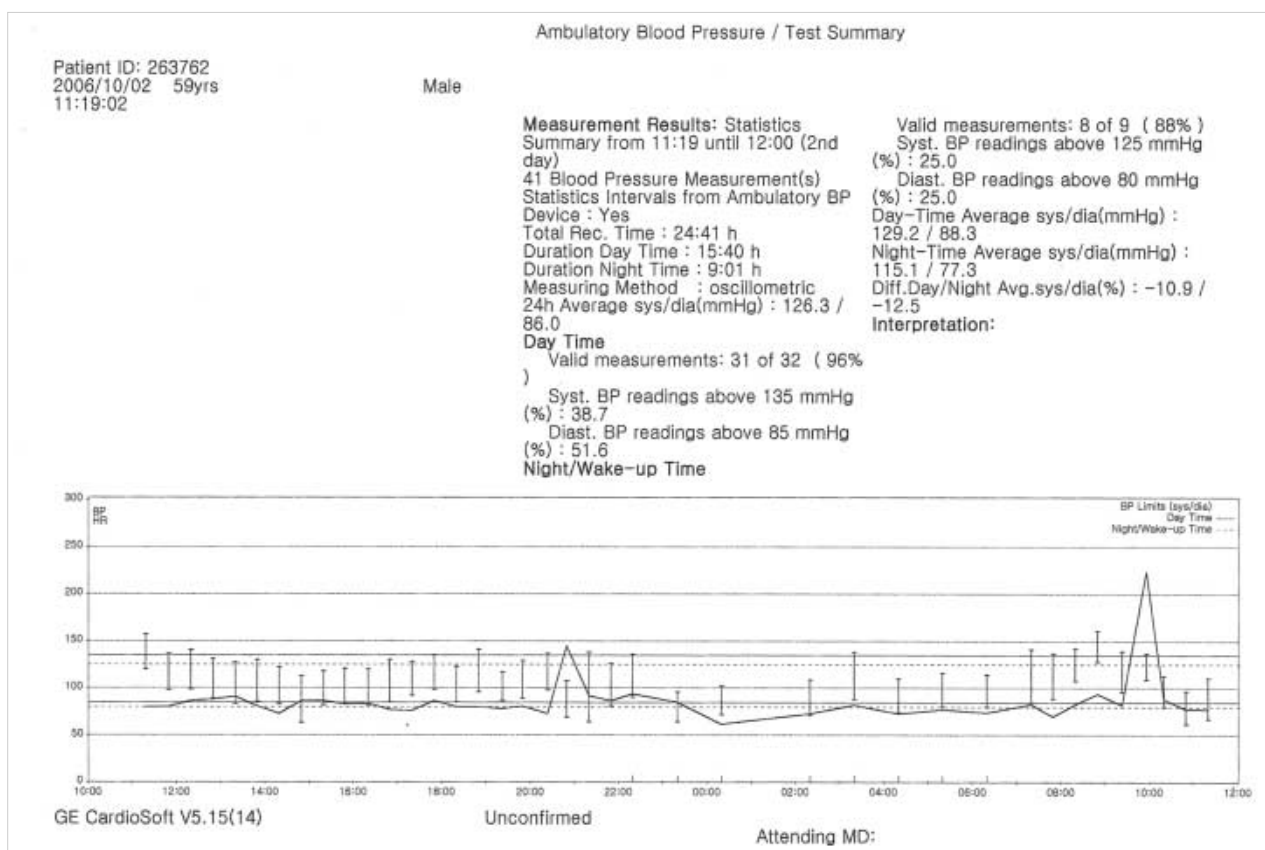


Fig. 1. The results of 24 ambulatory blood pressure monitoring.

였다[10]. 뇌실 주변 백질은 다음과 같이 나누었다: 0, absent; 1, cap or pencil-thin lining; 2, smooth halo; 3, irregular PVH extending into the deep white matter. 심부 백질 병변은 다음과 같이 나누었다: 0, absent; 1, punctuate foci; 2, early confluence of foci, and 3, large confluent area. 환자의 임상양상과 혈압 결과를 모르는 2명의 신경과 의사가 MRI의 백질 병변 분류를 담당하였다.

3. 보행용 24시간 혈압측정(Ambulatory 24-hour BP Monitoring)

24시간 혈압 측정은 portable autonomic recorder (Tonoport V, GE, German)를 사용하였다. 혈압은 측정 시작 시간부터 다음날 24시간 후까지 1시간 간격으로 측정하였다. 수축기 혈압(systolic blood pressure; SBP)과 이완기 혈압(diastolic blood pressure; DBP)은 각각 주간(오전 6시부터 오후 9시)과 야간 혈압(오후 10시부터 오전 6시)으로 나누어 평균을 구하였다. 야간성 혈압 저하 정도는(mean daytime value-mean nighttime value)/mean daytime value로 계산하였다. 수축기 혈압이 혈압 저하(BP dip)를 계산하는데 사용되었다.

BP 변동(BP variability)은 주간 수축기 혈압의 표준편차로 자동 계산되었다(Fig. 1). 최근 표준 지표에 의하여[11, 12], am-

bulatory BP value는 다음과 같은 기준에 따라 high group과 low group으로 나누었다: day-time SBP (≤ 135 and >135 mmHg), daytime DBP (<80 and >80 mmHg), nighttime SBP (≤ 120 and >120 mmHg), nighttime DBP (≤ 70 and >70 mmHg). 그리고 야간성 혈압 저하 여부 및 정도에 따라 dippers, nondippers 그리고 reverse dippers로 나누었다. 정상인에서는 평균 야간 수축기 혈압이 평균 주간 수축기 혈압보다 10-20%정도 저하되며, 이러한 것을 “dipping”이라고 한다. 야간 수축기 혈압 저하 정도가 비정상적으로 과도하게 커지나($>20\%$, extreme dippers), 적거나($<10\%$, non-dippers), 오히려 야간 혈압이 증가되는 경우(reverse dippers)는 비정상적인 양상으로 간주한다[12]. 혈압 변동(BP variability)은 BP 변동 정도에 따라 두 그룹으로 나누었다: low group (≤ 15 mmHg)과 high group (>15 mmHg).

4. 인지기능 검사

인지 장애와 치매는 K-MMSE와 Clinical Dementia Rating (CDR) Scale로 구분한다. 모든 환자의 인지기능 장애여부는 Korean version of Mini Mental State Examination으로 검사하였다. 피질하 허혈성 혈관성 인지장애(Subcortical Ischemic VCI; SIVCI) 범주는 각각 CDR score ≥ 0.5 , K-MMSE ≤ 24 로 정의하였다. 각 인지영역의 장애 정도와 혈압과의 연관성을 분석하고자 K-MMSE 검사점수를 각 인지영역(시간지남력, 장소지남력, 기억등록, 주의집중 및 계산, 기억회상, 언어능력, 시공간 구성)에 따라 나누어 구분하였다.

Table 1. Demographic and Blood pressure characteristics of SIVCI

	SIVCI (n=14)
Age, years	69.6 \pm 4.7
Educational year	5.57 \pm 2.90
HTN	14 (100)
DM	3 (21.4)
DL	6 (42.9)
SM	2 (14.3)
K-MMSE	20.5 \pm 2.57
PVH	1.71 \pm 0.82
DWH	1.85 \pm 0.77
Daytime SBP	141.4 \pm 16.4
Nighttime SBP	139.6 \pm 23.6
SBP dip	0.02 \pm 0.08
Daytime DBP	87.6 \pm 10.1
Nighttime DBP	84.8 \pm 12.1
DBP dip	0.03 \pm 0.07
SBP variability	14.99 \pm 3.02
Diurnal BP pattern	
Dipper	1
Nondipper	8
Reversed dipper	5

Values are expressed as means \pm SD and n (%).

SIVCI, Subcortical ischemic vascular cognitive impairment; HTN, hypertension; DM, diabetes mellitus; DL, dyslipidemia; SM, smoking; K-MMSE, Korean version of Mini-Mental Status Examination; PVH, periventricular hyperintensities; DWH, Deep White Matter Hyperintensities; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; dip, nocturnal dip.

Table 2. 24-hour BP values in 14 SIVCI patients

24-hour BP values	SIVCI (n=14)
Daytime SBP	
LG	5 (35.7)
HG	9 (64.3)
Nighttime SBP	
LG	5 (35.7)
HG	9 (64.3)
Daytime DBP	
LG	4 (71.4)
HG	10 (28.6)
Nighttime DBP	
LG	2 (14.3)
HG	12 (85.7)
BP dip	
Dipper	2 (14.3)
Nondipper	7 (50.0)
Reverse dipper	5 (35.7)
SBP variability	
LG	6 (42.9)
HG	8 (57.1)

Values are expressed as n (%).

HG, High group; LG, low group; for other abbreviations, See Table 1.

Table 3. 24-hour BP values according to the scores of each cognitive domain of K-MMSE in SIVCI patients

K-MMSE	시간지남력	장소지남력	기억등록	주의 집중 및 계산	기억회상	언어능력	시공간구성	Total MMSE
Levels of 24-hour BP values								
Daytime SBP	-0.016	-0.292	-0.254	0.067	-0.037	-0.095	0.319	-0.7
Nighttime SBP	-0.148	-0.403	-0.348	-0.21	-0.099	0.029	0.238	-0.21
Daytime DBP	-0.05	-0.33	-0.29	-0.02	-0.05	-0.06	0.3	-0.11
Nighttime DBP	-0.04	-0.2	0.07	0.25	-0.2	-0.06	0.3	0.02
SBP dip	0.256	0.37	0.34	0.54*	0.144	-0.221	-0.044	0.312
DBP dip	0.338	0.496	0.443	0.506	0.25	-0.123	-0.115	0.398
SBP variability	0.115	-0.219	-0.096	-0.226	-0.233	-0.206	-0.053	-0.189

* $p < 0.05$, 상관분석 방법에 의한.

SBP dip was positive correlation with attention and calculation in Pearson correlation analysis.

Table 4. 24-hour BP values according to the location of WML

Levels of 24-hour BP values	PVH	DWH
Daytime SBP	0.31	0.33
Nighttime SBP	0.47*	0.46*
Daytime DBP	0.15	0.17
Nighttime DBP	0.41	0.4*
SBP dip	-0.53*	-0.5
DBP dip	-0.51*	-0.46*
SBP variability	0.2	0.36

* $p < 0.05$, 상관분석 방법에 의한.

Nighttime SBP and DBP dip were associated with PVH and DWH, Night-time DBP was associated with DWH and SBP dip was associated with PVH in Pearson correlation analysis.

5. 통계학적 분석(Statistical analysis)

피질하 허혈성 혈관성 인지장애 환자군의 인구통계정보, 위험인자와 BP 측정 결과를 확인하였다(Table 1). 결과는 평균 \pm 표준편차로 나타내었다. 피질하 혈관성 인지장애 군의 환자들의 24시간 혈압 측정수치와 K-MMSE의 각각의 인지영역 점수 및 피질하 허혈성 뇌병변과의 연관성을 알고자 상관분석을 시행하였다. 통계적 처리는 statistical package for social science (SP-SS) 통계 프로그램을 이용하였고, 통계의 유의 수준은 $p < 0.05$ 로 하였다.

결 과

1. 피질하 허혈성 혈관성 인지장애 환자군

환자군은 14명(남자 8, 여자 6)으로 평균 나이가 69.6 ± 4.7 세였다. 환자들 모두 고혈압을 가지고 있었고, 당뇨병자는 21.4%, 고지혈증 환자는 42.9%, 흡연 환자는 14.3%였다. 평균 K-MMSE 점수는 20.5 ± 2.57 이었고, 뇌실 주변 백질 변성과 심부 백질 변성의 Fazekas grade는 각각 1.71 ± 0.82 , 1.85 ± 0.77 이었다. 24시간 혈압 측정치는 수축기 평균 주간, 야간 혈압이 각각 141.4 ± 16.4 mmHg, 139.6 ± 23.6 mmHg, 이완기 평균 주간,

야간 혈압은 87.6 ± 10.1 mmHg, 84.8 ± 12.1 mmHg이었다. 수축기 혈압 변동(SBP variability)은 62.5%에서 큰 변동을 보였고, 야간 혈압 저하는 86%에서 nondipper 또는 reverse dipper를 보였다(Table 2).

2. 24시간 혈압 측정치와 각 인지 영역 및 피질하 허혈성 뇌병변과의 상관관계

수축기 혈압 강하 정도(SBP dip)가 주의 집중 및 계산 점수와 통계적으로 유의한 상관관계를 보였다(Table 3). 피질하 허혈성 혈관성 변화의 경우는 뇌실 주변 백질 변성, 심부 백질 변성 모두에서 야간 수축기 혈압 상승과 야간 이완기 혈압 강하 소실과 유의한 상관관계를 보였고, 야간 수축기 혈압이 높을수록 뇌실 주변 백질과 심부 백질 모두에서 변성이 증가하였다. 야간 이완기 혈압의 경우는 뇌실 주변 백질 변성의 증가와, 야간 수축기 혈압강하의 소실은 심부 백질 변성의 증가와 유의한 상관성을 보였다(Table 4).

고 찰

24시간 혈압 측정이 뇌허혈 변성과 연관성이 있으며, 뇌혈관 질환의 예후를 예측하고 적절한 치료 계획을 세울 수 있는 도구로서의 가능성을 확인한 여러 연구들이 있다[2-8].

Puisieux, Tohgi 등은 24시간 혈압 측정치 중 수축기 혈압의 증가와 수축기 혈압 변동(short-term variation)이 “Leukoaraiosis”와 상관성이 있다는 것을 통계적으로 확인하였다[6]. 또 다른 연구에서는 생리적 야간 혈압 저하(physiologic nocturnal BP dip)가 없거나 과도하게 저하되는 것이 백질 병변과 상관성이 있다고 보고하였다[7]. Yamamoto 등은 얼굴 경색 환자 129명을 대상으로 24시간 혈압측정을 추적 검사 시 뇌졸중 재발 또는 치매 발생이 없는 좋은 경과를 보였던 환자군은 평균 혈압이 오르는 경향을 보였으나, 반면 뇌졸중 재발 또는 치매가 발생하였던 환자군은 평균 혈압이 감소하는 경향을 보였다고 한다[3].

24시간 혈압 측정치와 인지장애 및 치매와의 관련성에 대한 기

존 연구들도 여럿 있다[7, 8, 15, 16]. Hideo 등은 Binswanger-type 혈관성 치매 환자에서 24시간 평균 수축기 혈압과 수축기 혈압 변동이 정상 대조군에 비해 유의하게 높다고 보고하였다[2]. 급변 연구에서는 수축기 외의 이완기 혈압 상승도 피질하 뇌 허혈 변성과 유의한 연관성을 보였으나, 주목할 만한 점은 야간 혈압이 주간 혈압보다 인지장애 및 뇌실 주변 백질변성 및 심부 백질 변성과 더 연관성이 있는 것으로 보인 것이다. 따라서 피질하 허혈성 인지장애로의 이행을 막기 위해서는 야간 혈압의 조절을 치료 계획에 좀 더 주의가 필요할 수 있다. Yamamoto 등은 야간 혈압 저하 소실(nondipping status)이 다른 혈압 지표보다 인지기능 장애와 가장 유의한 연관성이 있다고 보고하였고, 야간 혈압 저하 소실이 피질하 혈관성 치매 발생의 독립적인 예측 인자가 될 수 있다고 제안하였다[7]. 혈압 측정 지표 중에서도 특히 야간 혈압 저하 소실이 인지기능 장애 및 피질하 혈관성 치매 발생과 유의한 연관성이 있다는 연구는 점차 증가되고 있다[7, 15, 18]. 본 연구에서도 야간 혈압 저하 소실이 뇌실 주변 백질 변성, 심부 백질 변성의 뇌병변 및 주의력 및 계산기능 장애와 유의한 연관성이 있는 것으로 보였다. 야간 혈압 저하 소실 기전은 아직 확실하게 밝혀지지 않았으나 자율신경계 및 내분비계의 영향으로 인한다고 알려져 있다[17, 18]. 과도한 야간 혈압 저하(Extreme dipper)와 야간 혈압 저하 소실(nondipper)은 무증상 또는 임상발현된 뇌경색과 관련이 있고 뇌실 주변 백질 변성(PVH)의 위험도를 높이며, 야간 혈압 상승(reverse dipper)은 뇌출혈의 위험도를 높인다는 보고도 있다[19, 20]. 기존의 일부 연구들에서는 혈압 변동(BP variability)이 큰 경우가 대뇌백질로의 관류 저하를 유발하여 피질하 허혈성 치매 및 열공성 뇌경색 발생과 연관이 있다는 유의성을 보이고 있으나, 본 연구에서는 혈압 변동(BP variability)이 “Leukoaraiosis”나 인지장애와 연관성을 보이지는 않았다[16]. 혈압변동과 관련된 기전 역시 정확히 알려진 바는 아니나, 만성 고혈압 환자에서 압박사 민감도(baroreflex sensitivity)가 감소되어 활동시의 혈압 변동 제한을 최소화시키는 조절이 잘 안되는 상태로 추측되고 있다[21].

심부 백질 변성과 뇌실 주변 백질 변성 중 어느 부위가 혈압 변화 및 인지장애 및 치매와 유의한 연관성이 있는 지 여부는 아직 여러 다른 이견들이 있는 상태이다. Yamamoto 등은 심부 백질 변성(DWH)보다 뇌실 주변 백질 변성(PVH)이 야간 혈압 저하와 밀접한 관련이 있다고 제안한 바 있으나, 반대 주장을 하는 보고도 있다[7]. 뇌실 주변 백질 변성과 심부 백질 변성의 발생 기전에 관해서도 현재까지도 논란이 많은 상태이다. 이에 대한 연구 중 MRC Cognitive Function and Ageing Study에서는 사후 뇌의 뇌자기 공명 영상 소견과 조직병리 소견, 저산소증의 molecular marker를 비교하였고, 이 연구에 의하면 뇌실 주변 백질 변성은 저산소증 변화가 비교적 적으며, 오히려 뇌실막 소실(ependymal loss)과 관계가 있다고 입증하였고, Henskens 등은 이러한 차이를 유전적 원인에서 조사하였다[22, 23].

즉 이러한 연구는 뇌실 주변 백질 변성과 심부 백질 변성은 다소 다른 위험인자를 가질 가능성이 높으며, 또한 치료방법에도 차이가 있을 것을 예상케 하고, 혈압 변동과의 연관성도 차이가 있을 것으로 추측케 한다. 즉, 현재까지 여러 연구에서 혈압과 각각의 피질하 허혈성 병변과의 연관성은 유의한 결과가 보이나, 피질하 뇌병변의 발생 기전 자체가 불명확한 관계로 인과관계에 대한 기전은 아직 정확히 모르는 상태이다.

본 연구는 예비 연구로 연구 대상 환자 수가 적고, 대조군 설정 및 상세한 신경심리 검사가 이루어지지 못했던 제한점들로, 이번 연구 결과가 전체 피질하 허혈성 혈관성 인지장애 환자군의 24시간 혈압 측정 결과를 대변할 수 있다고 주장하기는 어렵다. 그러나 야간 혈압 저하 소실이 피질하 혈관성 인지장애 환자의 임상적인 인지 기능 장애 및 피질하 뇌병변과 유의한 연관성을 보여 기존의 다른 보고들과 일치한 결과를 보였으며, 특히 야간의 수축기 및 이완기 혈압 상승도 피질하 뇌 허혈 변성과 유의한 연관성이 있어서 야간 혈압 조절의 중요성을 더욱 강조한 결과로 향후 대단위 환자 연구의 필요성을 제시할 수 있는 의미가 있을 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Parati G, Pomidossi G, Albini F, Malaspina D, Mancia G. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension. *J Hypertens* 1987; 5: 93-8.
2. Yao H, Sadoshima S, Ibayashi S, Kuwabara Y, Ichiya Y, Fujishima M. Leukoaraiosis and dementia in hypertensive patients. *Stroke* 1992; 23: 1673-7.
3. Yamamoto Y, Akiguchi I, Oiwa K, Hayashi M, Kasai T, Ozasa K. Twenty-four-hour blood pressure and MRI as predictive factors for different outcomes in patients with lacunar infarct. *Stroke* 2002; 33: 297-305.
4. Yamamoto Y, Akiguchi I, Oiwa K, Sato H, Kimura J. Diminished nocturnal blood pressure decline and lesion site in cerebrovascular disease. *Stroke* 1998; 29: 829-33.
5. Yamamoto Y, Akiguchi I, Oiwa K, Hayashi M, Imai K. Twenty-four-hour blood pressure changes in the course of lacunar disease. *Cerebrovasc Dis* 2001; 11: 100-6.
6. Puisieux F, Monaca P, Deplanque D, Delmaire C, di Pompeo C, Monaca C, et al. Relationship between leuko-araiosis and blood pressure variability in the elderly. *Eur Neurol* 2001; 46: 115-20.
7. Yamamoto Y, Akiguchi I, Oiwa K, Hayashi M, Ohara T, Ozasa K. The relationship between 24-hour blood pressure readings, subcortical ischemic lesions and vascular dementia. *Cerebrovasc Dis* 2005; 19: 302-8.
8. Tohgi H, Chiba K, Kimura M. Twenty-four-hour variation of blood pressure in vascular dementia of the binswanger type. *Stroke* 1991; 22: 603-8.
9. Executive Summary of The Third Report of The National Choles-

- terol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001; 285: 2486-97.
10. Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, Schmidt R, Kleinert G, Payer F, et al. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. *Neurology* 1993; 43: 1683-9.
 11. Imai Y, Nagai K, Skuma M, Sakuma H, Nakatsuka H, Satoh H, et al. Ambulatory blood pressure of adults in Ohasama Japan. *Hypertension* 1993; 22: 900-12.
 12. Guidelines Subcommittee: 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension guideline for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 151-83.
 13. Sander D, Winbeck K, Klingelhofer J, Conrad B. Extent of cerebral white matter lesions is related to changes of circadian blood pressure rhythmicity. *Arch Neurol* 2000; 57: 1302-7.
 14. Kliander L, Nyman H, Boberg M, Hansson L, Lithell H. Hypertension is related to cognitive impairment a 20-year follow-up of 999 men. *Hypertension* 1998; 31: 780-6.
 15. Martin PJ, Boxtel V, Gaillard C, Houx PJ, Buntinx F, de Leeuw PW, et al. Is nondipping in 24 h ambulatory blood pressure related to cognitive dysfunction? *J Hypertens* 1998; 16: 1425-32.
 16. Marti-Fabregas J, Valencia C, Lopez-Contreras J, Roca-Cusachs A, Sole MJ, Garcia-Sanchez C. Blood pressure variability in binswanger's disease and isolated lacunar infarction. *Cerebrovasc Dis* 2001; 11: 230-4.
 17. Kohara K, Nishida W, Maguchi M, Hiwada K. Autonomic nervous function in non-dipper essential hypertensive subjects. Evaluation by power spectral analysis of heart rate variability. *Hypertension* 1995; 26: 808-14.
 18. Yamamoto Y, Akiguchi I, Oiwa K, Sato H, Kimura J. Diminished nocturnal blood pressure decline and lesion site in cerebrovascular disease. *Stroke* 1995; 26: 829-33.
 19. Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G. Abnormal blood pressure circadian rhythm: a target organ damage? *Int J Cardiol* 2006; 107: 343-9.
 20. Pandian JD, Wong AA, Lincoln DJ, Davis JP, Henderson RD, O'Sullivan JD, et al. Circadian blood pressure variation after acute stroke. *J Clin Neurosci* 2006; 13: 558-62.
 21. Mancin G. Blood pressure variability: mechanisms and clinical significance. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16 (Suppl 6) 1-6.
 22. Fernando MS, Simpson JE, Matthews F, Brayne C, Lewis CE, Barber R. White matter lesions in an unselected cohort of the elderly: molecular pathology suggests origin from chronic hypoperfusion injury. *Stroke* 2006; 37: 1391-8.
 23. Henskens LH, Kroon AA, van Boxtel MP, Hofman PA, de Leeuw PW. Associations of the angiotensin II type 1 receptor A1166C and the endothelial NO synthase G894T gene polymorphisms with silent subcortical white matter lesions in essential hypertension. *Stroke* 2005; 36: 1869-73.