



Оценка когнитивных функций с помощью когнитивного вызванного потенциала у пациентов с артериальной гипертензией

Зуева И.Б.*, Кривонос Д.С., Буч А.В.

ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Россия.

Авторы:

Зуева Ирина Борисовна, д.м.н., заведующая группой когнитивных нарушений НИО ангионеврологии ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия;

Кривонос Денис Сергеевич, к.м.н., научный сотрудник группы когнитивных нарушений НИО ангионеврологии ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия;

Буч Анна Валентиновна, врач-кардиолог кардиологического отделения №6 ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия.

Резюме

Цель

Оценить возможность диагностики с помощью когнитивного вызванного потенциала (КВП) когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы

В исследование были включены 186 пациентов. Средний возраст составил 47,9±6,4 лет. Всем пациентам оценивали когнитивные функции с помощью нейропсихологического тестирования. Количественная оценка когнитивных функций определялась методом КВП.

Результаты

Были сформированы две группы. Первую группу составили здоровые лица ($n=92$). Пациенты с АГ вошли во вторую группу ($n=94$). Группы были сопоставимы по полу и возрасту. В группе пациентов с АГ выявлено достоверное увеличение продолжительности КВП – $346,17 \pm 18,37$ vs $335,78 \pm 16,57$ мсек, соответственно ($p < 0,01$) и снижение амплитуды – $10,4 \pm 4,3$ vs $16,2 \pm 5,7$ мкВ, соответственно ($p < 0,01$) по сравнению с группой здоровых лиц. По данным тестирования в группе пациентов с АГ отмечали снижение оперативной памяти ($p < 0,01$) и когнитивных функций в целом ($p < 0,01$).

Заключение

Анализ когнитивного вызванного потенциала является информативным методом, дополняющим клинико-нейропсихологическое исследование в диагностике когнитивных расстройств в среднем возрасте у пациентов с артериальной гипертензией. Исследование когнитивного вызванного потенциала может быть использовано для ранней диагностики когнитивных нарушений у этой категории больных.

Ключевые слова

Артериальная гипертензия, когнитивные нарушения, когнитивный вызванный потенциал.

Assessment of cognitive functions using cognitive evoked potential in patients with arterial hypertension

Zueva I. B., Krivonosov, D. S., Buch, A. V.

Federal North-West Medical Research Center named after V. A. Almazov, Saint-Petersburg, Russia.

Authors:

Irina B. Zueva, M.D., Ph.D., doctor of sciences, head of the group of cognitive deviations, Department of angioneurology, Federal North-West Medical Research Center named after V. A. Almazov, Saint-Petersburg, Russia;

Denis S. Krivonosov, M.D., Ph.D., researcher of the group of cognitive deviations, Department of angioneurology, Federal North-West Medical Research Center named after V. A. Almazov, Saint-Petersburg, Russia;

Anna B. Buch, M.D., cardiologist, Department of cardiology №6, Federal North-West Medical Research Center named after V. A. Almazov, Saint-Petersburg, Russia.

Summary

Objective

To assess the possibility of cognitive dysfunction diagnosis using cognitive evoked potential in patients with arterial hypertension.

Material and methods

The study included 186 patients. The average age was $47,9 \pm 6,4$ years. Cognitive function in all patients was evaluated using neuropsychological testing. Quantitative assessment of cognitive function was determined by the method of cognitive evoked potential (CEP).

Results

Patients were divided into two groups. The first group included 92 healthy individuals. The second group consisted of 94 patients with arterial hypertension (AH). The groups were comparable with respect to age and sex. The group of patients with hypertension was characterized with significant increase in the duration of the CEP ($346,17 \pm 18,37$ and $335,78 \pm 16,57$ msec respectively; $p < 0,01$) and reduced amplitude ($10,4 \pm 4,3$ and $16,2 \pm 5,7$ μ V respectively; $p < 0,01$), comparing with group of healthy persons. According to the test results, the hypertension group demonstrated decrease of memory ($p < 0,01$) and cognitive functions in general ($p < 0,01$).

Conclusion

The analysis of cognitive evoked potentials is an accurate method to complement clinical neuropsychological examination in the diagnosis of cognitive disorders in middle age patients with arterial hypertension. The study of cognitive evoked potential can be used for early diagnosis of cognitive impairment in these patients.

Key words

Arterial hypertension, cognitive impairment, cognitive evoked potential

Список сокращений

АГ — артериальная гипертензия

САД — систолическое артериальное давление

ДАД — диастолическое артериальное давление

ВП — вызванные потенциалы

ИМТ — индекс массы тела

КВП — когнитивный вызванный потенциал

КН — когнитивные нарушения

ОТ — окружность талии

ОБ — окружность бедер

Введение

В связи с увеличением продолжительности жизни, отчетливо прослеживается тенденция к увеличению числа пациентов с деменцией по всему миру. Ежегодно диагностируется до 7,7 млн новых случаев деменции. В связи с этим становится крайне актуальной диагностика додементных расстройств. В большинстве случаев сосудистые легкие и умеренные когнитивные нарушения рассматриваются как предшествующие деменции [1, 2]. В диагностике когнитивных нарушений традиционно используются нейропсихологические методы исследования. Для повышения чувствительности этих методов усложняют протокол нейропсихологического исследования, но это может иметь и отрицательные стороны. Интерпретация результатов сложных нейропсихологических методик нередко бывает неоднозначной. В последние годы все большее внимание уделяется методикам, объективизирующим информацию о когнитивных нарушениях.

Исследования электрических реакций мозга на внешние стимулы проводились

с первых попыток регистрации электроэнцефалограммы. В 1875 г впервые, независимо друг от друга, русский исследователь Василий Яковлевич Данилевский и английский врач Ричард Кэтон сообщили о регистрации с помощью гальванометра слабых электрических токов мозга животных; исследователи обнаружили их изменения под влиянием сенсорной стимуляции. Первые отчетливые записи вызванных корковых ответов у человека были сделаны на звуковые стимулы американскими врачами и аудиологами супругами Хэллоуэллом и Полин Дэвис. Дальнейшее развитие метода и создание его в современном виде связано с именем английского ученого Джорджа Доусона [3]. Вызванными потенциалами (ВП) называются биоэлектрические сигналы, которые появляются с постоянными временными интервалами после определенных внешних воздействий. Исследование ВП

головного мозга основано на регистрации электрических ответов мозга на экзогенные стимулы (зрительный, слуховой, чувствительный), а также эндогенные события, связанные с ожиданием, распознаванием, принятием решения и инициацией двигательного ответа [3]. ВП записывают с электродов, располагаемых на поверхности головы пациента. Электрические отклики мозга на зрительные, слуховые или сенсорные стимулы оцениваются по изменению основных параметров ВП — амплитуды и латентности различных компонентов ответа [4]. Основным методом выделения эндогенных событий, значительно продвинувших анализ когнитивных процессов, является исследование КВП или P300, в реализации которого у человека активное участие принимают височно-лимбические и стволово-ретикулярные структуры [5]. P300 является только частью сложного потенциала, возникающего в модели направленного внимания при выполнении когнитивной задачи [6]. Процесс отбора значимого стимула включает в себя чисто сенсорную часть, связанную с физическими параметрами, в основном отражающуюся в показателях ранних компонентов ВП. Следующим этапом является первичное опознание и классификация стимулов, что наиболее четко отражается в негативном отклонении в области 96–250 мсек после начала стимула, которое обозначают как N2 (N200). Затем следует окончательная идентификация стимула, требующая сравнения его с образцом в памяти и принятия решения в отношении связанного с ним действия. С этими событиями связан собственно потенциал P300 [7].

В ходе выполнения ряда исследований была выявлена отчетливая зависимость показателей КВП и возраста [8]. Эти изменения амплитудно-временных параметров P300 связывают с нормальным процессом старения, сопровождающимся уменьшением количества дендритных шипиков и снижением плотности синаптических контактов на уров-

не церебральных нейронов [8]. Существенными преимуществами данного метода являются объективизация получаемых данных, а также возможность выявлять ранние когнитивные нарушения (КН). Этот метод может быть использован не только для диагностики когнитивной дисфункции, но также и для проведения дифференциальной диагностики между КН, деменцией и функциональными расстройствами, в т.ч. депрессией [9, 10].

В основном данный метод широко применяется в неврологической практике у пациентов со значимой патологией [11]. Широкая распространенность, высокая социальная значимость и ограниченные возможности терапии делают чрезвычайно актуальной проблему ранней диагностики когнитивных расстройств у пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска.

Цель исследования — оценить возможность диагностики с помощью КВП КН у пациентов с артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы

Всем больным проводили клиническое обследование с исследованием антропометрических показателей: окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ), индекса массы тела (ИМТ). Осуществлялся забор крови для определения уровня глюкозы плазмы и показателей липидного спектра с помощью реактивов фирмы «Abbott» (Германия) на биохимическом анализаторе (производство ARCHITECT C8000, Германия). ИМТ рассчитывали по формуле Кетле: масса тела/рост² (кг/м²). В исследование были включены 186 пациентов, средний возраст составил 47,9±6,4 лет. У 94 пациентов отмечалась АГ. Длительность АГ составила 6,3±1,5 лет. Для исключения значимой тревоги и депрессии использовалась госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS (The hospital anxiety and depression scale). Когнитивные функции оценивались с помощью применения нейропсихологических шкал: краткая шкала оценки психического статуса — MMSE (Mini-Mental State Examination), батарея тестов на лобную дисфункцию, тест рисования часов, тест «10 слов по Лурии». Для оценки быстроты реакции и способности концентрировать внимание была использована проба Шульте. Для оценки памяти применялась шкала памяти Векслера — WMS (Wechsler Memory Scale).

Количественная оценка когнитивных функций определялась методом КВП с помощью ЭМГ/ВП Nicolet Viking Select. Методика исследования P300

основывается на «odd ball» — парадигме, когда в случайной последовательности подаются серии двух стимулов, среди которых есть «незначимые» (частые) и «значимые» (редкие) стимулы, которые исследуемый должен сосчитать. Для регистрации КВП применяли стимуляцию в виде случайного события в ответ на слуховые стимулы. Использовали слуховой стимул в виде щелчка с отличающимся тоном на значимый стимул. Использовали стимулы с: длительностью — 50 мс, частотой подачи значимого стимула 2000 Гц и вероятностью 20–30%; для незначимых — 1000 Гц и вероятностью 70–80%. Интенсивность — 80 дБ, период между стимулами — 1 секунда. Применялась бинауральная стимуляция. Эпоха анализа — 750–1000 мс. Число усреднений — 30–70 отдельно для значимых и незначимых стимулов. Частотная полоса 0,5–30 Гц. После верификации компонентов оценивали латентность и амплитуду компонента P300.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программы Statistica 6.0 с применением параметрических и непараметрических методов в зависимости от характера распределения данных. Показатели представлены в виде M±SD. При систематизации и статистической обработке данных различия считались достоверными при уровне значимости p<0,05.

Результаты

В ходе исследования были сформированы две группы. I группу (контрольную) составили здоровые лица (n=92). Во II группу вошли пациенты с АГ (n=94) (таблица 1). Группы были сопоставимы по полу и возрасту. В группе с АГ среднее систолическое артериальное давление (САД), измеренное «офисным» способом составляло 144,06±13,05 мм рт. ст. Среднее диастолическое артериальное давление (ДАД) было 89,14±7,55 мм рт. ст. У пациентов с АГ (II группа) обращает на себя внимание тенденция к более высокому уровню глюкозы — 5,46±0,60 и 5,14±0,51 ммоль/л (p>0,01) и общего холестерина — 5,69±1,04 и 5,31±1,00 ммоль/л (p>0,01) по сравнению с контрольной группой.

Всем обследованным пациентам проводилась количественная оценка когнитивных функций. В группе пациентов с АГ выявлено достоверное увеличение продолжительности латентного периода КВП — 346,17±18,37 vs 335,78±16,57 мсек, соответственно (p<0,01) и снижение амплитуды P300–10,4±4,3 vs 16,2±5,7 мкВ, соответственно (p<0,01) по сравнению с группой здоровых лиц (таблица 2).

Таблица 1

Клинико-лабораторные показатели в группах пациентов (M±m)

Показатель	Здоровые лица, n=92 (I группа)	Пациенты с АГ, n=94 (II группа)
Возраст, лет	47,67±6,43	48,07±5,71
Пол, муж./жен., абс. (%)	53 (57,6%)/ 39 (42,4%)	50 (53,19%)/ 44 (46,81%)
ИМТ, кг/м ²	22,93±1,85	23,41±2,09
ОТ, см	83,67±8,12	85,40±9,97
ОБ, см	98,54±4,62	100,15±8,71
САД, измеренное «офисным» способом мм рт. ст.	117,91±7,40	144,06±13,05 *
ДАД, измеренное «офисным» способом мм рт. ст.	77,26±7,19	89,14±7,55 *
Глюкоза плазмы, ммоль/л	5,14±0,51	5,46±0,60
ТГ, ммоль/л	1,06±0,47	1,40±0,91
ОХС, ммоль/л	5,31±1,00	5,69±1,04
ХС ЛВП, ммоль/л	1,54±0,40	1,49±0,34
ХС ЛНП, ммоль/л	1,71±0,42	1,79±0,45

Примечания: ОХС — общий холестерин; ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности; ТГ — триглицериды; * - $p < 0,01$ в сравнении с группой здоровых пациентов.

Таблица 2

Показатели когнитивного вызванного потенциала в группах пациентов (M±m)

Показатель	Здоровые лица (n=92) (I группа)	Пациенты с АГ (n=94) (II группа)
Латентный период P300, мсек	335,78±16,57	346,17±18,37 *
Амплитуда P300, мкВ	16,2±5,7	10,4±4,3*

Примечания: * - $p < 0,01$ в сравнении с группой здоровых пациентов.

При проведении корреляционного анализа выявлена связь между КВП и уровнем артериального давления. Выявлена зависимость между латентным периодом P300 и уровнем ДАД ($r=0,51$; $p < 0,01$).

В результате проведенного нейропсихологического тестирования было продемонстрировано, что группа пациентов с АГ достоверно различалась по ряду показателей от контрольной группы. У пациентов с АГ результат теста MMSE был достоверно ниже — $26,97 \pm 2,13$ и $28,9 \pm 1,78$ баллов, соответственно ($p < 0,01$) по сравнению с группой здоровых лиц. Результаты теста «рисования часов» достоверно не отличались в обеих группах — $9,34 \pm 0,92$ vs $9,76 \pm 1,44$ баллов, соответственно ($p > 0,01$). По данным опросника FAB, достоверных различий в обследованных группах пациентов также получено не было — $17,2 \pm 0,83$ vs $17,3 \pm 0,89$ баллов, соответственно ($p > 0,01$). В группе с АГ отмечалось снижение как краткосрочной — $6,24 \pm 1,11$ vs $8,22 \pm 0,44$ баллов, соответственно ($p < 0,01$), так и долгосрочной — $110,87 \pm 10,63$ vs $135,13 \pm 12,18$ баллов, соответственно ($p < 0,01$) памяти, снижалась быстрота реакции и способность концентрировать внимание — $197,23 \pm 23,78$ vs $150,03 \pm 21,24$ баллов, соответственно ($p < 0,01$), по сравнению с группой здоровых лиц. Выявлена ассоциация между уровнем САД ($r=-0,34$; $p < 0,001$), ДАД ($r=-0,27$; $p < 0,001$) и ре-

зультатами теста MMSE. Зарегистрирована статистически значимая связь уровня САД ($r=-0,20$; $p < 0,001$), длительности АГ ($r=-0,21$ $p < 0,001$) и показателя краткосрочной памяти.

При сопоставлении данных нейропсихологического тестирования и результатов количественной оценки когнитивных функций была выявлена тесная взаимосвязь. Выявлена ассоциация латентного периода КВП с результатами теста MMSE ($r=-0,31$, $p < 0,01$), теста «рисование часов» ($r=-0,24$, $p < 0,01$), теста Векслера ($r=-0,34$, $p < 0,01$), теста «10 слов по Лурии» ($r=-0,35$, $p < 0,01$), FAB-теста ($r=-0,32$, $p < 0,01$) и теста «Шультце» ($r=0,48$, $p < 0,01$). Отмечалась связь между амплитудой P300 и параметрами краткосрочной ($r=0,39$, $p < 0,01$), долгосрочной памяти ($r=0,41$, $p < 0,01$).

Обсуждение

Когнитивный вызванный потенциал представляет собой сложный потенциал, возникающий в парадигме направленного внимания и отражающий процесс отбора целевого стимула [12]. Ранние компоненты КВП, отражающие сенсорную часть, связанную с физическими параметрами стимула, обусловлены активацией специализированных систем приема и обработки информации. Для клинической части данной методики наибольшее значе-

ние имеет этап, связанный с окончательной идентификацией стимула, требующей сравнения его с образцом в памяти и принятия решения в отношении связанного с ним действия (игнорирование, запоминание, оговоренное инструкцией действие) [13]. С этими событиями и связан собственно потенциал P300, причем процессам направленного внимания и кратковременной памяти придается особое значение. P300 регистрируются в гиппокампе, различных подкорковых образованиях. Однако амплитудные, а также временные параметры P300 не связаны лишь с одним качеством или свойством центральной нервной системы, функцией отдельной структуры головного мозга или ограниченного региона. Они отражают организацию целого комплекса механизмов переработки информации в центральной нервной системе в обеспечении различных форм когнитивной и перцептивно-моторной деятельности человека. Генерация P300 осуществляется через сложное пространственно-временное взаимодействие коры, таламических и гиппокамповых структур. Удлинение латентного периода КВП на 20–58 мсек высоко коррелирует с показателями нейропсихологических тестов, степенью расширения желудочков, тяжестью перивентрикулярного лейкоареоза при компьютерной томографии, но не с количеством инфарктных очагов в головном мозге [14]. Такие результаты были получены в ряде работ, однако в исследования включались пациенты с АГ, перенесшие инсульт. Гипоталамус, таламус, лобная кора головного мозга рассматриваются исследователями как возможная зона генерации КВП [15]. Перечисленные структуры важны для процессов обучения и памяти [16]. В проведенном исследовании выявлена ассоциация латентного периода КВП с результатами теста MMSE ($r=-0,31$, $p<0,01$), параметрами долгосрочной ($r=-0,34$, $p<0,01$) и краткосрочной ($r=-0,35$, $p<0,01$) памяти, что может подтверждать результаты ранее проведенных исследований.

АГ является одним из основных патогенетических факторов развития сосудистой деменции [7, 17, 18]. Во Фремингемском исследовании в течение 12–15 лет наблюдали 1695 больных с АГ в возрасте от 55 до 88 лет. В результате наблюдения была установлена достоверная отрицательная обратная связь между уровнями артериального давления, длительностью АГ и показателями слуховой и зрительной памяти по данным нейропсихологических тестов [19]. В выполненной работе получены сходные результаты. Уровень как САД, так и ДАД был

тесно связан с результатами тестирования, отражающими как состояние когнитивных функций в целом, так и параметры краткосрочной памяти. Ряд авторов показал, что нет убедительной разницы между латентным периодом КВП у пациентов с систолической АГ пожилого возраста и группой здоровых лиц [8, 20–22]. В настоящем исследовании было выявлено не только увеличение латентного периода КВП и снижение его амплитуды у пациентов с АГ, но и продемонстрировано, что P300 в большей степени был связан с уровнем ДАД. Выявлена значимая корреляция между показателями нейропсихологических тестов и КВП у пациентов с АГ.

Выводы

У пациентов с АГ показатели КВП ассоциируются с результатами нейропсихологического тестирования.

Исследование P300 может быть использовано для ранней диагностики КН у больных с АГ.

Конфликт интересов: не заявлен.

Литература

1. Frisoni GB, Galluzzi S, Bresciani L, et al. Mild cognitive impairment with subcortical vascular features. Clinical characteristics and outcome. *J Neurol.* 2002; 249:1423–32.
2. Geroldi C, Ferrucci L, Bandinelli S, et al. Mild cognitive deterioration with subcortical features. Prevalence, clinical characteristics, and association with cardiovascular risk factors in community-dwelling older persons (The InCHIANTI Study). *J Am Ger Soc.* 2003;51: 1064–71.
3. Polish J. Meta-analysis of P300 normative aging studies. *Psychophysiology.* 1996;33:1001–3.
4. Gnezditsky VV. Evoked potentials in clinical practice. М., 2003. 264 p. Russian [Гнездицкий В.В. Вызванные потенциалы в клинической практике. М., 2003. 264 с.].
5. Gordeev SA. Application of the method of endogenous event related brain potentials P300 for the study of cognitive functions in norm and clinical practice. *Physiology person.* 2007;2:121–33. Russian [Гордеев С.А. Применение метода эндогенного события, связанного с потенциалом мозга P300, для изучения когнитивных функций в норме и клинической практике. *Физиология человека.* 2007; 2: 121–33].
6. Patel SH, Azzam PN. Characterization of N200 and P300: selected studies of the event-related potential. *Int J Med Sci.* 2005;2:147–54.
7. Knecht S, Wersching H, Lohmann H, et al. High-normal blood pressure is associated with poor cognitive performance. *Hypertension.* 2008; 51 (3): 663–8.

8. Cicconetti P, Ciotti V, Tafaro L, et al. Event related brain potentials in elderly patients with recently diagnosed isolated systolic hypertension. *Clin Neurophysiol.* 2007; 118 (4): 824–32.
9. Muscoso EG, Costanzo E, Daniele O, et al. Auditory event-related potentials in subcortical vascular cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Neural Transm.* 2006;113:1779–86.
10. Sachs G, Anderer P, Margreiter N, et al. P300 event-related potentials and cognitive function in social phobia. *Psychiat Res.* 2004;131:249–61.
11. Revenok EV, Gnezditsky VV, Kalashnikova LA. Differences of the P300, neuropsychological profile and cognitive impairment in dementia of the cortical and subcortical types. *Physiology person.* 2001;3:42–53. Russian (Ревенок Е.В., Гнездицкий В.В., Калашникова Л.А. Различия в P300, нейропсихологический профиль и когнитивные нарушения при деменции коркового и подкоркового типов. *Физиология человека.* 2001, 3: 42–53).
12. Kuberskaya NN. Cognitive potential P300. *Neuralgic J.* 2003; 6:34–42.
13. Tashibana H, Toda K, Sudita M. Event-related potentials in patients with multiple lacunar infarcts. *Gerontology.* 1992;38:322–9.
14. Martynov AI, Shmyrev VI, Ostroumova OD, et al. Characteristics of lesions in the white matter of the brain in elderly patients with arterial hypertension. *Clinical med.* 2000;6:11–15. Russian (Мартынов А.И., Шмырев В.И., Остроумова О.Д., и др. Характеристика поражений в белом веществе головного мозга у пожилых пациентов с артериальной гипертензией. *Клиническая медицина.* 2000; 6: 11–15).
15. Frodl-Bauch T, Bottlender R, Hegerl U. Neurochemical substrates and neuroanatomical generators of the event-related P300. *Neuropsychobiology.* 1999;40:86–94.
16. Hénon H, Pasquier F, Leys D. Poststroke dementia. *Cerebrovasc Dis.* 2006;22:61–70.
17. Kuo HK, Sorond F, Iloputaife I, et al. Effect of blood pressure on cognitive functions in elderly persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2004; 59 (11): 1191–4.
18. Singh-Manoux A, Marmot M. High blood pressure was associated with cognitive function in middle-age in the Whitehall II study. *J Clin Epidemiol.* 2005;58 (12): 1308–15.
19. Yaffe K, Fiocco AJ, Lindquist K, et al. Health ABC Study. Predictors of maintaining cognitive function in older adults: the Health ABC study. *Neurology.* 2009; 9 (23): 2029–35.
20. Cicconetti P, Cacciafesta M, Monteforte G, et al. Event-related potentials in the elderly with new mild hypertension. *Clin Exp Hypertens.* 2000; 22 (6): 583–93.
21. Cicconetti P, Ciotti V, Tafaro L, et al. Event-related brain potentials in elderly dippers and nondippers with recently diagnosed hypertension. *Hypertens Res.* 2004; 27 (8): 581–8.
22. Nilsson P, Gullberg G, Ekesbo R, et al. No impaired cognitive function in treated patients with mild-moderate hypertension compared to normotensive controls. *Blood Press.* 1998; 7 (4): 209–13.