

Hypertenze a neurologická onemocnění

MUDr. Petr Mikulenka, prof. MUDr. Ivana Štětkářová, CSc., MBA

Neurologická klinika, 3. LF UK a FNKV, Praha

Hypertenze, tedy zvýšení krevního tlaku nad 140/90 mm Hg, je spojena s poškozením řady orgánů. Mezi cílové orgány hypertenze patří i mozek. Klinické projevy zahrnují hypertenzní encefalopatii, syndrom reverzibilní encefalopatie v zadním povodí a cévní mozkové příhody. Chronická hypertenze se podílí na strukturálních a funkčních změnách mozkové tkáně, které mohou vyústit v klinicky manifestní postižení kognitivních funkcí a rozvoj demence. Patofyziologický podklad hypertenzí navozeného postižení mozku je komplexní. Časný záchyt hypertenze a její adekvátní léčba jsou klíčové pro snižování rizika vzniku neurologických komplikací.

Klíčová slova: mozek, hypertenze, cévní mozková příhoda, hypertenzní encefalopatie, PRES, eklampsie, demence, autoregulace, antihypertenziva.

Hypertension and neurological diseases

Hypertension, defined as an increase in blood pressure above 140/90 mmHg, is associated with damage to a number of organs, including the brain. Clinical manifestations include hypertensive encephalopathy, posterior reversible encephalopathy syndrome, and cerebrovascular accidents. Chronic hypertension contributes to structural and functional changes in brain tissue, which can lead to clinically manifest impairment of cognitive functions and the development of dementia. The pathophysiological basis of brain damage induced by hypertension is complex. Early detection of hypertension and its adequate treatment are crucial for reducing the risk of neurological complications.

Key words: brain, hypertension, stroke, hypertensive encephalopathy, PRES, eclampsia, dementia, autoregulation, antihypertensives.

Hypertenze je dle aktuálních evropských doporučení definovaná jako přetrvávající nebo opakované zvýšení hodnoty krevního tlaku nad 140/90 mm Hg. I nižší hodnoty krevního tlaku (TK) jsou však spojeny s nárůstem kardiovaskulární mortality a morbiditu. Toto reflektují americká doporučení, dle kterých je hypertenze diagnostikována již při hodnotách TK nad 130/80 mm Hg. Za optimální hodnotu krevního tlaku jsou pak považovány hodnoty do 120/80 mm Hg (Lewington et al., 2002; Whelton et al., 2018; Mancia et al., 2023).

Hypertenze postihuje celosvětově více než miliardu pacientů. Přestože většina pacientů nemusí při hypertenzi zpočátku pociťovat žádné obtíže, představuje hypertenze hlavní příčinu preventabilních úmrtí (Mancia et al.,

2023); Mills, Stefanescu et al., 2020). To je způsobeno tím, že neléčená a dlouhotrvající hypertenze vede k rozvoji poškození cílových orgánů (srdce, ledviny, cévní stěna, oči a mozek), které je označováno jako HMOD (hypertension mediated organ damage) a je spojeno se zvýšením rizika fatální kardiovaskulární příhody (Williams et al., 2018).

Hypertenze ale není rizikový faktor jen pro kardiovaskulární, respektive cerebrovaskulární onemocnění, jako jsou ischemické a hemoragické cévní mozkové příhody, ale zvyšuje také pravděpodobnost rozvoje kognitivního deficitu a demence (Kelly et al., 2020).

V tomto článku jsou popsány klinické manifestace poškození mozku následkem hypertenze. Další součástí jsou odborná doporučení

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(5):342-346

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.030>

Článek přijat redakcí: 13. 12. 2023

Článek přijat k publikaci: 5. 5. 2024

MUDr. Petr Mikulenka

petr.mikulenka@fnkv.cz

pro léčbu hypertenze u nejčastějších neurologických onemocnění. Dále jsou uvedeny poznatky z patofyziologie poškození mozku následkem hypertenze a informace o autoregulaci mozkové perfuze.

Klinické projevy

Systémová arteriální hypertenze se uplatňuje jako rizikový faktor celé řady neurologických onemocnění. Akutně dekompenzovaná hypertenze s hodnotami TK nad 180/110 mmHg může být spojena s postižením cílových orgánů. Mezi komplikace postihující mozek patří hypertenzní encefalopatie nebo eklampsie. Chronická hypertenze zvyšuje riziko cévních mozkových příhod a dále se podílí na strukturálních a funkčních změnách mozkové tkáně, které mohou vyústit v klinicky manifestní postižení kognitivních funkcí a rozvoj demence (Kelly et Rothwell, 2020). V patofyziologii dalších neurologických onemocnění je úloha hypertenze nepřímá, nebo pouze hypotetická, doložená animálními modely. U části neurologicky nemocných se hypertenze vyskytuje pouze jako komorbidita (Chen et al., 2019; Gasparini et al., 2019; Wang et Wang, 2021).

Při dekompenzaci TK, často s hodnotami nad 200/120 mmHg, může docházet k selhání autoregulace mozkové perfuze a k rozvoji **hypertenzní encefalopatie**. U pacientů se vyskytují bolesti hlavy, poruchy zraku, zmatenost, poruchy vědomí nebo epileptické záchvaty. CT zobrazení mozku je obvykle negativní, na magnetické rezonanci může být v některých případech potvrzen nález edému, zejména parieto-okcipitálně. Neurologické příznaky regredují po snížení hodnot TK, při včasné podání vhodného léčiva jsou obtíže zcela reverzibilní. Tlak by měl být snížen o 20–25 %. Lékem první volby je dle aktuálních evropských doporučení labetalol, alternativou je nitroprusid (Mancia et al., 2023). Podobné klinické manifestace má **syndrom reverzibilní encefalopatie v zadním povodí** (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES). Typicky se projevuje bolestmi hlavy, kvalitativní nebo kvantitativní poruchou vědomí, poruchami zraku a epileptickými záchvaty. Na zobrazovacích metodách je patrný nález edému bílé hmoty převážně parietálně a okcipitálně (Obr. 1). Tento syndrom je nejčastěji

asociován s dekompenzovanou hypertenzí, může se ale vyskytnout i při normotenzii, např. u pacientů podstupujících cytotoxickou nebo imunosupresivní léčbu. Při včasné léčbě je syndrom reverzibilní, terapie spočívá v kompenzaci hypertenze nebo odstranění vyvolávající příčiny (Fugate et al., 2010).

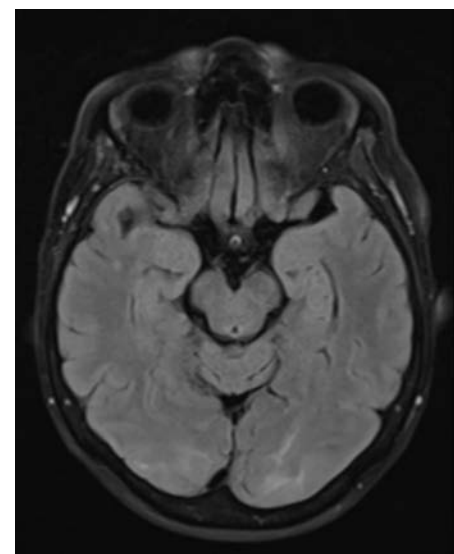
Hypertenze s proteinurií vznikající po 20. týdnu těhotenství, tzv. **preeklampsie**, může být při vzestupu TK $\geq 160/110$ mmHg spojena s rozvojem neurologických příznaků, jako jsou bolesti hlavy, poruchy zraku a vědomí. Závažnou komplikací mohou být cévní mozkové příhody a eklampsie, tj. rozvoj tonicko-klonických křečí. U těžké preeklampsie a **eklampsie** má být TK udržován v hodnotách $< 160/105$ mmHg. Lékem volby je labetalol. U těžké preeklampsie je dále doporučeno podávání $MgSO_4$. U eklampsie je jako kauzální léčba indikováno okamžité ukončení těhotenství (Greenberg et al., 2022).

Cévní mozkové příhody jsou celosvětově druhou nejčastější příčinou úmrtí a třetí nejčastější příčinou invalidity. Hypertenze se vyskytuje u $\frac{2}{3}$ pacientů s ischemickou cévní mozkovou příhodou (iCMP). Pacienti s hypertenzí mají třikrát vyšší riziko iCMP ve srovnání s normotenzní populací. Hypertenze tak patří mezi nejdůležitější ovlivnitelný rizikový faktor s lineárním vztahem mezi hodnotou krevního tlaku a rizikem iCMP (Lozano et al., 2012). Úprava krevního tlaku v akutním stadiu ischemické CMP je závislá na typu indikované rekanalizační léčby a samotné rekanalizaci tepny. U pacientů indikovaných k intravenózní trombolýze (IVT) nebo mechanické rekanalizaci má být TK snížen před zahájením terapie pod 185/110 mmHg a v prvních 24 hodinách udržován pod 180/105 mmHg. Pokud není rekanalizační terapie indikována i přes-

to, že přetrvává okluze tepny, nedoporučuje se korekce TK u pacientů, kteří mají iniciální TK pod 220/110 mmHg (nevyžadují-li to komorbidita, např. akutní koronární syndrom). U pacientů, kteří tuto hodnotu překračují, lze zvážit pomalou redukci TK (15 % v prvních 24 hodinách) k normotenzii (Powers et al., 2019). V sekundární prevenci je u pacientů po CMP doporučeno udržovat tlak v hodnotách pod 130/80 mmHg. V léčbě jsou vhodná thiazidová diuretika, ACE inhibitory a blokátory receptoru pro angiotenzin II (Kleindorfer et al., 2021).

Hemoragická CMP (hCMP) tvoří 10–20 % ze všech iktů. Hodnoty krevního tlaku nad 160/90 mmHg jsou spojeny s více než devítinásobným rizikem hCMP. Hypertenze je také asociovaná se záchytem drobných krvácení (microbleeds) patrných na GRE/SWI sekvencích při MR vyšetření. Tyto léze zvyšují riziko ischemické i hemoragické CMP, dále jsou asociovány s demencí a jsou nezávislým prediktorem mortality (Charidimou et al., 2018).

Obr. 1. *Obraz PRES na MR T2: edém okcipitálně bilaterálně*



Tab. 1. *Cílové hodnoty TK u neurologických komplikací hypertenze s akutní manifestací podle (Mancia et al., 2023)*

Diagnóza	Cílová hodnota TK	Doporučená léčba
Ischemická CMP		
indikována IVT/EVT	$< 185/110$ mmHg, $< 180/105$ mmHg v prvních 24 hodinách, nesnižovat TKS < 130 mmHg	Labetalol, nitroprusid
indikována IVT/EVT	$< 220/110$ mmHg, zvážit redukci TK o 15 % v prvních 24 hodinách	Labetalol, nitroprusid
Hemoragická CMP	130–140 mmHg při vstupním TKS 150–220 mmHg.	Labetalol, urapidil
Těžká preeklampsie a eklampsie	$< 160/105$ mmHg	Methyldopa, labetalol
Hypertenzní encefalopatie	Snížení TK o 20–25 %	Labetalol, nitroprusid
PRES	Snížení TK o 10–25 %	

Tab. 2. Doporučení pro léčbu hypertenze u pacientů nad 80 let (Mancia et al., 2023)

Pacient	soběstačný, chodící	převážně soběstačný	ležící
MMSE	≥ 20/30		≤ 10/30
Zahájení léčby při TKS	≥ 160 mmHg	≥ 160 mmHg	
	lze zvážit ≥ 140 mmHg	lze zvážit ≥ 140 mmHg	lze zvážit při ≥ 160 mmHg
Cílová hodnota TKS	140 až 150 mmHg	141 až 150 mmHg	140 až 150 mmHg
	lze zvážit 130–139 mmHg	lze zvážit 130–139 mmHg	
Doporučení pro terapii	zahájení léčby monoterapií	zahájení léčby monoterapií	
	udržovat TKD > 70 mmHg	udržovat TKS > 120 mmHg	

Léčba krevního tlaku by měla být zahájena do dvou hodin od vzniku hCMP, do jedné hodiny má být TK kompenzován. Je-li iniciální systolický TK 150–220 mmHg, má být dosaženo hodnoty systolického TK ≤ 140 mmHg. Snižování systolického TK pod 130 mmHg může již pacienta poškozovat. U pacientů se vstupním systolickým TK nad 220 mmHg není zatím dostatek údajů o bezpečnosti a efektivitě agresivní redukce TK (Greenberg et al., 2022).

V sekundární prevenci je doporučeno udržovat tlak pod 130/80 mmHg. Vhodné načasování se zahájením chronické terapie ani volba konkrétního antihypertenziva však zatím není dle současných odborných doporučení přesně definována (Greenberg et al., 2022).

Hypertenze je rizikovým faktorem nejen pro vaskulární **kognitivní deficit**, ale také pro Alzheimerovu chorobu a demenci s Lewyho tělísky (Canavan et al., 2022; Scholz et al., 2023). Negativní účinky hypertenze se kumulují v čase, riziková je tak hypertenze již v mladém a středním věku. Dle dat z UK biobank bylo největší riziko rozvoje vaskulární demence a snížení celkového objemu mozku při výskytu hypertenze před 35. rokem věku. Podle jiné studie měli pacienti s hypertenzí ve středním věku a s její nedostatečnou kompenzací, která přetrvávala do vyššího věku, 2× větší riziko rozvoje demence (McGrath et al., 2017; Shang et al., 2021). Důležité je tedy včasné zahájení léčby hypertenze. Podle metaanalýzy 12 randomizovaných klinických studií s celkem 92 135 pacienty vedla léčba krevního tlaku antihypertenzivy ke snížení rizika rozvoje demence o 7 % při délce sledování 4,1 let (Hughes et al., 2020). Tento efekt byl prokázán zejména u blokátorů systému renin-angiotenzin (RAS) – tedy ACE inhibitorů a blokátorů receptorů pro angiotenzin II (Barthold et al., 2018). Zdá se,

že v prevenci výskytu kognitivního postižení by mohlo být prospěšné agresivní snižování krevního tlaku s cílovým systolickým TK pod 120 mmHg (The SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group et al., 2019). Přínos agresivní léčby krevního tlaku u pacientů s již rozvinutou demencí nebyl prokázán. Rizikový ale může být ve stáří nízký diastolický tlak u pacientů, kteří ve středním věku trpěli hypertenzí (Muller et al., 2014). Rozhodnutí o léčbě hypertenze u pacientů s demencí a vysokým věkem by proto mělo být individualizované (Tab. 2) (Mancia et al., 2023).

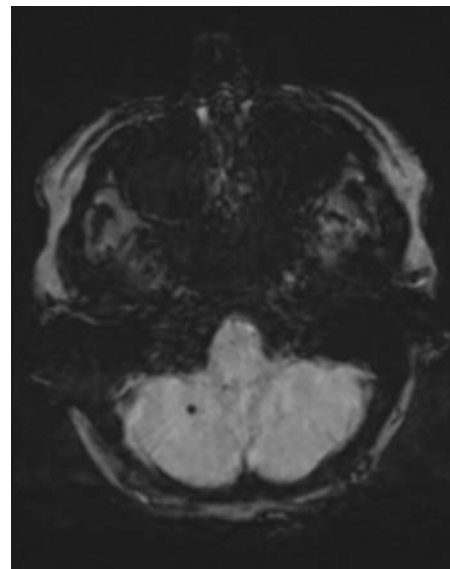
Další neurologická onemocnění

U pacientů s hypertenzí může docházet k rozvoji epileptických záchvatů a **epilepsie** následkem dlouhodobého působení hypertenze, které vede k ložiskovému poškození mozku po ischemických a hemoragických CMP. Akutní dekompenzace TK vede k rozvoji mozkového edému a k epileptickým záchvatům při hypertenzní encefalopatii nebo PRES. Mimo tento tzv. nepřímý vliv ukazují data ze zvířecích modelů na přímou úlohu upregulace systému renin-angiotenzin-aldosteron v patogenezi epileptických záchvatů. Blokáda tohoto systému vedla ve zvířecích modelech k redukci frekvence záchvatů (Gasparini et al., 2019).

Přestože se v léčbě **migrény** profylakticky užívají některá antihypertenziva, studie, které zkoumaly vztah hypertenze a migrény, přinášejí rozporuplné výsledky. Dle některých studií je častější výskyt migrény asociován se zvýšeným diastolickým tlakem, v jiných studiích se tato asociace neprokázala. Migréna však může být rizikovým faktorem pro rozvoj hypertenze. Přesný patofyziologický podklad není znám (Wang et al., 2021).

Podobně nejednoznačné jsou výsledky studií zkoumajících vztah hypertenze

Obr. 2. MR SWI: drobný microbleed pravé mozečkové hemisféry

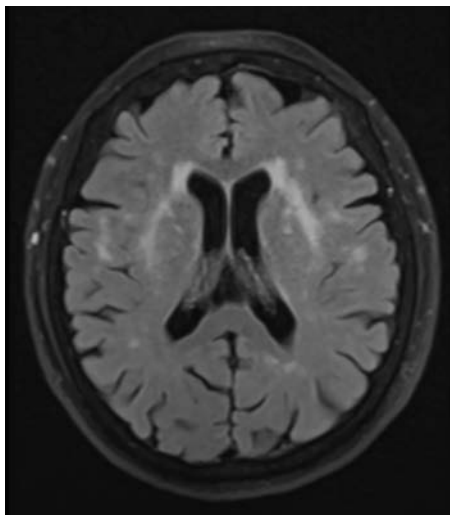


a **Parkinsonovy choroby**. Dle výsledků metaanalýzy kohortových studií může hypertenze zvyšovat riziko rozvoje Parkinsonovy choroby, naopak podle metaanalýzy případových studií hypertenze toto riziko snižuje (Chen et al., 2019).

Poznámky k patofyziologii

Patofyziologie poškození mozku při hypertenzi je komplexní a ne zcela objasněna (Kelly et al., 2020; Webb et al., 2022). U pacientů s hypertenzí dochází k rozvoji srdečních onemocnění a k postižení cév v podobě makro- a mikroangiopatie, které pak zvyšují riziko vzniku CMP. Ze srdečních onemocnění se jedná zejména o fibrilaci síní, která zvyšuje riziko iktu 5× (Wolf, Abbott et al., 1991). Hypertenze dále přispívá k endoteliální dysfunkci a následně pak k rozvoji aterosklerózy, a to zejména v místech turbulentního toku, jako je například karotická bifurkace. Toto pak může vést ke vzniku cévních mozkových příhod například hypoperfuzí, embolizací z vulnerabilního aterosklerotického plátu nebo při akutní okluzi karotické tepny při její trombóze (Mechtouff et al., 2021). Dlouhodobé působení hypertenze dále vede ke změnám struktury drobných cév mozku (tj. malých arterií, arteriol, kapilár a drobných vén) a dochází k rozvoji hypertenzní mikroangiopatie (small vessel disease/SVD). Radiologickým korelátorem jsou zejména lakunární infarkty, léze bílé hmoty, drobná krvácení (microbleeds) (Obr. 2) a rozšířené perivaskulární prostory. Patologickým

Obr. 3. T2 TSE dark fluid: hypersignální léze bílé hmoty



podkladem je fibrinoidní nekróza, lipohyalinóza a arterioloskleróza. Zdá se, že tyto změny mohou vznikat jako následek poruchy bariérové funkce endotelu arteriol a kapilár. Do cévní stěny se ukládají plazmatické proteiny a dochází ke změnám hladké svaloviny. Sekundárně se pak objevuje porucha vazomotorické reaktivity a perivaskulární edém, který je pro okolní tkáň toxický a je zodpovědný za léze bílé hmoty (white matter lesions) (Obr. 3). Toto poškození bílé hmoty pak společně s lakunárními infarkty vede k sekundárním změnám bílé a šedé hmoty v propojených oblastech mozku. Výsledek může být úbytek a ztenčení v kortikálních oblastech, neurodegenerace a atrofie mozku (Wardlaw, Smith et Dichgans, 2013, 2019; Webb et Werring, 2022; Mancía et al., 2023).

Autoregulace jako ochrana mozku před působením hypertenze?

Mozek je chráněn před výkyvy krevního tlaku mechanismem autoregulace. Dle tradičního Lassenova konceptu je zachován konstantní průtok krve mozkem (CBF, cerebral blood flow) při středním arteriálním tlaku (MAP,

mean arterial pressure) mezi 50 a 150 mm Hg. Pokud MAP klesne pod 50 mm Hg, hrozí hypoperfuze mozkové tkáně, zatímco při MAP nad 150 mm Hg se zvyšuje riziko poškození v důsledku zvýšené permeability hematoencefalické bariéry, což může vést ke vzniku mozkového edému (Lassen, 1959; Paulson, Strandgaard et Edvinsson, 1990). Existence autoregulačního rozmezí TK, kde je autoregulace velmi efektivní a kde je CBF relativně stabilní, je nesporná. Klasický Lassenův koncept je však potřeba doplnit o další poznatky (Brassard et al., 2021; Claassen et al., 2021).

Z hlediska fungování mozkové autoregulace je důležité vzít do úvahy rychlost změny TK. Při pomalých změnách TK se uplatňuje statická autoregulace, která odpovídá původnímu Lassenově konceptu s relativně velkým rozmezím MAP, ve kterém je udržován konstantní CBF. Při rychlých změnách MAP (jako například při cvičení) může docházet k fluktuaci CBF, ev. zmenšení rozmezí MAP, ve kterých je udržován konstantní CBF. Jedná se o tzv. dynamickou autoregulaci. V praxi to znamená, že u osoby, která dokáže tolerovat velkou, ale pomalou změnu arteriálního tlaku bez významné změny CBF, může podobná, ale mnohem rychlejší změna arteriálního tlaku významně snížit (nebo zvýšit) CBF (Tiecks et al., 1995; Brassard et al., 2021; Claassen et al., 2021).

Běžně se uvádí, že u pacientů s chronickou hypertenzí jsou hodnoty MAP, při kterých je udržována mozková perfuze, posunuty k vyšším hodnotám. Nastává posun autoregulační křivky kompenzačních mechanismů doprava. Autoregulace je u těchto pacientů adaptována na vyšší TK, naopak poškození hrozí při nižším TK následkem poklesu CBF (Paulson, Strandgaard et Edvinsson, 1990; Strandgaard et Paulson, 1995). Podle tohoto předpokladu pak nemusí být zejména u starších hypertenzních pacientů hypertenze adekvátně léčena z obavy před nežádoucími účinky

snížení CBF, jako jsou například pády nebo postižení kognitivních funkcí (Claassen et al., 2021). Studie SPRINT-MIND a INFINITY však prokázaly, že je léčba TK u starších pacientů bezpečná. Užívání antihypertenziv s cílem intenzivní kontroly TK je spojeno s nižším rizikem rozvoje mírného kognitivního postižení bez zvýšení rizika pádů, což odporuje obavám, že by snížení krevního tlaku mohlo vést k nežádoucím účinkům kvůli porušené autoregulaci (The SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group et al., 2019; White et al., 2019; Pajewski et al., 2020). Dle metaanalýzy 32 studií nevedla léčba antihypertenzivy u pacientů nad 50 let k redukci CBF, u pacientů nad 70 let vedla dokonce ke zvýšení CBF (van Rijssel et al., 2022). Další studie neprokázaly poruchu autoregulace u pacientů s hypertenzí (Troisi et al., 1998; Eames et al., 2003; Lipsitz et al., 2005; Serrador et al., 2005). Alterace autoregulace nebyla prokázána u Alzheimerovy nemoci ani u pacientů s méně závažnými ikty, ale naopak byla postižena u pacientů s hypertenzní mikroangiopatií nebo v akutním stadiu u pacientů s těžkým ischemickým nebo hemoragickým iktem (Guo et al., 2015; Castro, Azevedo et Sorond, 2018; de Heus et al., 2018; Intharakham et al., 2019).

Závěr

Hypertenze představuje významný rizikový faktor pro rozvoj řady neurologických onemocnění. Tradičně je spojována zejména se vznikem cévních mozkových příhod, přispívá také k poklesu kognitivních funkcí, který může vyústit až v rozvoj demence. Patofyziologie poškození mozku při hypertenzi je komplexní. V prevenci neurologických komplikací hypertenze je zásadní, aby léčba hypertenze byla zahájena co nejdříve a probíhala podle dostupných odborných doporučení.

Podpořeno: 260 648/SVV/2024

LITERATURA

- Barthold D, Joyce G, Wharton W, et al. The association of multiple anti-hypertensive medication classes with Alzheimer's disease incidence across sex, race, and ethnicity. *PLoS One*. 2018;13:e0206705.
- Brassard P, Labrecque L, Smirl JD, et al. Losing the dogmatic view of cerebral autoregulation. *Physiol Rep*. 2021;9:e14982.
- Canavan M, O'Donnell MJ. Hypertension and Cognitive Impairment: A Review of Mechanisms and Key Concepts. *Front Neurol*. 13:821135.

- Castro P, Azevedo E, Sorond F. Cerebral Autoregulation in Stroke. *Curr Atheroscler Rep*. 2018;20:37.
- Claassen JAH, Thijssen DHJ, Panerai RB, Faraci FM. Regulation of cerebral blood flow in humans: physiology and clinical implications of autoregulation. *Physiol Rev*. 2021. <https://doi.org/10.1152/physrev.00022.2020>.
- de Heus RAA, de Jong DLK, Sanders ML, et al. Dynamic Regulation of Cerebral Blood Flow in Patients With Alzheimer Disease. *Hypertension*. 2018;72:139-150.

- Eames PJ, Blake MJ, Panerai RB, Potter JF. Cerebral autoregulation indices are unimpaired by hypertension in middle aged and older people. *Am J Hypertens*. 2003;16:746-753.
- Fugate JE, Claassen DO, Cloft HJ, et al. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: Associated Clinical and Radiologic Findings. *Mayo Clinic Proceedings*. 2010;85:427-432.
- Gasparini S, Ferlazzo E, Sueri C, et al. Hypertension, seizures, and epilepsy: a review on pathophysiology and management. *Neurol Sci*. 2019;40:1775-1783.

10. Greenberg SM, Ziai WC, Cordonnier C, et al. 2022 Guideline for the Management of Patients With Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2022;53:e282-e361.
11. Guo Z-N, Xing Y, Wang S, et al. Characteristics of dynamic cerebral autoregulation in cerebral small vessel disease: Diffuse and sustained. *Sci Rep*. 2015;5:15269.
12. Hughes D, Judge C, Murphy R, et al. Association of Blood Pressure Lowering With Incident Dementia or Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2020;323:1934-1944.
13. Charidimou A, Shams S, Romero JR, et al. Clinical significance of cerebral microbleeds on MRI: a comprehensive meta-analysis of risk of intracerebral hemorrhage, ischemic stroke, mortality, and dementia in cohort studies (v1). *Int J Stroke*. 2018;13:454-468.
14. Chen J, Zhang C, Wu Y, Zhang D. Association between Hypertension and the Risk of Parkinson's Disease: A Meta-Analysis of Analytical Studies. *Neuroepidemiology*. 2019;52:181-192.
15. Intharakham K, Beishon L, Panerai RB, et al. Assessment of cerebral autoregulation in stroke: A systematic review and meta-analysis of studies at rest. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2019;39:2105-2116.
16. Kelly DM, Rothwell PM. Blood pressure and the brain: the neurology of hypertension. *Pract Neurol*. 2020;20:100-108.
17. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2021;52:e364-e467.
18. Lassen NA. Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiol Rev*. 1959;39:183-238.
19. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360:1903-1913.
20. Lipsitz LA, Gagnon M, Vyas M, et al. Antihypertensive therapy increases cerebral blood flow and carotid distensibility in hypertensive elderly subjects. *Hypertension*. 2005;45:216-221.
21. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2095-2128.
22. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023;41:1874.
23. McGrath ER, Beiser AS, DeCarli C, et al. Blood pressure from mid-to late life and risk of incident dementia. *Neurology*. 2017;89:2447-2454.
24. Mechtouff L, Rascle L, Crespy V, et al. A narrative review of the pathophysiology of ischemic stroke in carotid plaques: a distinction versus a compromise between hemodynamic and embolic mechanism. *Annals of Translational Medicine*. 2021. <https://doi.org/10.21037/atm-20-7490>.
25. Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16:223-237.
26. Muller M, Sigurdsson S, Kjartansson O, et al. Joint effect of mid- and late-life blood pressure on the brain: the AGES-Reykjavik study. *Neurology*. 2014;82:2187-2195.
27. Pajewski NM, Berlowitz DR, Bress AP, et al. Intensive vs Standard Blood Pressure Control in Adults 80 Years or Older: A Secondary Analysis of the Systolic Blood Pressure Intervention Trial. *J Am Geriatr Soc*. 2020;68:496-504.
28. Paulson OB, Strandgaard S, Edvinsson L. Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*. 1990;2:161-192.
29. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50:e344-e418.
30. Serrador JM, Sorond FA, Vyas M, et al. Cerebral pressure-flow relations in hypertensive elderly humans: transfer gain in different frequency domains. *J Appl Physiol*. 2005;98:151-159.
31. Shang X, Hill E, Zhu Z, et al. The Association of Age at Diagnosis of Hypertension With Brain Structure and Incident Dementia in the UK Biobank. *Hypertension*. 2021. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17608>.
32. Scholz SW, Moroz BE, Saez-Atienzar S, et al. Association of cardiovascular disease management drugs with Lewy body dementia: a case-control study. *Brain Commun*. 2023;6:fcad346.
33. Strandgaard S, Paulson OB. Cerebral blood flow in untreated and treated hypertension. *Neth J Med*. 1995;47:180-184.
34. The SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group, Williamson JD, Pajewski NM, et al. Effect of Intensive vs Standard Blood Pressure Control on Probable Dementia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321:553-561.
35. Tiecks FP, Lam AM, Aaslid R, Newell DW. Comparison of static and dynamic cerebral autoregulation measurements. *Stroke*. 1995;26:1014-1019.
36. Troisi E, Attanasio A, Matteis M, et al. Cerebral hemodynamics in young hypertensive subjects and effects of atenolol treatment. *J Neurol Sci*. 1998;159:115-119.
37. van Rijssel AE, Stins BC, Beishon LC, et al. Effect of Anti-hypertensive Treatment on Cerebral Blood Flow in Older Adults: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension*. 2022;79:1067-1078.
38. Wang Y-F, Wang S-J. Hypertension and Migraine: Time to Revisit the Evidence. *Curr Pain Headache Rep*. 2021;25:58.
39. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol*. 2013;12:483-497.
40. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications. *Lancet Neurol*. 2019;18:684-696.
41. Webb AJ, Werring DJ. New Insights Into Cerebrovascular Pathophysiology and Hypertension. *Stroke*. 2022;53:1054-1064.
42. Whelton P, Carey R, Aronow W, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *Hypertension*. 2018;71:e13-e115.
43. White WB, Wakefield DB, Moscufo N, et al. Effects of Intensive Versus Standard Ambulatory Blood Pressure Control on Cerebrovascular Outcomes in Older People (INFINITY). *Circulation*. 2019;140:1626-1635.
44. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:3021-3104.
45. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22:983-988.