

# Il sistema nervoso autonomo nell'ipertensione arteriosa

Guido Grassi

*Clinica Medica, Università degli Studi Milano-Bicocca, Ospedale San Gerardo dei Tintori, Monza (MI), Centro di Fisiologia Clinica e Ipertensione, Università degli Studi, Centro Auxologico Italiano, Milano*

*Key words:*

**Autonomic nervous system;  
Central nervous system;  
Essential hypertension.**

In several experimental animal models of hypertension, alterations in the autonomic cardiovascular drive have been shown to participate in the development and/or in the maintenance of high blood pressure. This has been shown to be true also in case of hypertension occurring in humans in whom a reduction in the parasympathetic influences to the heart is paralleled by an increase in the cardiac and vascular adrenergic tone. Several factors have been claimed to favor the hyperadrenergic state of essential hypertension. These include 1) a dysfunction in the central mechanisms physiologically inhibiting adrenergic outflow, 2) a sympathoexcitation induced by humoral factors (hyperinsulinemia, activation of the renin-angiotensin system, etc.), and 3) a functional alteration in arterial baroreceptors and in cardiopulmonary receptors which restrains in normal conditions adrenergic activity. Evidence has been provided indicating that the autonomic derangement occurring in hypertension contributes to the development of the target organ damage associated with the hypertensive state. This represents the rationale for employing, in the treatment of high blood pressure states, drugs exerting sympathoinhibitory effects.

(Ital Heart J Suppl 2001; 2 (8): 850-856)

© 2001 CEPI Srl

Ricevuto il 15 marzo 2001; accettato il 20 marzo 2001.

*Per la corrispondenza:*

Prof. Guido Grassi

*Clinica Medica  
Università degli Studi  
Milano-Bicocca  
Ospedale San Gerardo  
dei Tintori  
Via Donizetti, 106  
20052 Monza (MI)*

## Introduzione

Nel corso degli anni, numerosi sono stati gli approcci fisiopatologici seguiti dai ricercatori allo scopo di definire le cause eziologiche dell'ipertensione arteriosa essenziale. In sintesi, tali approcci possono essere ricondotti a tre modelli principali. Il primo si riferisce agli studi finalizzati a delineare il substrato genetico dello stato ipertensivo, attraverso ricerche di "aggregazione familiare" di geni e più di recente mediante l'impiego di tecniche di biologia molecolare sia in modelli animali di ipertensione indotta geneticamente sia nell'uomo. Il secondo approccio, di tipo più strettamente osservazionale, si è basato sulla ricerca di fattori "epidemiologici" (nutrizionali, ambientali, e legati allo stile di vita) come causa dello stato ipertensivo. Infine, un ulteriore approccio si è focalizzato sull'ipotesi che un'alterazione dei meccanismi di controllo omeostatico della pressione arteriosa possa rappresentare l'elemento patogenetico cardine dell'ipertensione arteriosa. A quest'ultimo "modello" di ricerca possono essere ricondotti gli studi finalizzati a definire il ruolo di alterazioni metaboliche (ad esempio insulino-resistenza), emodinamiche (aumento della gettata cardiaca e del volume sanguigno circolante),

vascolari (disfunzione endoteliale e della distensibilità arteriosa), umorali (sistema renina-angiotensina, fattori natriuretici atriali, vasopressina, ecc.), renali (alterazioni delle funzioni escretorie e di omeostasi idroelettrolitica) e nervose riflesse nello sviluppo e nella progressione della malattia ipertensiva. Le evidenze finora raccolte, se da un lato non hanno permesso di definire l'esatto meccanismo fisiopatologico responsabile dell'ipertensione arteriosa, dall'altro hanno chiaramente dimostrato che nessuna delle sovraccitate ipotesi meccanicistiche può essere ritenuta indipendente e che spesso le complesse interazioni tra i diversi fattori eziopatogenetici sembrano rivestire un ruolo fisiopatologico di indubbia importanza.

Questo articolo è finalizzato a fare il punto sulle attuali conoscenze relative all'importanza della disfunzione del sistema nervoso autonomo nello sviluppo dell'ipertensione arteriosa. Dopo aver descritto le principali alterazioni del controllo simpatico-vagale del circolo che caratterizzano già dalle prime fasi lo stato ipertensivo, verranno discussi in successione i meccanismi potenzialmente responsabili delle suddette disfunzioni neurogene nonché il ruolo da esse svolto nella progressione della malattia e nello sviluppo del danno d'organo ad

essa correlato. Verranno infine brevemente ricordati gli effetti degli interventi non farmacologici (dieta iposodica, esercizio fisico, calo ponderale) e farmacologici sullo squilibrio simpato-vagale che caratterizza lo stato ipertensivo.

### **Alterazioni neuroadrenergiche e parasimpatiche nell'ipertensione arteriosa**

Tra i diversi fattori che complicano lo studio della funzione neuroadrenergica cardiovascolare nell'ipertensione arteriosa due spiccano per la loro importanza. In primo luogo il fatto che, nonostante i notevoli progressi tecnologici succedutisi nel corso degli ultimi 15 anni, a tutt'oggi non abbiamo a disposizione una tecnica che possa essere considerata come "gold standard" nella valutazione del tono adrenergico nell'uomo. In secondo luogo è da ricordare come l'ipertensione arteriosa costituisca un processo patologico "dinamico", in cui la manifestazione dello squilibrio simpatico-vagale può subire variazioni di non trascurabile entità nel decorso della malattia. Pur con queste premesse, non vi è dubbio che l'ampia mole di dati raccolti nell'uomo dimostra in maniera inequivocabile che lo stato ipertensivo è caratterizzato sin dalle sue prime fasi da uno spiccato incremento delle influenze adrenergiche sul cuore e sui vasi e che ad esso si associa una progressiva riduzione delle influenze inibitorie vagali.

**Alterazioni emodinamiche precoci.** Le prime evidenze raccolte a questo proposito risalgono agli anni '60, quando ricercatori cecoslovacchi e americani descrissero la presenza di un aumento della gettata cardiaca in soggetti affetti da ipertensione cosiddetta "labile"<sup>1,2</sup>. Questa osservazione venne in seguito confermata da Julius e Conway<sup>3</sup> in studi trasversali e da Lund-Johansen<sup>4</sup> in studi longitudinali, fornendo evidenza che le prime fasi dello stato ipertensivo sono caratterizzate da un circolo "iperdinamico" con aumento della gettata e della frequenza cardiaca. Poiché solo il contemporaneo blocco farmacologico del simpatico e del parasimpatico (ottenuto rispettivamente mediante infusione endovenosa di propranololo e di atropina) riconduceva alla normalità i valori di questi due parametri, si arrivò alla conclusione che già dalle sue prime fasi lo stato ipertensivo è caratterizzato da un ipertono adrenergico e da una contemporanea riduzione del tono vagale<sup>5</sup>. Come verrà successivamente discusso, tali alterazioni risultano "amplificate" nell'ipertensione di grado più severo, elemento quest'ultimo che ne suggerisce l'importanza non solo nello sviluppo ma anche nella progressione della malattia.

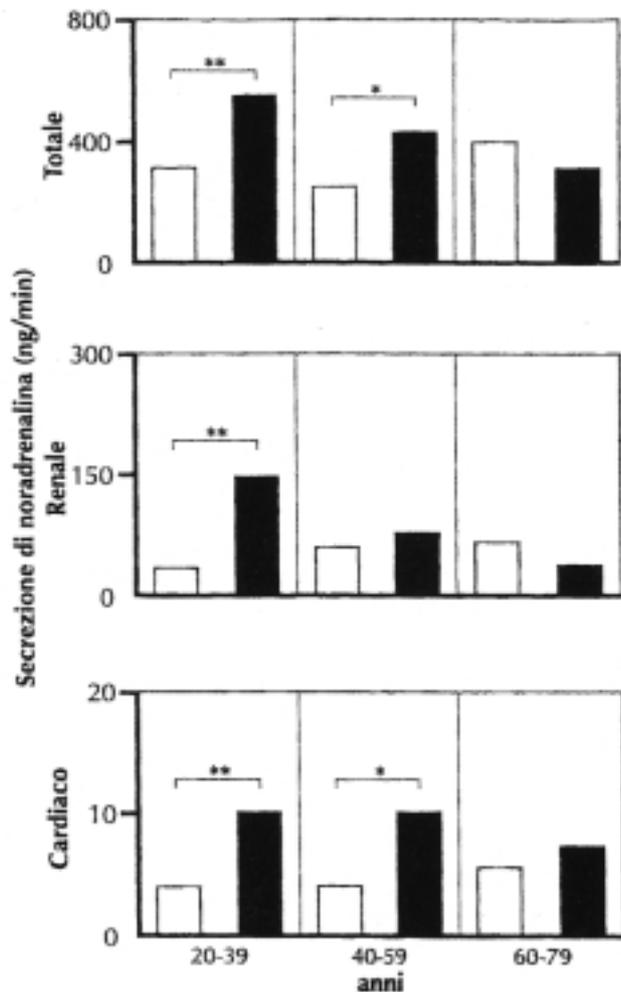
**Alterazioni umorali.** Da oltre 40 anni la funzione adrenergica nell'uomo viene routinariamente valutata mediante l'impiego delle tecniche laboratoristiche di dosaggio dei neurotrasmettitori adrenergici (noradre-

nalina, adrenalina, e loro metaboliti) a livello plasmatico e della loro escrezione urinaria. Quando questo approccio è stato impiegato nello studio della funzione simpatica dell'ipertensione arteriosa, i risultati non sono stati univoci. Tuttavia, i dati derivanti dalla metanalisi di Goldstein<sup>6</sup> degli studi pubblicati sino agli anni '80 hanno consentito di evidenziare come i livelli plasmatici di noradrenalina risultino significativamente aumentati nella popolazione di ipertesi rispetto alla popolazione di normotesi.

Un incremento dei livelli circolanti di noradrenalina, seppure suggestivo di un'aumentata attività simpatica, non può essere ritenuto un'evidenza inconfutabile di ipertono adrenergico. Ciò perché, come elegantemente dimostrato in numerosi studi da Esler et al.<sup>7</sup>, aumentati livelli plasmatici di noradrenalina possono essere espressione, oltre che di un'incrementata secrezione del neurotrasmettitore (e quindi di un effettivo ipertono simpatico), di una riduzione di una sua clearance (o depurazione tissutale, largamente flusso-dipendente) o del suo reuptake (o ricaptazione) da parte delle terminazioni nervose adrenergiche.

Grazie all'impiego della tecnica dell'infusione di noradrenalina marcata con isotopi radioattivi<sup>7,8</sup>, è stato possibile discriminare con precisione la quota del neurotrasmettitore adrenergico presente in circolo derivata dal processo di clearance o di reuptake da quella strettamente dipendente dal processo di secrezione netta (o spillover) dalle terminazioni nervose. I risultati degli studi effettuati con questa metodica hanno consentito di chiarire che un incremento dello spillover di noradrenalina caratterizza lo stato ipertensivo del paziente in età giovanile, risultando peraltro meno evidente nell'ipertensione dell'anziano in cui gli elevati livelli circolanti di catecolamine dipendono in parte anche da una riduzione del processo di clearance tissutale del neurotrasmettitore adrenergico (Fig. 1)<sup>9,10</sup>. Un'ulteriore preziosa informazione acquisita con l'impiego della tecnica dell'infusione di noradrenalina marcata con isotopi radioattivi riguarda il comportamento non uniforme dell'ipertono adrenergico che caratterizza lo stato ipertensivo nei diversi distretti vascolari. Mentre infatti lo spillover di noradrenalina risulta chiaramente più elevato nel circolo coronarico, cerebrale e renale del soggetto iperteso nei confronti dell'individuo normoteso, non si sono osservate differenze significative nel distretto vascolare polmonare e splancnico<sup>9</sup>. Se da un lato questo dato sottolinea una certa eterogeneità dell'ipertono simpatico nell'ipertensione arteriosa, dall'altro esso fornisce evidenza che in tre organi di primaria importanza nel processo di regolazione dell'omeostasi cardiovascolare e pressoria (e cioè encefalo, cuore e rene) in presenza di elevati valori pressori il tono adrenergico è aumentato.

**Alterazioni del traffico nervoso simpatico.** L'impiego di microelettrodi di tungsteno inseriti all'interno di un fascicolo nervoso periferico (di solito il nervo peroneo)

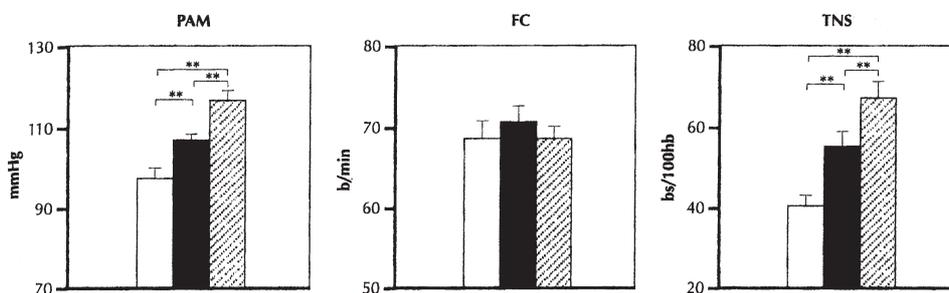


**Figura 1.** Valori medi di secrezione netta di noradrenalina nel circolo sistemico (totale) e nei distretti vascolari renale e cardiaco in soggetti normotesi (istogrammi vuoti) ed ipertesi (istogrammi pieni) suddivisi per fasce di età. Gli asterischi (\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ ) si riferiscono alla significatività statistica tra gruppi. Da Esler et al.<sup>9</sup>, modificata.

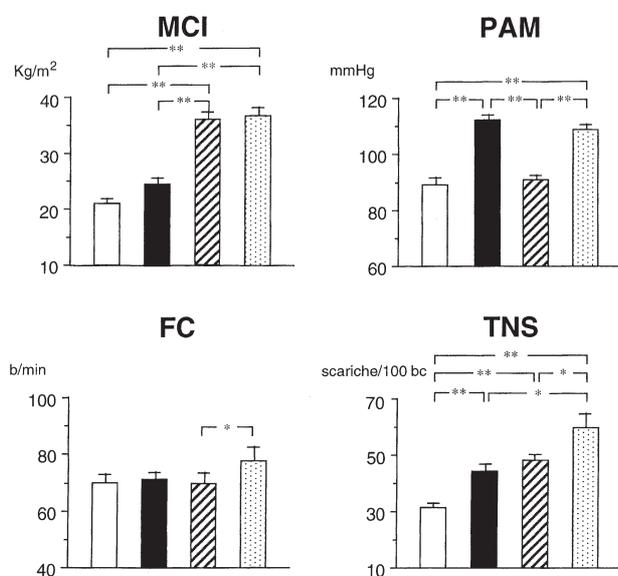
neale o il brachiale) consente di quantificare direttamente nell'uomo la scarica nervosa postganglionare simpatica a partenza dal sistema nervoso centrale<sup>11</sup>. L'impiego di questa tecnica (microneurografia) nel campo dello studio delle alterazioni neurogene dello stato ipertensivo ha consentito di consolidare l'ipotesi che l'ipertensione sia caratterizzata da un ipertono

adrenergico. Ciò perché gli studi microneurografici hanno osservato che un aumento del traffico simpatico: 1) è già presente in soggetti con familiarità positiva per ipertensione prima che si verifichi un chiaro incremento pressorio<sup>12</sup>, 2) è evidente nella fase di ipertensione borderline<sup>13</sup>, 3) caratterizza l'ipertensione arteriosa di grado moderato e più severo (Fig. 2), correlandosi in maniera significativa al progressivo incremento dei valori pressori che caratterizza queste due condizioni<sup>14</sup>, e 4) è peculiare dell'ipertensione arteriosa essenziale non essendo evidenziabile nell'ipertensione nefrovascolare, nell'iperaldosteronismo primitivo e nel feocromocitoma<sup>14-16</sup>. Mediante la tecnica microneurografica è stato possibile accertare che anche nell'ipertensione sistodiastolica e sistolica isolata del paziente anziano le influenze adrenergiche sul sistema cardiovascolare sono potenziate<sup>17</sup> e che un simile fenomeno caratterizza lo stato ipertensivo di non infrequente riscontro in gravidanza e nella sindrome pre-eclampatica<sup>18</sup>. Tale attivazione adrenergica risulta ancora più evidente nei pazienti in cui lo stato ipertensivo si associa ad un aumento patologico della massa corporea (Fig. 3)<sup>19</sup> o ad una compromissione della funzione contrattile del ventricolo sinistro<sup>20</sup>, e cioè all'obesità e allo scompenso cardiocircolatorio, condizioni di per sé caratterizzate da un aumento delle influenze adrenergiche sul cuore e sui vasi<sup>21,22</sup>.

**Alterazioni della variabilità pressoria e della funzione recettoriale adrenergica.** L'analisi della variabilità pressoria, e cioè la valutazione delle oscillazioni spontanee della pressione arteriosa nel corso del periodo diurno e notturno della giornata in larga misura dipendenti da meccanismi neurogeni<sup>23</sup>, ha permesso di acquisire un'ampia mole di informazioni sulle modificazioni del tono vagale e simpatico che hanno luogo fisiologicamente nella vita quotidiana. L'approccio è stato anche impiegato nello studio della funzione autonoma nell'ipertensione, fornendo ad esempio evidenza che mentre la variabilità pressoria (considerata come marker di tono adrenergico) aumenta progressivamente passando dallo stato di normotensione a quello di ipertensione, la variabilità della frequenza cardiaca (indice di tono parasimpatico) si riduce<sup>24</sup>.



**Figura 2.** Valori medi ( $\pm$  ESM) di pressione arteriosa media (PAM), di frequenza cardiaca (FC), e di traffico nervoso simpatico (TNS) in soggetti normotesi (istogrammi vuoti), ipertesi lievi (istogrammi pieni) ed ipertesi più severe (istogrammi tratteggiati). Gli asterischi (\*\*  $p < 0.01$ ) si riferiscono alla significatività statistica tra gruppi. Da Grassi et al.<sup>14</sup>, modificata.



**Figura 3.** Valori medi ( $\pm$  ESM) di massa corporea indicizzata (MCI), PAM, FC e TNS in soggetti normotesi normopeso (istogrammi vuoti), ipertesi normopeso (istogrammi pieni), obesi normotesi (istogrammi tratteggiati) e obesi ipertesi (istogrammi punteggiati). Gli asterischi (\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ ) si riferiscono alla significatività statistica tra gruppi. Abbreviazioni come in figura 2. Da Grassi et al.<sup>19</sup>, modificata.

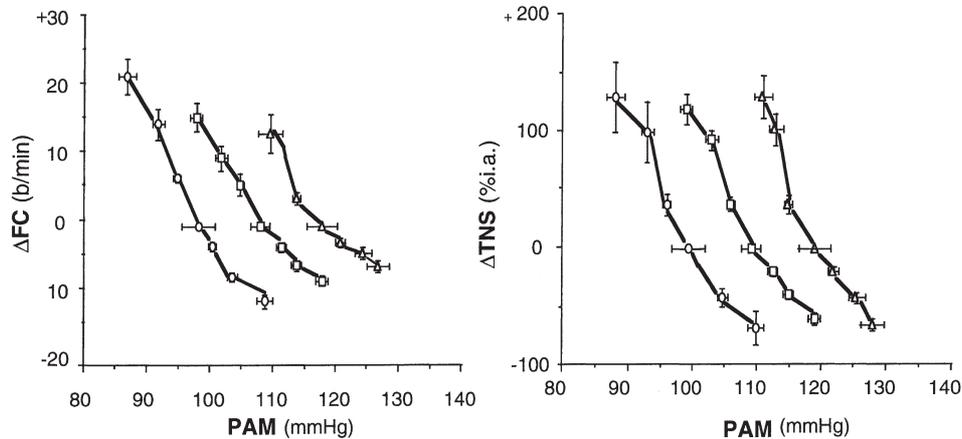
Eleganti studi di farmacologia sperimentale, che prevedevano l'impiego di agonisti e antagonisti recettoriali, nonché di tecniche di imaging recettoriale con marcato radioattivo, hanno infine dimostrato che in modelli sperimentali animali l'incremento dei valori pressori induce, accanto ad una riduzione dell'attività dei recettori  $\beta$ -adrenergici, un incremento della funzione recettoriale  $\alpha$ -adrenergica<sup>25</sup>. Tali osservazioni sono state confermate in pazienti ipertesi, generando l'ipotesi che entrambe queste alterazioni recettoriali svolgano un ruolo importante nella transizione dallo stato ipercinetico osservato nelle prime fasi dell'ipertensione a quello normocinetico con aumento del tono vasocostrittore (e relativo aumento delle resistenze vascolari periferiche) tipico delle fasi "stabili" della malattia<sup>25</sup>.

### Meccanismi responsabili della disfunzione autonoma

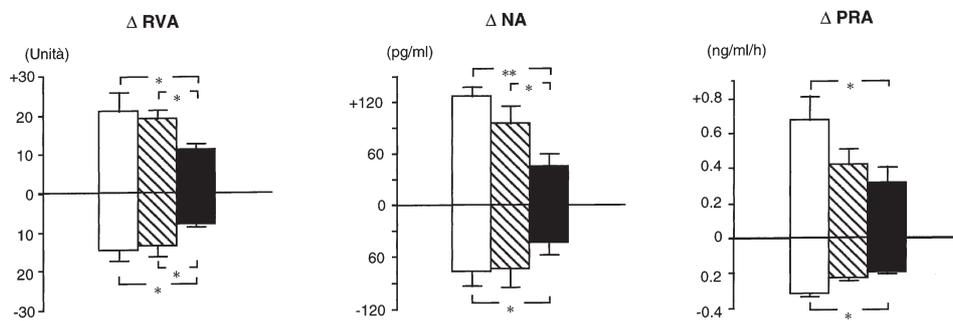
Mentre è nozione acquisita da tempo che la riduzione del controllo vagale della frequenza cardiaca dipende da una compromissione della funzione barocettiva riflessa<sup>26</sup>, più controversi e ancora non del tutto chiariti sono i meccanismi responsabili dell'attivazione adrenergica che caratterizza lo stato ipertensivo. Oltre alla cosiddetta ipotesi "centrale", secondo la quale l'attivazione simpatica dipende da un aumentato drive ipotalamico primitivo o più probabilmente secondario a fattori ambientali legati allo stress, due altre ipotesi hanno ricevuto nel corso degli anni ampie conferme sperimentali. La prima ipotesi, cosiddetta "umorale", fa risalire l'anomalia agli effetti simpatoeccitatori esercita-

ti da alcune sostanze umorali (ad esempio angiotensina II, adrenalina, insulina, endoteline, ecc.) la cui produzione risulta incrementata nello stato ipertensivo. È stato ad esempio osservato che l'angiotensina II potenzia sia a livello del sistema nervoso centrale che periferico presinaptico la secrezione di noradrenalina, amplificando a livello dell'effettore arteriolare le risposte vasocostrittrici indotte dalla stimolazione simpatica<sup>27</sup>. È stato inoltre evidenziato che l'adrenalina favorisce, agendo sia sui recettori  $\beta_2$ -adrenergici, siti in aree centrali sia su recettori periferici pregiunzionali  $\beta_2$ , la scarica nervosa simpatica e quindi la secrezione di noradrenalina<sup>28</sup>. Il potenziamento delle influenze cardiovascolari simpatiche indotto dall'adrenalina è stato di recente evidenziato nel paziente affetto da ipertensione arteriosa borderline, le cui risposte a manovre di laboratorio in grado di indurre attivazione adrenergica risultano potenziate dopo la somministrazione sistemica di piccole dosi di adrenalina prive di effetti emodinamici diretti<sup>29</sup>. Infine, studi eseguiti sia nell'animale da esperimento sia nell'uomo hanno fornito chiara evidenza che l'iperinsulinemia (secondaria allo stato di insulino-resistenza presente in oltre il 50% dei pazienti ipertesi) può favorire lo sviluppo di ipertono adrenergico<sup>30</sup>.

La seconda ipotesi, cosiddetta "riflessa", identifica un'alterazione del controllo inibitorio riflesso esercitato dai barocettori arteriosi (aortici e carotidei), dai recettori cardiopolmonari di volume e dai chemocettori arteriosi sull'outflow simpatico a partenza dal sistema nervoso centrale<sup>31</sup>. Il controllo riflesso del circolo, esercitato dai barocettori arteriosi, risulta in effetti compromesso nei pazienti ipertesi. Tale compromissione tuttavia coinvolge selettivamente, come già ricordato, il controllo vagale della frequenza cardiaca e non la modulazione adrenergica del circolo (Fig. 4)<sup>14</sup>. Più probabile invece è che l'attivazione simpatica dipenda da una disfunzione del controllo riflesso del circolo esercitato dai recettori di volume cardiopolmonari, che modulano in condizioni fisiologiche il tono vasocostrittore simpatico e la secrezione di renina da parte dell'apparato iuxtaglomerulare<sup>31</sup>. Nell'ipertensione arteriosa, specie se associata ad ipertrofia cardiaca, le influenze riflesse a partenza dall'area recettoriale cardiopolmonare risultano spiccatamente compromesse (Fig. 5)<sup>32</sup>. È quindi verosimile che la perdita della capacità da parte di questa area riflessogena di esercitare influenze inibitorie sul traffico simpatico possa contribuire allo sviluppo della disfunzione adrenergica. Un simile contributo può, d'altra parte, essere apportato dalla disfunzione chemocettiva riflessa, anch'essa descritta nello stato ipertensivo<sup>31</sup>. La natura riflessa dell'attivazione simpatica del paziente iperteso può spiegare, almeno in parte, l'eterogeneità dell'ipertono adrenergico menzionata in precedenza e confermata di recente dall'osservazione che un incremento di tale attività non è evidenziabile nel distretto simpatico cutaneo che, come noto, non è sotto influenze nervose riflesse<sup>33</sup>.



**Figura 4.** Controllo barocettivo riflesso di FC e TNS in soggetti normotesi (simboli rotondi), ipertesi di grado lieve (simboli rettangolari) ed ipertesi di grado severo (simboli triangolari). Notare come mentre il controllo riflesso della FC è ridotto nell'ipertensione, la modulazione del TNS è conservata. Abbreviazioni come in figura 2. Da Grassi et al.<sup>14</sup>, modificata.



**Figura 5.** Variazioni di resistenze vascolari all'avambraccio ( $\Delta$ RVA), di noradrenalina plasmatica ( $\Delta$ NA) e di attività reninica plasmatica ( $\Delta$ PRA) indotte dalle manovre di deattivazione e stimolazione dell'area riflessogena cardiopolmonare in soggetti normotesi (istogrammi tratteggiati) ed in soggetti ipertesi con ipertrofia cardiaca (istogrammi pieni). Gli asterischi (\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ ) si riferiscono alla significatività statistica tra gruppi. Da Grassi et al.<sup>32</sup>, modificata.

### Disfunzione autonoma, danno d'organo ed effetti della terapia

**Danno d'organo.** L'incremento delle influenze adrenergiche sul sistema cardiovascolare può indurre diversi effetti deleteri su cuore e vasi<sup>34</sup>, che includono tra l'altro 1) lo sviluppo dell'ipertrofia cardiaca e vascolare, 2) l'attivazione piastrinica, 3) l'accelerazione del processo aterogeno, 4) la riduzione della soglia aritmogena, e 5) l'aumento della viscosità ematica. Anche se le evidenze raccolte a questo proposito provengono prevalentemente da studi condotti nell'animale da esperimento, è opportuno ricordare come molti di questi effetti deleteri rappresentano momenti patogenetici importanti nello sviluppo della malattia coronarica, dello scompenso cardiocircolatorio, dei disturbi del ritmo cardiaco e della morte improvvisa, e cioè condizioni patologiche che spesso rappresentano le complicanze dello stato ipertensivo.

**Effetti della terapia.** L'intervento terapeutico sia di tipo non farmacologico che farmacologico si è dimostrato in grado di esercitare importanti influenze sul siste-

ma nervoso autonomo. Tra gli interventi non farmacologici spicca il training fisico prolungato che consente di riassetare l'alterato equilibrio simpato-vagale, riducendo il tono adrenergico e contemporaneamente aumentando il tono vagale<sup>35</sup>. È probabile che tali effetti siano legati sia al recupero della funzione barocettiva riflessa sia al miglioramento delle alterazioni umorali e metaboliche descritte in precedenza<sup>35</sup>. Effetti simili sono descritti nel corso della dieta ipocalorica e quindi nel calo ponderale in pazienti obesi<sup>36</sup>, mentre la riduzione dell'apporto alimentare di sodio si riflette in un'ulteriore attivazione adrenergica, di probabile natura riflessa o secondaria alla stimolazione del sistema renina-angiotensina<sup>37</sup>. È peraltro doveroso ricordare che gli effetti sul sistema simpatico dei diversi interventi non farmacologici appena menzionati non necessariamente risultano di entità simile nei diversi distretti cardiocircolatori. È questo, in particolare, il caso del calo ponderale, i cui effetti simpatoinibitori risultano più spiccati nel circolo muscolare scheletrico e nel distretto vascolare renale rispetto al coronarico<sup>38</sup>.

Nel caso degli interventi farmacologici occorre ricordare che mentre alcune classi di composti sono in

grado di esercitare effetti di simpatoinibizione (ACE-inibitori, betabloccanti, clonidina, e simpaticolitici centrali), altri farmaci svolgono effetti neutri (calcioantagonisti a lenta liberazione) o di incremento (vasodilatatori, diuretici e calcioantagonisti a pronta liberazione)<sup>39,40</sup>. Data l'importanza del sistema nervoso simpatico nello sviluppo del danno d'organo dello stato ipertensivo, l'inibizione adrenergica indotta da diverse classi di farmaci antipertensivi rappresenta senza alcun dubbio un importante obiettivo del trattamento farmacologico del paziente iperteso.

## Riassunto

Studi condotti in diversi modelli sperimentali di ipertensione arteriosa hanno dimostrato che un'alterazione del controllo autonomo del circolo può favorire lo sviluppo e/o la progressione dello stato ipertensivo. Risultati assai simili sono stati ottenuti nell'ipertensione umana, condizione in cui l'incremento pressorio si associa ad una riduzione del controllo vagale del nodo del seno e ad un incremento delle influenze adrenergiche sul cuore e sui vasi. Diversi sono i meccanismi suggeriti come responsabili dell'ipertono simpatico, e cioè: 1) meccanismi centrali, 2) meccanismi umorali (iperinsulinismo, attivazione del sistema renina-angiotensina, ecc.), e 3) meccanismi riflessi, rappresentati da una disfunzione delle aree riflessogene barocettive e cardiopolmonari, da cui dipende in condizioni fisiologiche il controllo nervoso adrenergico. Nel corso degli anni diversi studi hanno dimostrato l'importanza dell'ipertono adrenergico non solo nella genesi e nel mantenimento nel tempo degli elevati regimi pressori ma anche nello sviluppo e nella progressione del danno d'organo. Queste evidenze rappresentano il razionale di impiego, nella terapia dell'ipertensione arteriosa, di farmaci che siano in grado di esercitare effetti di inibizione simpatica.

*Parole chiave:* Ipertensione essenziale; Sistema nervoso autonomo; Sistema nervoso centrale.

## Bibliografia

1. Widimsky J, Fejfarova HM, Fejfar Z, et al. High blood pressure in youth (in German). *Arch Kreislaufforsch* 1958; 28: 100-24.
2. Eich RH, Peters RJ, Cuddy RP, Smulyan H, Lyons RH. The hemodynamics in labile hypertension. *Am Heart J* 1962; 63: 188-95.
3. Julius S, Conway J. Hemodynamic studies in patients with borderline blood pressure elevation. *Circulation* 1968; 38: 282-8.
4. Lund-Johansen P. Hemodynamics in early essential hypertension. *Acta Med Scand* 1967; 482: 1-105.
5. Julius S, Pascual AV, London R. Role of parasympathetic inhibition in the hyperkinetic type of borderline hypertension. *Circulation* 1971; 44: 413-8.
6. Goldstein DS. Plasma catecholamines and essential hypertension: an analytical review. *Hypertension* 1983; 5: 86-99.
7. Esler MD, Jennings G, Lambert G, et al. Overflow of catecholamines neurotransmitter to the circulation: source, fate and functions. *Physiol Rev* 1990; 70: 963-85.
8. Esler MD, Jennings G, Korner P, et al. The assessment of human sympathetic nervous system activity from measurements of norepinephrine turnover. *Hypertension* 1988; 11: 3-20.
9. Esler MD, Lambert G, Jennings G, et al. Regional norepinephrine turnover in human hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1989; 11 (Suppl 1): 75-89.
10. Esler MD. Sympathetic activity in experimental and human hypertension. In: Zanchetti A, Mancia G, eds. *Handbook of hypertension*. Vol 17. Amsterdam: Elsevier, 1997: 628-73.
11. Grassi G, Esler MD. How to assess sympathetic activity in humans. *J Hypertens* 1999; 17: 719-34.
12. Yamada Y, Miyajima E, Tochikubo O, et al. Impaired baroreflex changes in muscle sympathetic nerve activity in adolescents who have a family history of essential hypertension. *J Hypertens* 1988; 6 (Suppl 4): S525-S528.
13. Anderson EA, Sinkey CA, Lawton MJ, Mark AL. Elevated sympathetic nerve activity in borderline hypertensive humans: evidence from direct intraneural recordings. *Hypertension* 1988; 14: 1277-83.
14. Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G, Lanfranchi A, Mancia G. Baroreflex control of sympathetic nerve activity in essential and secondary hypertension. *Hypertension* 1998; 31: 68-72.
15. Miyajima E, Yamada Y, Yoshida Y, et al. Muscle sympathetic nerve activity in renovascular hypertension and primary aldosteronism. *Hypertension* 1991; 17: 1057-62.
16. Grassi G, Seravalle G, Turri C, Mancia G. Sympathetic nerve traffic responses to surgical removal of pheochromocytoma. *Hypertension* 1999; 34: 461-5.
17. Grassi G, Seravalle G, Bertinieri G, et al. Sympathetic and reflex alterations in systo-diastolic and systolic hypertension of the elderly. *J Hypertens* 2000; 18: 587-93.
18. Greenwood JP, Stoker JB, Walker JJ, Mary DA. Sympathetic nerve discharge in normal pregnancy and pregnancy-induced hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 617-24.
19. Grassi G, Seravalle G, Dell'Oro R, Turri C, Bolla GB, Mancia G. Adrenergic and reflex abnormalities in obesity-related hypertension. *Hypertension* 2000; 36: 538-42.
20. Seravalle G, Turri C, Dell'Oro R, et al. Sympathetic and reflex alterations in hypertensive heart failure patients. (abstr) *J Hypertens* 2000; 18 (Suppl 4): S7.
21. Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM, et al. Sympathetic activation in obese normotensive subjects. *Hypertension* 1995; 25: 560-3.
22. Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM, et al. Sympathetic activation and loss of reflex sympathetic control in mild congestive heart failure. *Circulation* 1995; 92: 3206-11.
23. Mancia G, Grassi G. Mechanisms and clinical implications of blood pressure variability. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35 (Suppl 4): S15-S19.
24. Mancia G. Ambulatory blood pressure monitoring: research and clinical applications. *J Hypertens* 1990; 8 (Suppl 7): S1-S13.
25. De Champlain J. Pre- and post-synaptic adrenergic dysfunctions in hypertension. *J Hypertens* 1990; 8 (Suppl 7): S77-S85.
26. van Zwieten P, Hendriks MA, Bruning TA. Possible role of the parasympathetic system in the pathogenesis and treatment of hypertensive vascular disease. In: Laragh GH, Brenner BM, eds. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management*. New York, NY: Raven Press, 1996: 879-88.

27. Mancia G, Saino A, Grassi G. Interactions between the sympathetic nervous system and renin-angiotensin system. In: Laragh GH, Brenner BM, eds. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. New York, NY: Raven Press, 1996: 399-408.
28. Brown MJ, Dollery CT. Adrenaline and hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1984; 6: 539-49.
29. Grassi G, Rea R, Somers VK, Abboud FM, Mark AL. Epinephrine acts centrally to facilitate reflex sympathetic nerve responses in borderline hypertension. (abstr) *Circulation* 1988; 78 (Suppl II): II-176.
30. Scherrer U, Sartori C. Insulin as a vascular and sympathoexcitatory hormone. *Circulation* 1997; 96: 4104-13.
31. Mancia G, Grassi G, Ferrari AU. Reflex control of the circulation in experimental and human hypertension. In: Zanchetti A, Mancia G, eds. Handbook of hypertension. Vol 17. Amsterdam: Elsevier, 1997: 568-601.
32. Grassi G, Giannattasio C, Cleroux J, et al. Cardiopulmonary reflex before and after regression of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Hypertension* 1988; 12: 227-37.
33. Grassi G, Colombo M, Seravalle G, Spaziani D, Mancia G. Dissociation between muscle and skin sympathetic nerve activity in essential hypertension, obesity and congestive heart failure. *Hypertension* 1998; 31: 64-7.
34. Mancia G, Grassi G, Giannattasio C, Seravalle G. Sympathetic activation in the pathogenesis of hypertension and progression of organ damage. *Hypertension* 1999; 34: 724-8.
35. Grassi G, Seravalle G, Calhoun DA, Mancia G. Physical training and baroreceptor control of sympathetic nerve activity in humans. *Hypertension* 1994; 23: 294-301.
36. Grassi G, Seravalle G, Colombo M, et al. Body weight reduction, sympathetic nerve traffic and arterial baroreflex in obese normotensive humans. *Circulation* 1998; 97: 2037-42.
37. Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G, Lanfranchi A, Bolla GB, Mancia G. Baroreflex impairment by low sodium diet in mild or moderate essential hypertension. *Hypertension* 1997; 29: 802-7.
38. Vaz M, Jennings G, Turner A, et al. Regional sympathetic nervous activity and oxygen consumption in obese normotensive human subjects. *Circulation* 1997; 96: 3423-9.
39. Grassi G. Role of the sympathetic nervous system in human hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 1979-87.
40. Van Zwieten P. Beneficial interactions between pharmacological, pathophysiological and hypertension research. *J Hypertens* 1999; 17: 1787-97.