대한소아신장학회지 제 15 권 제 1 호 2011년
DOI 10.3339/jkspn.2011.15.1.22

□종 설□

중추신경계에 미치는 소아 고혈압의 영향

인제대학교 해운대 백병원 소아과학교실

허 윤 정

= Abstract =

The Effect of Systemic Hypertension on the Pediatric Brain

Yun Jung Hur, M.D.

Department of Pediatrics, Haeundae Paik Hospital, Inje University College of Medicine

Hypertension is one of the most common chronic diseases in childhood and adolescence. Untreated hypertension adversely affects many organs including heart, brain, kidney and peripheral arteries. We reviewed the complication of central nervous system caused by pediatric hypertension. Cerebral blood flows are maintained constantly in response to changes in blood pressure by cerebral autoregulation. Severe hypertension which destructs cerebral autoregulation results in acute hypertensive encephalopathy syndrome, ischemic or hemorrhagic stroke. Chronic pediatric hypertension induces learning disability and cognitive defect which are subclinical symptom prior to brain damage caused by severe hypertension. We should consider the effect of hypertension on pediatric brain because appropriate antihypertensive drugs could prevent these complications. (J Korean Soc Pediatr Nephrol 2011;15:22-28)

Key Words : Hypertension, Hypertensive encephalopathy, Stroke, Communication disorders

서 론

고혈압은 소아 천식, 소아 비만과 더불어 소아 청소년 시기에 흔히 볼 수 있는 만성 질환 중 하나이다. 연령이 증가하거나 비만 환자가 늘어날수록 고혈압의 유병률은 증가한다[1]. 소아 고혈압은 혈압의 측정 수치를 기준으로 정의 하는 것이 아니라 건강한 소아에서 나이, 성별 등을 고려하여 측정한 혈압의 정상 분포도를 기준으로 하여 수축기와 확장기 혈압이 정상 분포도의 95% 이상인 경우를 말한다. 소아 고혈압은 1단계와 2단계 고혈압으로 나뉘어 지며 혈압 분포도의 95 percentile 이상에서 99 percentile+5 mmHg 까지는 1단계 고혈압, 99 percentile +5 mmHg 이상일 때에는 2단계 고혈압으로 정의한다[1, 2].

영유아기에는 고혈압의 증상이 모호할 뿐만 아니라 혈압 측정이 용이하지 않아 소아 청소년 시기에 시행하는 통상적인 진찰에서 고혈압으로 진단되는 경우가 흔하다. 이렇게 진단된 소아고혈압은 성인과 마찬가지로 심혈관 질환, 신질환, 말초 동맥질환과 뇌혈관질환 등의 합병증을 일으킬 수 있다. 특히, 소아는 성장과 성숙의 시기이므로 고혈압이 미치는 영향이 성인과는 다를 수 밖에 없다. 그러므로 소아 고혈압이 진단되면 혈압을 떨어뜨리는 데에만 급급할

접수 : 2011년 3월 16일, 수정 : 2011년 3월 30일
승인 : 2011년 3월 31일
책임저자 : 허윤정, 부산시 해운대구 좌동 1435번지
해운대백병원 소아청소년과
Tel : 051)797-2006 Fax : 051)797-0032
E-mail : H00105@paik.ac.kr

것이 아니라 고혈압이 소아의 장기에 어떤 영향을 미치는지에 대해서도 염두 해 둬야 한다. 여기서 우리는 고혈압이 미치는 여러 장기 중 소아의 뇌에 미치는 영향에 대해 알아보고자 한다.

본 론

심박출량의 약 15%의 혈액이 뇌로 들어오게 되는데, 이 때 뇌 혈류량(cerebral blood flow; CBF)은 뇌 관류압(cerebral perfusion pressure; CPP)과 뇌혈관 저항성(cerebral vascular resistance; CVR)에 의해 결정 된다(CBF=CPP/CVR). 뇌 관류압은 평균 동맥압(mean arterial pressure; MAP)과 두개강 내압(intracranial pressure; ICP)의 차이(CPP=MAP−ICP)로, 고혈압이 발생하게 되면 뇌 관류압이 상승하여 뇌혈류량이 증가할 것 같지만 실제로는 그렇지 않다. 이는 혈압의 변화에 따라 뇌혈류량을 일정하게 유지시켜 주는 대뇌 자동조절(cerebral autoregulation) 기전 때문이다[3, 4]. 즉, 혈압이 상승하면 뇌혈관의 저항이 증가하며 반대로 혈압이 하강하면 뇌혈관의 저항이 감소하여 뇌 혈류량이 일정하게 유지된다. 성인의 경우, 평균동맥압이 60−160 mmHg 이거나 뇌 관류압이 50−150 mmHg 일 때는 대뇌 자동 조절 기전에 의해 뇌혈류량이 유지 되나 그 범위를 초과하게 되면 대뇌의 항상성이 파괴된다(Fig. 1). 즉, 혈관 내피가 손상 되어 혈액 뇌 장벽(blood brain barrier)이 파괴되고 체액, 단백질, 혈액 내용물들이 빠져 나가면서 뇌허혈이 발생하게 된다[3]. 소아를 대상으로 한 대뇌 자동조절 기전에 대한 연구는 아직 미미하지만 그 기전은 성인과 유사할 것으로 보고 있다. 항상성을 유지하는 대뇌 자동 조절 기전이 파괴되면 급성으로는 급성 고혈압 뇌병증(acute hypertensive encephalopathy syndrome), 허혈성 및 출혈성 뇌경색 등이 발생하며 만성으로는 인지기능 및 학습장애, 치매 등이 발생 할 수 있다.

급성 고혈압 뇌병증(Acute hypertensive encephalopathy syndrome)

의식장애, 두통, 경련, 초점성 뇌 신경 이상, 시야장애 등을 증상으로 하는 급성 고혈압 뇌병증은 혈압의 조절과 함께 증상 및 증후가 소실되는 가역적 질환이다. 고혈압만으로 발생하는 경우가 60%에 이르

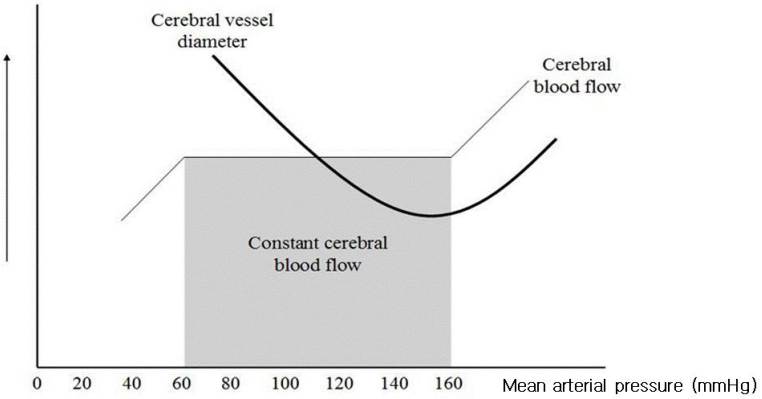

Fig. 1. Cerbrovascular autoregulation. Cerebral blood flows (thin line) are maintained constantly in the range of mean arterial pressure 60 to 160 mmHg (gray colored square) because of the constriction or dilation of cerebral vessel diameter (thick line) in response to change in mean arterial pressure.

며 그 이외에 면역억제제, 스테로이드 등의 약제 사용, 면역 질환, 감염, 이식 등과 함께 고혈압이 연관되어서도 발생한다. 특히 신장 질환과 연관되어 발생하는 비율이 25%에 이른다[5, 6].

병태생리학적 기전이 명확히 밝혀지진 않았으나 중증 고혈압에 의해 대뇌 자동 조절 기전과 혈액 뇌 장벽이 파괴되어 급성 고혈압 뇌병증이 발생하는 것으로 알려져 있다[6]. 즉, 혈압이 급격히 상승하면 뇌동맥에 과부하가 걸리게 되고 그로 인해 대뇌 자동 조절 기전과 혈액 뇌 장벽이 파괴된다. 이렇게 파괴된 혈액 뇌 장벽을 통해 체액, 단백질, 혈액 내용물들이 빠져 나가면서 혈관성 뇌부종을 일으켜 급성 고혈압 뇌병증이 발생한다는 가설이다. 혈압의 상승에 따라 뇌혈관이 수축되고 그로 인해 뇌 허혈이 발생하여 급성 고혈압 뇌병증이 발생한다는 가설도 존재하나 단일 광자 단층 촬영과 자기 공명 영상의 확산 영상을 통해 병변 부위에 혈류량이 증가한다는 사실이 확인되어 혈관성 뇌부종에 의한 급성 고혈압 뇌병증이 증명되었다[6].

급성 고혈압 뇌병증은 주로 후두부 백질을 침범하는데 이는 대뇌 자동 조절 기전이 후두부에서 미약하게 작용한다는 사실과 일치 한다. 혈압이 상승하면 근원성 반응과 신경성 반응에 의해 뇌혈관 저항이 증가 되어 뇌혈류량이 조절된다[7]. 근원성 요소는 혈관 평활근의 확장에 의하며 신경학적 요소는 교감신경계의 분포에 의해 결정된다. 즉 뇌의 후두부에는 교감신경이 전두부에 비해 적게 분포되어 있어서 혈압의 상승에 적절히 반응하지 못해 혈압이 상대적으로 낮아도 대뇌 자동 조절 기전이 파괴될 수 있다. 이런 이유로 대부분의 병변이 후두부에 발생하기는 하지만 고혈압의 중증도에 따라 전두부, 뇌간, 기저핵, 소뇌 등에도 병변이 발생할 수 있다[3, 7]. 뇌출혈이 약 5-17%에서 동반되어 나타나는데 고혈압의 정도가 심할수록 출혈의 빈도가 증가하는 것은 아니며 주로 이종형 골수 이식이나 혈액학적 이상과 동반되어 나타난다. 급성 고혈압 뇌병증이 가역적인 질병의 경과를 가진다고 하더라도 출혈이 동반된 경우에는 비가역적인 뇌 신경 손상을 보이는 경우가 많고 그 예후 또한 좋지 않다[8, 9].

급성 고혈압 뇌병증은 자기 공명 영상으로 쉽게 진단이 가능하지만 뇌경색, 종양에 의한 뇌전이, 급성 파종성 뇌척수염, 고혈압이 동반된 요독에 의한 뇌병증과 자가 면역 질환 등과 감별 되야 한다. 예를 들면 전신성 홍반성 루푸스 환자에서 급성 고혈압 뇌병증이 발생한 경우와 중추신경계 뇌혈관염을 동반한 전신성 홍반성 루푸스 환자를 감별해야 한다[10]. 전자의 경우, 즉각적인 항고혈압 치료가 필요하며 이와 더불어 면역억제제의 중단을 고려해야 한다. 물론 면역 억제제를 중단하는 것 보다는 급성 고혈압 뇌병증의 원인으로 알려져 있지 않은 mycophenolate mofetil 같은 면역 억제제로 바꾸는 것이 필요하다. 그러나 후자의 경우에는 면역억제제를 더 적극적으로 사용하여 증상을 완화시켜야 한다[10]. 급성 고혈압 뇌병증은 혈압의 조절과 함께 증상 및 증후가 소실되는 가역적 질환이지만 만약 진단이 지연되거나 혈압 조절에 실패하거나 발작이 오래가거나 진단이 잘못되었을 경우에는 뇌경색의 발생과 더불어 비가역적인 뇌 손상으로 인한 장기적인 신경학적 결함이 올 수 있다. 그러므로 즉각적인 진단과 치료가 무엇보다도 중요하며 고혈압이 있는 소아를 치료할 경우 급성 고혈압 뇌병증이 발생할 가능성에 대해 염두해야 한다.

뇌경색

뇌경색에는 허혈성 뇌경색과 출혈성 뇌경색이 있다. 허혈성 뇌경색은 혈전 등에 의해 뇌혈관이 막히면서 생기는 질환이며 출혈성 뇌경색은 어떤 원인에 의해 뇌혈관이 파괴되면서 출혈이 생기는 것을 말한다. 고혈압, 고지혈증, 당뇨, 흡연, 동맥경화증 등이 뇌경색을 일으킬 수 있는데 특히 고혈압은 허혈성 뇌경색 뿐만 아니라 출혈성 뇌경색을 일으키는 단독 위험 인자이다. 그러나 소아의 경우, 고혈압에 의한 뇌경색보다는 뇌 동맥 혈관병증, 혈관 기형, 선천성 심

장 질환, 감염, 외상, sickle cell anemia, 혈액학적 이상 등에 의한 허혈성 뇌경색이 훨씬 흔하다[11]. 물론 출혈성 뇌경색의 경우, 허혈성 뇌경색보다는 고혈압에 의해 발생할 가능성이 높으나 이에 대한 소아 연구는 아직 미미한 상태이다. 그만큼 소아에게는 고혈압이 뇌경색의 단일 위험요인은 아니다. 그러나 여러 인자와 결합해서 위험 요인이 될 수는 있다. 특히 sickle cell anemia가 있는 환아에서 고혈압이 동반될 경우 뇌경색이 발생할 가능성은 높다[3].

고혈압은 오랜 기간 치료해야 하는 만성 질환으로 뇌경색의 위험 요인인 동맥경화증과 밀접한 관계에 있으며 고혈압에 의해 초기 동맥경화증이 진행될 수 있다. 즉 고혈압에 의해 혈관의 내피가 손상되면 혈관의 평활근의 세포가 증식하게 된다. 이 상태가 지속되면 hyperplastic arteriosclerosis와 평활근 세포사가 발생하여 혈관 벽은 콜라겐으로 대치된다[11]. 이런 기전으로 동맥경화증을 진행시킬 수 있는데 아직까지 소아 고혈압이 혈관에 미치는 영향에 대한 연구는 미미하다. 그러나 소아 청소년기를 거치면서 장기적으로 동맥경화증의 위험요인이 될 수는 있다고 한다[3].

급성기에 혈압을 효과적으로 조절해야 할 것인지에 대해서는 소아뿐만 아니라 성인에서도 아직까지 확립되어 있지 않다. 뇌경색이 발생하면 대뇌 자동조절 기전이 파괴되어 정상적으로 작동하지 않기 때문에, 혈압의 변화에 따라 뇌혈류량이 결정된다. 즉, 혈압을 급격하게 떨어뜨릴 경우 뇌혈류량이 가파르게 감소해서 허혈성 뇌경색의 범위(penumbra)가 증가하게 되고 이로 인해 예후가 더욱 더 악화될 수 있다. 반대로 혈압을 떨어뜨리지 않은 경우 뇌혈류량이 증가하면서 뇌출혈이 발생할 수 있다. 성인의 경우, 첫 24시간 이내에는 혈압의 15% 정도만 감소시키는 것이 좋으며 소아에서는 나이 등을 고려한 수축기 혈압 분포도의 75% 이상의 혈압을 유지하는 것이 도움이 된다[11]. 혈압을 저하시키는 약물로는 labetalol, esmolol, enalaprilat, oral losartan, nicardipine 등이 좋으나 enalaprilat은 신혈관 고혈압과 급성 신부전이 발병할 가능성이 있기 때문에 소아에게 적용하기에는 더 많은 연구가 필요하며 losartan은 6세 미만의 소아에서 안정성이 확립되지 않았다(Table 1) [2, 11-14]. Hydralazine 이나 nitroprusside 등은 뇌혈류량을 감소시킬 수 있으므

Table 1. Antihypertensive Drug for Hypertensive Emergency for the Brain

Drug	Route	Mechanism	Dose
Labetalol	IV	α1-adrenergic and non-selective β adrenergic receptor blocker with an α-to β-blcking ratio of 1:7	Initial continous infusions of 0.4-1 mg/kg/hr with a maximum of 3 mg/kg/hr
Esmolol	IV	Ultrashort-acting cardioselective, β-adrenergic blocking agent	Limited information available Loading with 100-500 mcg/kg over 1-2 min; then maintain at 25-100 mcg/kg/min
Nicardipine	IV	Second-generation dihydropyridine-derivative calcium-channel blocker	Initial coninous infusions of 0.5-1 mcg/kg/minute with a maximum of 4-5 mcg/kg/min (rate of infusion may be increased every 15-30minutes)
Enalaprilat	IV	Angiotensin-converting enzyme inhibitor	5-10 mcg/kg/dose administered every 8-24 hours
Losartan	PO	Angiotensin II receptor blocker	0.7 mg/kg once daily; dose may be increased to achieve desired effect; maximum: 100 mg/day

로 급성기에는 사용하지 않는 것이 좋으며 atenolol, propranolol 같은 베타 차단제와 nifedipine, nimodipine 같은 칼슘 길항제는 신경학적 손상 및 사망의 빈도를 증가시키는 것으로 알려져 있다. 특히 nitroprusside와 칼슘 길항제는 항혈소판 작용이 강하므로 출혈성 뇌경색인 경우 사용해서는 안 된다[13, 14].

반복적인 뇌경색을 예방하기 위해서는 항고혈압제의 선택이 무엇보다도 중요하다. 성인의 경우 혈압을 떨어뜨리는 것이 뇌경색을 예방할 수 있다는 연구뿐만 아니라 개인간의 가변성(interindividual variability) 개념을 도입해 외래를 방문할 때 마다 측정하는 혈압 간의 차이와 뇌경색의 발생에 대한 연구에 초점을 맞추고 있다. 항고혈압제 중 베타 차단제, 안지오텐신 전환효소 억제제 보다는 칼슘 길항제, 이뇨제가 개인간의 가변성을 감소시켜 뇌경색을 예방하는 데 중요한 역할을 한다고 한다[15-17]. 그러나 소아 고혈압은 뇌경색과의 연관성이 뚜렷하지 않기 때문에 뇌경색을 예방하기 위해 어떤 종류의 항고혈압제가 더 효과적인지에 대한 연구가 아직까지 없다.

인지기능 장애

뇌혈관 질환을 유발하는 고혈압은 연령이 증가함에 따라 무증상 뇌경색(lacunar infarct) 및 백질, 회백질의 위축 등과 연관되어 치매와 인지 기능 장애를 일으킨다. 이런 현상은 전반적인 뇌의 위축과 동반되어 나타나며 인지 기능, 수행 능력과 연관이 있는 전두엽에서 두드러진다[18]. 혈관성 치매나 언어, 지각, 추상적 사고, 판단력, 주의력, 기획력 등의 인지 기능 저하는 성인에서 주로 보이며 소아에서는 학습장애, 주의력 결핍, 목표지향행동, 문제해결능력, 과제이행, 기획력, 작업기억 등을 포함한 실행기능(executive function)의 저하, 숫자 외우기(digit span test) 능력의 감소 등이 나타난다. 이런 인지기능의 장애는 항고혈압 치료로 인해 향상되었다[19-22]. 수축기 혈압이 정상분포도의 90% 이상인 환아를 대상으로 시행한 임상 심리 검사에서 인지기능 중 특히 숫자 외우기 능력이 떨어졌으며, 학동기 소아의 5%에서 학습 장애가 발병하는 것에 비해 원발성 고혈압을 동반한 환아의 28%에서 학습 장애가 발생하여 고혈압과의 연관성이 증명되었다[20, 21]. 이런 종류의 인지 기능 장애는 성인에 비해 일상 생활에 지장을 주지는 않으나 이는 장기적으로 뇌출혈이나 허혈성 뇌경색, 발작, 급성 고혈압 뇌병증 등의 신경계 합병증이 발생할 수 있는 무증상 대뇌 합병증이므로 고혈압이 있는 환자인 경우 임상 심리 검사를 통해 빨리 진단하여 치료해야 한다.

치 료

급성 고혈압 뇌병증이나 뇌경색이 발생할 경우 혈압을 급격하게 떨어뜨리면 뇌혈류량이 감소하면서 뇌허혈이 발생할 수 있다. 그러므로 이런 고혈압 응급 질환이 발생할 경우 약제의 특성, 치료의 기간, 치료의 목표 등을 잘 숙지하고 있어야 하며 이는 환자의 장기적인 예후에도 영향을 미칠 수 있다. Deal 등[12]은 중증 고혈압이 발생한 환아를 대상으로 한 연구에서 혈압을 급격히 떨어뜨린 그룹과 천천히 떨어뜨린 그룹을 비교하였으며 이 두 그룹 간에 발생한 신경학적 합병증의 빈도는 비슷하였으나 신경학적 손상에 대한 장기적인 예후는 혈압을 급격히 떨어뜨린 그룹에서 현저하게 나쁘다고 보고하였다. Diazoxide, hydralazine을 bolus로 주입하여 혈압을 급격히 떨어뜨리는 것은 신경학적 결함을 야기시킬 수 있어 급성기 치료로는 피하는 것이 좋다. 소아 고혈압 응급질환의 경우 labetalol, nitroprusside, nicardipine을 정맥으로 주입하는 것이 좋으나 nitroprusside는 뇌혈류량을 감소시키고 두개강 내압을 상승시키므로 대뇌 합병증이 발생할 때에는 사용하지 않는 것이 좋다. 그 이외에 도파민 수용체 작용제인 fenoldapam과 안지오텐신 전환효소 억제제도 사용한다[2, 23, 24]. hydralazine, nitroglycerine, atenolol, propranolol 같은 베타 차단제와 칼슘 길항제는 신경학적 손상 및 사망의 빈도를 증가시킨다

[23, 24]. 고혈압이 잘 조절되면 6-12시간 이내에는 경구 투여를 고려해야 하며 정맥주사는 12-48 이내에 서서히 중단해 나가도록 한다[23].

결 론

성인과 마찬가지로 소아에서도 고혈압으로 인해 급성고혈압 뇌병증, 뇌경색, 인지기능 장애 등이 발생할 수 있다. 아직 소아에 대한 연구가 미미하여 그 관계가 모호하긴 하나 우리는 소아 고혈압 환자를 대상으로 뇌에 미치는 영향에 대해 여러 집단이 함께 참여하여 대규모로 연구해야 할 필요가 있다. 또한 우리는 고혈압이 뇌에 미치는 영향과 그에 대한 치료를 잘 숙지 하여 이런 진단들을 빠른 시간 내에 정확히 진단하여 치료하는 것이 무엇보다도 중요하다.

요 약

고혈압은 소아 청소년시기에 발생하는 흔한 만성질환 중 하나이다. 고혈압을 치료하지 않으면 여러 가지 소아의 장기에 악영향을 미칠 수 있다. 여기서는 고혈압이 중추신경계에 미치는 영향에 대해 알아보았다. 혈압의 변화에 따라 대뇌가 받는 영향은 다른 장기에 비해 덜 하다. 그것은 대뇌 자동 조절 기전 때문이다. 즉 혈압의 변화에 따라 뇌혈관의 저항이 변하기 때문에 뇌혈류량이 일정하게 유지 된다. 그러나 이런 자동 조절 기전의 항상성이 파괴되면 급성으로 또는 만성으로 급성 고혈압 뇌병증, 허혈성, 출혈성 뇌경색, 학습 장애와 인지 기능 장애 등이 발생한다. 이에 고혈압이 대뇌에 미치는 영향에 대해 숙지하고 빠른 시일 내에 적절한 치료를 하면 이런 합병증을 예방할 수 있다.

References

1) Kavey REW, Daniels SR, Flynn JT. Management of high blood pressure in children and adolescents. Cardiol Clin 2010;28:597-607.
2) Andrade H, Antonio N, Rodrigues D, Silva MD, Pego M, Providencia LA. High blood pressure in the pediatric age group. Rev Port Cardiol 2010;29:413-32.
3) Sharma M, Kupferman JC, Brosgol Y, Paterno K, Goodman S, Prohovnik I, et al. The effects of hypertension on the paediatric brain: a justifiable concern. Lancet Neurol 2010;9:933-40.
4) Udomphorn Y, Armstead WM, Vavilala MS. Cerebral blood flow and autoregulation after pediatric traumatic brain injury. Pediatr Neurol 2008;38:225-34.
5) Onder AM, Lopez R, Teomete U, Francoeur D, Bhatia R, Knowbi O, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in the pediatric renal population. Pediatr Nephrol 2007;22:1921-9.
6) Gumus H, Per H, Kumandas S, Yikilmaz A. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in childhood: report of nine cases and review of the literature. Neuro sci 2010;31:125-31.
7) Decker DA, Falchook AD, Yachnis AT, Water MF. Radiographic and pathologic findings in an atypical brainstem variant of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. The Neurologist 2009;15:364-6.
8) Aranas RM, Prabhakaran S, Lee VH. Posterior reversible encephalopathy syndrome associated with hemorrhage. Neurocrit Care 2009;10:306-12.
9) Hefzy HM, Bartynski WS, Boardman JF, Lacomis D. Hemorrhage in posterior reversible encephalopathy syndrome: imaging and clinical features. Am J Neuroradiol 2009;30:1371-9.
10) Zhang YX, Liu JR, Ding MP, Huang J, Zhang M, Jansen O, et al. Reversible posterior encephalopathy syndrome in systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. Int Med 2008;47:867-75.
11) Bernard TJ, Goldenberg NA, Armstrong-wells J, Amild-Lefond C, Fullerton HJ.

Treatment of childhood arterial ischemic stroke. Ann Neurol 2008;63:679-96.
12) Deal JE, Barratt TM, Dillon MJ. Management of hypertensive emergencies. Arch Dis Child 1992;67:1089-92.
13) Wityk RJ, Lewin III JJ. Blood pressure management during acute ischaemic stroke. Expert Opin Pharmacother 2006;7:247-58.
14) Sare GM, Geeganage C, Bath PMW. High blood pressure in acute ischaemic stroke-broadening therapeutic horizons. Cerebrovasc Dis 2009;27:156-61.
15) Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlof B, et al. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. Lancet Neurol 2010;9:469-80.
16) Webb AJS, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2010;375:906-15.
17) Brickman AM, Reitz C, Luchsinger JA, Manly JJ, Schupf N, Muraskin J, et al. Long-term blood pressure fluctuation and cerebrovascular disease in an elderly cohort. Arch Neurol 2010;67:564-9.
18) Raz N, Rodrigue KM, Acker JD. Hypertension and the brain: Vulnerability of the prefrontal regions and executive functions. Behav Neurosci 2003;117:1169-80.
19) Paglieri C, Bisbocci D, Caserta M, Rabbia F, Bertello C, Canade A, et al. Hypertension and cognitive function. Clin Exp Hypertens 2008;30:701-10.
20) Adams HR, Szilagyi PG, Gebhardt L, Lande MB. Learning and attention problems among children with pediatric primary hypertension. Pediatrics 2010;126:e1425-9.
21) Lande MB, Kaczorowski JM, Auinger P, Schwartz GJ, Weitzman M. Elevated blood pressure and decreased cognitive functin among school-age children and adolescents in the united states. J Pediatr 2003;143:720-4.
22) Lande MB, Adams H, Falkner B, Waldstein SR, Schwartz GJ, Szilagyi PG, et al. Parental assessment of executive function and internalizing and externalizing behavior in primary hypertension after anti-hypertensive therapy. J Pediatr 2010;157:114-9.
23) Hari P, Shinha A. Hypertensive emergencies in children. Indian J Pediatr 2011 Jan 27 [Epub ahead of print]
24) Kavey REW, Daniels SR, Flynn JT. Management of high blood pressure in children and adolescents. Cariol Clin 2010;28:597-607.