

## Υπέρταση: Εξέλιξη γνώσεων και ιδεών\*

**N.B. Καρατζάς**

Η υπέρταση είναι κυρίαρχος παράγοντας κινδύνου καρδιαγγειακών και νεφρικών νοσημάτων και θανάτου, είναι εξαιρετικά συχνή και συνιστά πρωταρχικής σημασίας πρόβλημα δημοσίας υγείας. Το έτος 2000 υπολογίστηκε ότι το ένα τέταρτο του πληθυσμού της γης παρουσίαζε υπέρταση, ενώ το 2025 το ποσοστό αυτό θα φθάσει το 29%, ωστόσο η αντιμετώπισή της συνεχίζει να είναι ανεπαρκής. Η επιτυχής αντιμετώπιση κάθε νοσηρής κατάστασης προϋποθέτει τη διευκρίνιση της αιτίας και του μηχανισμού της. Για την πλήρη κατανόηση της αιτιολογίας της υπέρτασης μεγάλος αριθμός ερευνητών ανά τον κόσμο ασχολείται εντατικά με τη μελέτη των διαφόρων απόψεων της παθογένειάς της.

Σκοπός του κεφαλαίου αυτού είναι να παρουσιάσει μία περιληπτική αναδρομή στη διαχρονική εξέλιξη των γνώσεων και ιδεών σχετικά με την παθογένεια της υπέρτασης μέχρι τη σύγχρονη εποχή ως ένας χρήσιμος συνδετικός κρίκος με τις τρέχουσες απόψεις που αναλύονται διεξοδικά στα κεφάλαια που ακολουθούν.

Η υπέρταση άρχισε να γίνεται αντικείμενο μελέτης στα μέσα του 19<sup>ου</sup> αιώνα, ενώ οι σύγχρονες αντιλήψεις διαμορφώθηκαν στα μέσα του 20<sup>ου</sup> αιώνα.

Μέχρι τον 17<sup>ο</sup> αιώνα είναι άξιο απορίας ότι δεν έχει υπάρξει στα ιατρικά κείμενα ειδική αναφορά στην αρτηριακή πίεση, ενώ είναι βέβαιο ότι ήδη από την αρχαιότητα οι άνθρωποι είχαν παρατηρήσει το αίμα να αναπηδά από πληγές στη διάρκεια σφαγής ζώων σε θυσίες καθώς και σε τραυματισμούς πολεμιστών στις μάχες.

### ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ

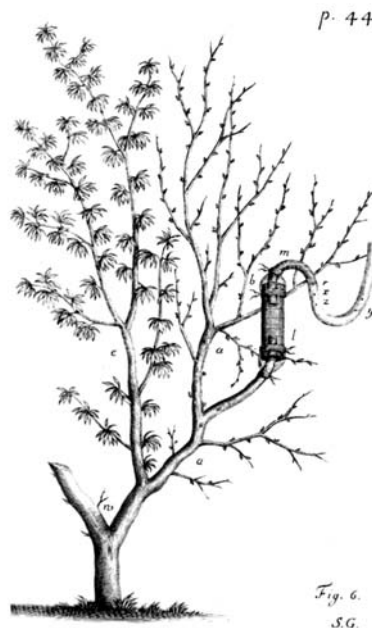
Ο πρώτος που ενδιαφέρθηκε να μετρήσει την αρτηριακή πίεση, περίπου εκατό χρόνια μετά την ανακάλυψη της κυκλοφορίας από τον William Harvey, ήταν ο σπουδαίος Άγγλος ερευνητής Stephen Hales (1677-1761), εφημέριος στην ήσυχη ενορία του χωριού Teddington του Middlesex (Εικ. 1). Ο Hales, ο σημαντικότερος ερευνητής της λειτουργίας των οργάνων, φυτών και ζώων, του 18<sup>ου</sup> αιώνα, είχε απορρήσει πώς οι χυμοί των φυτών ανεβαίνουν εναντίον στη βαρύτητα από τις ρίζες στα φύλλα και είχε κά-

\* Το ειδικό άρθρο αποτελεί μέρος του βιβλίου “Υπέρταση: θεωρία και πράξη” του N.B. Καρατζά.



**Εικ. 1.** Stephen Hales 1677-1761. Πιστώνεται με την πρώτη μέτρηση της αρτηριακής πίεσης. Σπούδασε επιστήμες, φιλοσοφία και θεολογία στο Κέμπριτζ και έγινε κληρικός. Ταυτόχρονα επιδόθηκε σε επιστημονικές έρευνες σε φυτά και ζώα, καθώς και σε τεχνολογικές ανακαλύψεις. Θεωρείται ο πατέρας της φυσιολογίας.

νει πολλά προσεκτικά πειράματα και μετρήσεις σε φυτά. Αντίστοιχες ανησυχίες τον είχαν απασχολήσει και για τη κίνηση του αίματος στην κυκλοφορία των ζώων. Στον περίβολο του ναού του, γύρω στο 1727, μέτρησε για πρώτη φορά την αρτηριακή πίεση ζώου. Καθίλωσε μία φοράδα και τοποθέτησε ένα ακονισμένο χάλκινο σωληνάκι στη καρωτίδα του ζώου. Είχε συνδέσει το σωληνάκι αυτό με ένα μεγάλο γυάλινο σωλήνα, χρησιμοποιώντας ως εύκαμπτο συνδετικό την τραχεία χήνας. Μέτρησε μέχρι ποιο ύψος ανέβηκε το αίμα μέσα στο γυάλινο σωλήνα που κρατούσε κατακόρυφα ο βοηθός του και ακόμα παρατήρησε το παλμικό ανεβοκατέβασμα της στάθμης του αίματος με τη συστολή της καρδιάς. Προχώρησε, όμως, παραπέρα. Αφαιρώντας αίμα από το ζώο ουγκιά-ουγκιά παρατήρησε ότι αφού είχε αφαιρέσει περίπου 15 λίτρα αίμα, η πίεση από 8 πόδια και 3 ίντσες έπεσε στα 2 πόδια και 4 ίντσες<sup>1</sup>. Ο Hales έκανε και πολλές άλλες αξιοθαύμαστες αιμοδυναμικές μετρήσεις σε πολλαπλά πειράματα σε ζώα και θεωρείται ο πατέρας της φυσιολογίας. Ο ίδιος μελετούσε τη πίεση της εκροής των χυμών από το σημείο της τομής κλάδων δέντρων. Η πίεση αυτή ήταν τόσο μεγάλη που θα χρειαζόταν τεράστιου μήκους σωλήνες με νερό για να την μετρήσει και έτσι αναγκάστηκε να τους αντικαταστήσει με γυάλινο σωλήνα σε σχήμα ύψιλον με υδράργυρο αντί για νερό<sup>2</sup>. (Έτσι εισήγαγε το

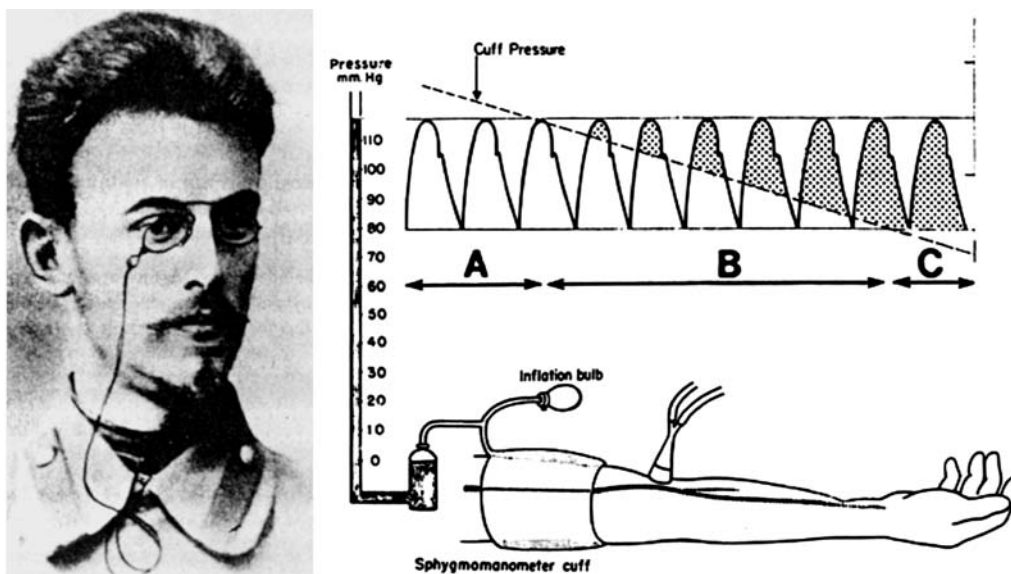


**Εικ. 2.** Το πρώτο υδραργυρικό μανόμετρο. Ο Stephen Hales το ανακάλυψε στην προσπάθειά του να μετρήσει την πίεση των χυμών των δένδρων που ανεβαίνουν προς τα κλαδιά ενάντια στη βαρύτητα. Εικόνα από το βιβλίο του *Vegetable Stoticks* (1726-7), Ch. III.

υδραργυρικό μανόμετρο) (Εικ. 2).

Πέρασαν άλλα εκατό χρόνια για να βελτιωθεί το υδραργυρικό αυτό μανόμετρο από το Γάλλο φοιτητή της ιατρικής του Παρισιού, Jean Léonard Marie Poiseuille (1797-1869), και να γενικευθεί η χρήση του<sup>3</sup>. Το υδραργυρικό μανόμετρο τελειοποίησε ο Γερμανός Carl Ludwig (1816-1895), προσθέτοντας ένα πλωτήρα πάνω στη στήλη του υδραργύρου με μία οριζόντια ακίδα που μπορούσε να καταγράφει συνεχώς την αρτηριακή πίεση πάνω σε αιθαλωμένο κύλινδρο (1847)<sup>4</sup>. Η μέθοδος του Ludwig προϋπέθετε βέβαια την εισαγωγή βελόνας μέσα στην αρτηρία και ήταν κατάλληλη για εργαστήρια φυσιολογίας αλλά όχι για την κλινική.

Τελικά το 1896 ο Ιταλός ιατρός από το Τουρίνο, Scipione Riva-Rocci (1863-1937), κατάφερε χωρίς τρυπήματα και βελόνες να μετράει την αρτηριακή πίεση χρησιμοποιώντας ένα φαρδύ αερόσακο σε μορφή περιχειρίδας που φούσκωνε γύρω από το βραχίονα μέχρι την εξαφάνιση του σφυγμού της κερκιδικής οπότε η πίεση του αερόσακου αντιστοιχούσε στη συστολική πίεση στη βραχιόνια αρτηρία<sup>5</sup>. Σχεδόν μία δεκαετία αργότερα ο νεαρός Ρώσος στρατιωτικός ιατρός από την Πετρούπολη, Nikolai Korotkov (1874-1920) (Εικ. 3), περιόρισε πώς μπορεί να μετρηθεί η συστολική και η διαστο-



Εικ. 3. Nikolai Korotkov 1874-1920. Στρατιωτικός ιατρός από την Πετρούπολη. Περιέγραψε την ακροαστική μέθοδο μέτρησης της αρτηριακής πίεσης που οδήγησε στη διάδοση της χρήσης του σφυγμομανομέτρου του Riva-Rocci.

λική πίεση με την ακρόαση των ήχων της αρτηρίας αντί για την ψηλάφηση του σφυγμού<sup>6</sup>.

Χρειάστηκαν δηλαδή 172 χρόνια και οι επινοήσεις ενός Αγγλου, ενός Γάλλου, ενός Γερμανού, ενός Ιταλού και ενός Ρώσου για να πάμε από τη μέτρηση της αρτηριακής πίεσης του αλόγου στη μέτρηση της αρτηριακής πίεσης στον άνθρωπο<sup>7</sup>.

Δύο ακόμα ιστορικά βήματα σχετικά με τον προσδιορισμό της αρτηριακής πίεσης αξίζει να αναφερθούν. Το πρώτο είναι η μελέτη και καταγραφή των πηγών σφαλμάτων κατά την εφαρμογή της ακροαστικής μεθόδου που οδήγησε και στην κατασκευή σφυγμομανόμετρων που επιτρέπουν το «τυφλό» προσδιορισμό της αρτηριακής πίεσης όπως αυτό της Σχολής Υγείας του Πανεπιστημίου του Λονδίνου (Rose box) που διευκόλυναν τη συγκρισιμότητα μελετών σε διαφορετικές χώρες αλλά και την αξιοπιστία κλινικών μελετών<sup>8,9</sup>.

Το δεύτερο σημαντικό βήμα ήταν η παραγωγή συσκευών για τη συνεχή καταγραφή της αρτηριακής πίεσης σε περιπατητικά άτομα οι οποίες συνέβαλαν δραματικά στις γνώσεις μας για τη συμπεριφορά της αρτηριακής πίεσης σε νορμοτασικά και υπεртаσικά άτομα κάτω από μεγάλη ποικιλία συνθηκών και ερεθισμάτων. Ο τεχνικός Frank Stott στο τμήμα του Pickering στην Οξφόρδη κατασκεύασε μικροσκοπική φορητή συσκευή για τη συνεχή ενδοαρτηριακή καταγραφή (μέσω λεπτότατου καθετήρα στη βραχιόνιο αρτηρία) παλμό ανά παλμό της αρτηριακής πίεσης<sup>10</sup>. Με τη χρήση της συσκευής αυτής

αποκτήθηκε μία τεράστια ποικιλία γνώσεων για τη συμπεριφορά της αρτηριακής πίεσης (ο γράφων υπήρξε ένα από τα άτομα πάνω στον οποίο δοκιμάστηκε το πρωτότυπο της συσκευής).

Συγχρόνως σχεδόν στο Πανεπιστήμιο της Καλιφόρνιας στον Άγιο Φραγκίσκο, η Dorothy Perloff με τον Maurice Sokolow και τον τεχνικό Cowan ανέπτυξαν τη μέθοδο της έμμεσης, με περιχειρίδα και ηλεκτρονικό ακουστικό, μέτρησης και καταγραφής της αρτηριακής πίεσης σε περιπατητικά άτομα που αποτέλεσε την πρόδρομη συσκευή των συγχρόνων εργαλείων 24ωρης παρακολούθησης<sup>11</sup>.

## ΝΕΦΡΟΓΕΝΗΣ ΘΕΩΡΙΑ ΤΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Αφετηρία στις αντιλήψεις για την υπέρταση θεωρείται η περιγραφή της θανατηφόρου νεφρικής νόσου από τον ιατρό του νοσοκομείου Guy's του Λονδίνου, Richard Bright (1789-1855) (Εικ. 4), από τον οποίο πήρε το όνομα Bright's disease, η σημερινή σπειραματονεφρίτιδα. Στη νεκροτομή των ασθενών αυτών βρίσκονταν συρρικνωμένοι νεφροί συχνά σε συνδυασμό με διογκωμένη και υπερτροφική καρδιά. Ο Bright υποστήριξε την άποψη που έγινε δόγμα ότι η πρωτογενής πάθηση βρίσκεται στα μικροσκοπικά αγγεία του νεφρού που στενεύουν και αναγκάζουν την καρδιά να αυξήσει την πίεση – σκληρός σφυγμός – για να σπρώξουν το αίμα μέχρι τις τελικές νεφρικές αγγειακές διακλαδώσεις. Η αύξηση δηλαδή της πίεσης είναι



**Εικ. 4.** Richard Bright 1789-1855. Άγγλος ιατρός του Νοσοκομείου Guy's του Λονδίνου που περιέγραψε θανατηφόρο νόσο που οδηγεί σε ρίκνωση των νεφρών και που πήρε το όνομά του. Θεώρησε ότι η υπέρταση είναι συνέπεια της νεφρικής αυτής νόσου και θεωρείται ο εισηγητής της νεφρογενούς θεωρίας της υπέρτασης.

απαραίτητη προσαρμογή για τη διατήρηση της ζωής<sup>12</sup>.

Έτσι γεννήθηκε η νεφρογενής αντίληψη για την υπέρταση που με διάφορες μορφές είναι και η κυρίαρχη μέχρι τις ημέρες μας. Στη συνέχεια ο διαπρεπής Γερμανός παθολογοανατόμος, Ludwig Traube (1818-1876), επιβεβαίωσε τα ευρήματα του Bright το 1856 και προώθησε τις αντιλήψεις του για την υπέρταση εισάγοντας τον όρο essential, δηλαδή απαραίτητη. Είναι όρος που επιζεί και σήμερα με άλλη έννοια ταυτόσημη με τον όρο ιδιοπαθής<sup>13</sup>.

Ωστόσο η αντίληψη αυτή δεν έμεινε χωρίς αμφισβήτηση, και η διάψευση προήλθε πάλι από το



**Εικ. 5.** Sir William Gull 1816-1890. Ιατρός, επίσης, του Νοσοκομείου Guy's. Μαζί με τον Henry Sutton αμφισβήτησε τη θεωρία του Bright και απέδωσε την υπέρταση σε ανεξάρτητη από το νεφρό αιτία.

νοσοκομείο Guy's του Λονδίνου. Το 1872 ο Sir William Gull (Εικ. 5) και ο Henry Sutton περιγράφουν ασθενείς με σκληρό σφυγμό που στη νεκροψία βρίσκεται να παρουσιάζουν καρδιακή διόγκωση χωρίς βαλβιδικές βλάβες ή νεφρική νόσο και υποστηρίζουν ότι στην υπέρταση νεφρική και καρδιακή νόσος αποτελούν συνέπειες κοινού αιτίου<sup>14</sup>.

Δύο χρόνια αργότερα ένας νεαρός επιμελητής του νοσοκομείου Guy's, ο οξυδερκής Frederick Mahomed (1846-1884) (Εικ. 6), επιβεβαιώνει την άποψη αυτή συγκεντρώνοντας περιπτώσεις υπέρτασης χωρίς λευκωματουρία και υποθέτει ότι υπέρταση συνεπάγεται γενικευμένη αρτηριοπάθεια που μπορεί να οφείλεται σε κάποια τοξική ουσία<sup>15</sup>.

Ένα τεράστιο βήμα προόδου προς την κατεύθυνση της επιβεβαίωσης ότι κάποια ουσία που κυκλοφορεί στο αίμα πιθανώς νεφρικής προέλευσης είναι υπεύθυνη για την υπέρταση έγινε στο τέλος του δεκάτου ενάτου αιώνα. Ο Φιλανδός καθηγητής Robert Tigerstedt και ο συνεργάτης του Per Bergmann στο Ινστιτούτο Karolinska της Στοκχόλμης το 1898 ανακαλύπτουν ότι εκχυλίσματα νεφρικού φλοιού κονίκλου όταν ενεθούν ενδοφλεβίως προκαλούν σταθερή αύξηση της αρτηριακής πίεσης και ότι το αίμα της νεφρικής φλέβας όταν ενεθεί σε άλλο ζώο προκαλεί μικρή αύξηση της πίεσης. Την αγγειοσυσπαστική ουσία που θεώρησαν ότι προφανώς περιέχεται στα νεφρικά εκχυλίσματα ονόμασαν «ρενίνη»<sup>16</sup>.

Η αρχή του 20<sup>ου</sup> αιώνα με την εισαγωγή του



**Εικ. 6.** Frederick Akbar Mahomed 1846-1884. Άγγλος μεριζες από την Ινδία, στο σύντομο ιατρικό του βίο (πέθανε σε ηλικία 35 ετών) τεκμηρίωσε τη διαφορά της νεφρογενούς από την ιδιοπαθή υπέρταση. Ως φοιτητής είχε κατασκευάσει σφυγμογράφο και μελέτησε τις μεταβολές του σφυγμού σε διάφορες καταστάσεις.



**Εικ. 7.** Theodore Janeway 1872-1917, Νεοϋορκέζος ιατρός, ο πρώτος που συστηματικά μέτρησε την αρτηριακή πίεση σε μεγάλο αριθμό ατόμων, παρακολούθησε τη πορεία τους και συσχέτισε την υψηλή αρτηριακή πίεση με καρδιακές επιπλοκές.

σφυγμομανομέτρου ήταν ο κρίσιμος σταθμός στην εξέλιξη των αντιλήψεων των ιατρών για την υπέρταση. Μέχρι τότε υπέρταση σήμαινε σκληρός σφυγμός σε συνδυασμό με υπερτροφία της καρδιάς που συνήθως διαπιστώνονταν μετά το θάνατο. Με τη σφυγμομετρική μέθοδο η αρτηριακή πίεση μπορούσε εύκολα να μετρηθεί σε ασθενείς και έτσι ξεκίνησε η μελέτη της φυσικής ιστορίας της υπέρτασης.

Πρωταγωνιστής της περιόδου αυτής είναι ένας λιγότερο γνωστός, αλλά με σημαντική προσφορά, ο νεοϋορκέζος ιατρός Theodore Janeway (1872-1917) (Εικ. 7), ο οποίος έχοντας κληρονομήσει το ιατρείο με τους ασθενείς του γιατρού πατέρα του, παρακολούθησε 7872 ασθενείς από το 1903 μέχρι το 1912 και επειδή όπως ανέφερε «... ούτε οι κλινικές μελέτες σχεδόν ενός αιώνα, ούτε πειραματικές έρευνες σχεδόν μισού αιώνα πέτυχαν να δια φωτίσουν την πραγματική αιτία της υπέρτασης. Ο Janeway κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πλέον σημαντικές εκδηλώσεις της υψηλής αρτηριακής πίεσης είναι κυκλοφορικές και όχι νεφρικές και ότι η νόσος που αποτελεί τη βάση της υψηλής αρτηριακής πίεσης είναι κατεξοχήν νόσος του κυκλοφορικού συστήματος και ορίζεται καλύτερα ως υπερτασική καρδιαγγειακή νόσος<sup>17</sup>.

Σχεδόν ταυτόχρονα το 1914 ο Γερμανός, Franz Volhard (1872-1950) (Εικ. 8), σε συνεργασία με τον παθολογοανατόμο Theodor Fahr ανέπτυξαν τις απόψεις τους για τη σχέση υπέρτασης και νεφρών. Ο Volhard ξεχωρίζει την «ωχρά» υπέρταση με χαρακτηριστικό το γενικευμένο αγγειόσπασμο, νεφρική συμμετοχή και ραγδαία κακή εξέλιξη (κακοήθης υπέρταση), προφανώς ως αποτέλεσμα κυκλοφορού-



**Εικ. 8.** Franz Volhard 1872-1950. Διαπρεπής πολυτάλαντος Γερμανός ιατρός και φυσιολόγος. Γεννήθηκε στο Μόναχο και μετά πολλές ακαδημαϊκές διευθυντικές θέσεις κατέληξε στο πανεπιστήμιο της Φραγκφούρτης (εκτός από την περίοδο του πολέμου που τον είχαν απομακρύνει). Μαζί με τον Αμερικάνο Goldblatt, θεωρείται ο πατέρας της νεφροαγγειακής υπέρτασης. Στη φωτογραφία ως νεαρός φοιτητής με το αγαπημένο του βιολί.

σης αγγειοσπαστικής ουσίας, και την «ερυθρά» υπέρταση, με τον ασθενή να μοιάζει γερός και υγιής χωρίς νεφρική βλάβη (καλοήθης υπέρταση) αλλά να προσβάλλεται μετά από χρόνια από εγκεφαλικό ή καρδιακό επεισόδιο<sup>18</sup>. Αργότερα παρατήρησε ότι υπερτασικοί ασθενείς μπορεί να αναπτύξουν αμφιβλοτροειδοπάθεια πριν παρουσιάσουν νεφρική βλάβη, και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι υπάρχει «ουραιμική» και «μη ουραιμική» υπέρταση<sup>19</sup>. Πολλοί μαθητές του ασχολήθηκαν με πειράματα σε ζώα αναζητώντας αγγειοδραστικές ουσίες σε εκχυλίσματα νεφρών και μελέτησαν τις συνέπειες της πρόκλησης νεφρικής ισχαιμίας<sup>20</sup>.

Οριστική απόδειξη για το ότι ο ισχαιμικός νεφρός παράγει αγγειοσπαστική ουσία προήλθε από τα κλασικά πειράματα του Αμερικανού Harry Goldblatt (Εικ. 9) (1891-1977). Ο Goldblatt, στην προσπάθειά του να συνδέσει την υπέρταση με νεφρική βλάβη, θεώρησε ως πιο πιθανό μηχανισμό την ισχαιμία. Σχεδίασε ένα ρυθμιζόμενο ασημένιο σφικτήρα για τη νεφρική αρτηρία του σκύλου που δεν προκαλούσε άλλη παρεμβολή. Μελέτησε τη μεταβολή της πίεσης όταν προκαλούσε ισχαιμία στον ένα νεφρό με ή χωρίς αφαίρεση του άλλου και όταν προκαλούσε ισχαιμία και στους δύο νεφρούς<sup>21</sup>. Επίσης μελέτησε στα παραπάνω μοντέλα τις συνέπειες της αφαίρεσης των επινεφριδίων και



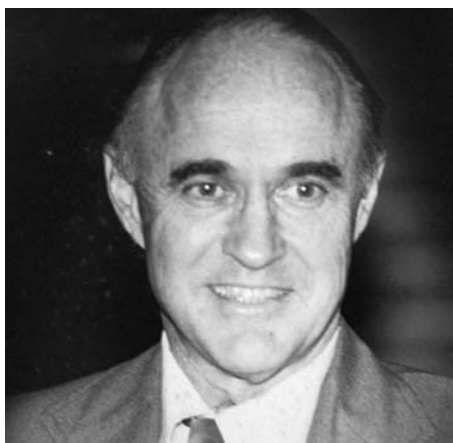
**Εικ. 9.** Harry Goldblatt 1891-1977. Αμερικανός παθολογοανατόμος. Γεννήθηκε στην Αϊόβα αλλά μεγάλωσε και σπούδασε ιατρική στον Καναδά. Εισήγαγε και καθιέρωσε το πρώτο μοντέλο υπέρτασης σε ζώα. Με τα κλασικά του πειράματα σε σκύλους επεδίωξε να αποδείξει ότι η ρενίνη του νεφρού είναι η αιτία της ιδιοπαθούς υπέρτασης.

της φόρτισης με αλάτι.

Τα πειράματα του Goldblatt που επιβεβαιώθηκαν και από άλλους<sup>22</sup> όχι μόνο αποτέλεσαν το μοντέλο της νεφροαγγειακής υπέρτασης αλλά οδήγησαν και στη θεωρία ότι η αρχική ανωμαλία στην ιδιοπαθή υπέρταση είναι κάποια υποκλινική μικροαγγειακή νεφρική νόσος<sup>23</sup>. Την άποψη αυτή προωθεί στις ημέρες μας ο Johnson και οι συνεργάτες του<sup>24</sup>.

## ΘΕΩΡΙΑ ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΙΑΣ ΟΓΚΟΥ ΥΓΡΩΝ

Μια σημαντική άποψη για τη ρύθμιση της πίεσης και το μηχανισμό της υπέρτασης προώθησε ο Αμερικανός φυσιολόγος, Arthur Guyton (1919-2003) (Εικ. 10), ο οποίος έδειξε ότι στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης κυριαρχεί η σχέση του όγκου των υγρών του σώματος με τη νεφρική λειτουργία. Κάθε φορά που αυξάνει η αρτηριακή πίεση αυξάνει η διούρηση (pressure diuresis). Επομένως οποιαδήποτε και εάν είναι η αιτία της υπέρτασης συνεπάγεται μείωση της σχέσης νεφρικής απέκκρισης και πρόσληψης νερού και αλατιού, δηλαδή μείωση της ευαισθησίας των νεφρών στη διουρητική επίδραση της αυξημένης αρτηριακής πίεσης. Η μειωμένη αυτή νεφρική ευαισθησία μπορεί να είναι ενδογενής ή και δευτεροπαθής από την επίδραση νευρικών ρυθμίσεων



**Εικ. 10.** Arthur Guyton 1919-2003. Αμερικανός από την πολιτεία της Μισισίπι. Από τους διαπρεπέστερους φυσιολόγους του 20<sup>ου</sup> αιώνα και σπουδαίος δάσκαλος με παγκόσμια απήχηση μέσω του γνωστού συγγράμματος φυσιολογίας. Εισηγήθηκε τη νεφρική αυτορρύθμιση της αρτηριακής πίεσης με το μηχανισμό «πίεση-νατριούρηση». Εισήγαγε επίσης στο πεδίο της καρδιαγγειακής ρύθμισης τις αρχές της ανάλυσης συστημάτων. Ημιπαράλυτος εξαιτίας πολιομυελίτιδας που έπαθε ως φοιτητής χρησιμοποίησε την εφευρετικότητά του για να σχεδιάσει μηχανοκίνητα μέσα για αναπήρους που βοήθησαν πολλούς ομοιοπαθείς του. (Εικόνα από τη National Library of Medicine σε δημόσια χρήση).

ή ουσιών όπως η αλδοστερόνη και άλλα<sup>25</sup>. Η ενδογενής μείωση της ευαισθησίας μπορεί να εξηγήσει την “αλατοευαισθησία” ορισμένης κατηγορίας υπερτασικών.

Ο Guyton επίσης προσδιόρισε ότι η σχέση όγκου υγρών με τη νεφρική απέκκριση είναι ο βραδύς μηχανισμός ελέγχου της αρτηριακής πίεσης που κυριαρχεί μακροπρόθεσμα. Άμεσοι ρυθμιστές της πίεσης που ανταποκρίνονται μέσα σε δευτερόλεπτα είναι το κεντρικό νευρικό σύστημα, τα αντανακλαστικά μέσω των τασεοϋποδοχέων και οι κατεχολαμίνες ενώ το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης απαιτεί λίγα λεπτά για να ενεργοποιηθεί<sup>26</sup>.

Μια σύγχρονη ένδειξη του ρυθμιστικού ρόλου της αποβολής νατρίου από το νεφρό στην παθογένεια της υπέρτασης αποτελούν τα σπάνια κληρονομικά υπερτασικά και υποτασικά σύνδρομα. Σήμερα έχουν ανακαλυφθεί 10 γονίδια των οποίων μεταλλάξεις είναι υπεύθυνες για μονογονιδιακά σύνδρομα υπέρτασης και άλλα 9 για σύνδρομα υπότασης. Όλα αυτά τα γονίδια αφορούν λειτουργίες των νεφρικών επιθηλιακών κυττάρων που σχετίζονται με την νεφρική επαναρρόφηση νατρίου<sup>27</sup>.

## ΑΝΑΚΑΛΥΨΗ ΤΗΣ ΑΓΓΕΙΟΤΕΝΣΙΝΗΣ

Πίσω στη δεκαετία του '30, η ύπαρξη της ρενίνης των Tigerstedt και Bergmann που σχεδόν είχε ξεχαστεί επιβεβαιώθηκε το 1938 από τρεις ανεξάρτητες ομάδες<sup>28</sup>.

Το γιγαντιαίο, όμως, βήμα στη διερεύνηση της παθογένειας της υπέρτασης έγινε το 1939 ταυτόχρονα στη Βόρεια και Νότια Αμερική, το έτος που στην Ευρώπη ξεκινούσε ο 2<sup>ος</sup> Παγκόσμιος Πόλεμος.

Ο Irvine Page (Εικ. 11) και ο χημικός συνεργάτης του, Oscar Helmer, στην Ινδιανάπολη<sup>29</sup> και ο Eduardo Braun-Menéndez και οι συνεργάτες του στο Μπουένος Άιρες<sup>30</sup> ανακάλυψαν το ίδιο προϊόν που οι πρώτοι ονόμασαν angiotonin και οι δεύτεροι hypertensin. Στη προσπάθειά τους να απομονώσουν τη ρενίνη διαπίστωναν ότι όσο καθαρότερα παρασκευάσματα πετύχαιναν τόσο ασθενέστερη ήταν η υπερτασική δράση και διαπίστωσαν ότι η ρενίνη δεν έχει η ίδια υπερτασική δράση, αλλά είναι ένα ένζυμο που δρα σε μία σφαιρίνη που φυσιολογικά υπάρχει στο πλάσμα και παράγει το αγγειοσυσπαστικό προϊόν. Σε μία ασυνήθιστη συναινετική ενέργεια, οι δύο πρωτεργάτες της ανακάλυψης συμφώνησαν να συγχωνεύσουν τα δύο ονόματα της ουσίας που ανακάλυψαν σε ένα, και έτσι το 1948 από τους όρους angiotonin και hypertensin προέκυψε η angiotensin<sup>31</sup>.

Η τεράστια σημασία της ανακάλυψης αυτής φάνηκε από την έκρηξη μελετών και εφαρμογών



**Εικ. 11.** Irvine Page 1901-1991. Αμερικανός φυσιολόγος από την Ινδιανάπολη. Κυριάρχησε στην έρευνα της υπέρτασης για περίπου 60 χρόνια. Είναι πιο γνωστός για τη διενκρίνηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης και για την εισαγωγή της θεωρίας του μωσαϊκού για την παθογένεια της υπέρτασης.

σχετικά με το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης που συνεχίζεται κλιμακούμενη στις ημέρες μας και έχει επεκταθεί πέρα από την υπέρταση.

## ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΚΑΙ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Κορυφαίοι φυσιολόγοι στα μέσα του 19ου αιώνα απέδειξαν τη σχέση του συμπαθητικού συστήματος με την αγγειοκίνηση. Το 1851 ο Claude Bernard (1813-1878) έδειξε ότι η διατομή των συμπαθητικών νεύρων του αυτιού του κουνελιού προκαλεί θερμοότητα, ορατή διαστολή των αγγείων και ανάδειξη νέων αγγείων μη ορατών προ της διατομής<sup>32</sup>. Το 1852 ο Brown Séquard (1817-1894) έδειξε ότι ο γαλβανισμός (συνεχές ηλεκτρικό ρεύμα) στο άνω τμήμα του συμπαθητικού στελέχους του ανχένα προκαλεί διαστολή στο πρόσωπο και τα αυτιά της πλευράς που ερεθίζεται και στη συνέχεια τα αγγεία προοδευτικά συσπώνται. Όταν η ηλεκτρική διέγερση –γαλβανισμός– διακοπτόταν η διαστολή επανερχόταν<sup>33</sup>.

Οι δύο αυτοί διάσημοι Γάλλοι φυσιολόγοι τεκμηρίωσαν ότι η διατομή των συμπαθητικών νεύρων οδηγεί σε αγγειοδιαστολή και η διέγερση σε αγγειοσύσπασση.

Η νευρογενής θεωρία της υπέρτασης στηρίχθηκε και σε άλλες κλινικές ενδείξεις, όπως η αυξημένη καρδιακή συχνότητα των υπερτασικών, η ευμεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης αλλά και η υπέρταση που παρατηρείται στην αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση σε ασθενείς και σε πειραματόζωα.

Έτσι το 1913 ο Γάλλος χειρουργός René Leriche δοκίμασε τη διατομή των συμπαθητικών νεύρων για να βελτιώσει την αιμάτωση των άκρων<sup>34</sup>, μία εγχείρηση που γινόταν μέχρι τη δεκαετία του '50. Έτσι ο δρόμος στρώθηκε για να δοκιμαστεί η διατομή των συμπαθητικών αλύσων για τη θεραπεία της υπέρτασης. Στη Mayo Clinic οι Leonard Rowntree και ο Alfred Adson αποφάσισαν να δοκιμάσουν αυτή την εγχείρηση σε υπερτασικά άτομα. Με την εγχείρηση η πίεση μειώνεται χωρίς μεταβολή στην ποσότητα ή τη σύνθεση των ούρων<sup>35</sup>. Η εγχείρηση αυτή επεκτάθηκε από άλλους στην Αμερική και Ευρώπη αλλά τελικά αποδείχθηκε ότι τα αποτελέσματα δεν είχαν διάρκεια. Έδωσαν όμως αφορμή για να παραχθούν φάρμακα που εμποδίζουν τη διαβίβαση της συμπαθητικής διέγερσης με τον αποκλεισμό των συμπαθητικών γαγγλίων. Τα φάρμακα αυτά ήταν τα πρώτα που δοκιμάστηκαν στην υπέρταση και με τη χρήση τους αποδείχθηκε ότι οι εκδηλώσεις της κακοήθους

υπέρτασης μπορούσαν να βελτιωθούν. Οι παρενέργειες των γαγγλιοπληγών ήταν σοβαρές και αποδεκτές μόνο στη πολύ βαρεία υπέρταση.

Η επεμβατική απονεύρωση για τη θεραπεία της υπέρτασης επανήλθε πρόσφατα με τη μέθοδο της καταστροφής των συμπαθητικών νεύρων που περιβάλλουν τη νεφρική αρτηρία με ενέργεια (μικροκύματα) που διοχετεύεται με ηλεκτροόδιο από το εσωτερικό της αρτηρίας<sup>36</sup>.

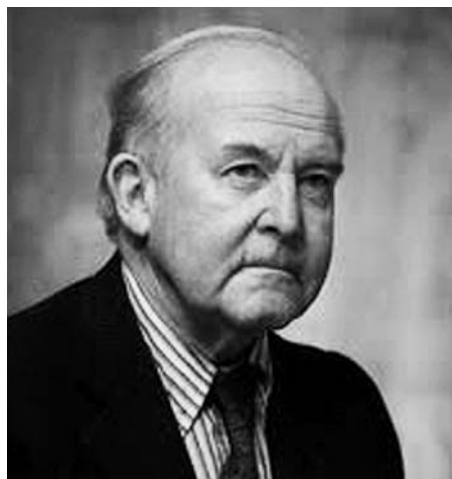
## ΑΓΓΕΙΟΤΟΝΙΚΗ ΘΕΩΡΙΑ ΤΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ ΚΑΙ ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗ

Καθώς είχε αποδειχθεί ότι η κυρίαρχη ανωμαλία στην ιδιοπαθή υπέρταση είναι η αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων, δηλαδή η μείωση εύρους των αρτηριδίων και μικρών αρτηριών, αναπτύχθηκε η αγγειοτονική θεωρία της υπέρτασης. Η υπερτονία αυτή εκτός από νευρογενής (υπερτονία συμπαθητικού) θα μπορούσε να είναι πρωτογενώς αγγειογενής υπερτονία, δηλαδή για κάποιο λόγο πιθανώς γενετικό τα αγγεία να είναι υπερεναίσθητα στα αγγειοσυσταλτικά ερεθίσματα. Ο Σουηδός Folkow πολύ αργότερα απέδειξε ότι η παρατεταμένη υπερτονία οδηγεί σε αγγειακή αναδιαμόρφωση με υπερτροφία του μυϊκού χιτώνα<sup>37</sup>. Με την αναγνώριση του σημαντικού ρόλου του ενδοθηλίου στην αρτηριακή αγγειοκίνηση η αντίληψη αυτή απέκτησε νέα διάσταση.

## ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΦΥΣΗ ΤΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ;

Ολοκληρωμένη αντίληψη για την υπέρταση διαμορφώθηκε στο δεύτερο ήμισυ του 20<sup>ου</sup> αιώνα πάνω σε δεδομένα επιδημιολογικών μελετών. Μέχρι τότε η υπέρταση αντιμετωπιζόταν ως ειδική νόσος της οποίας η αιτία αναζητούνταν σε διάφορους μηχανισμούς, αγγειακούς, νευρικούς, νεφρικούς, ενδοκρινικούς, και σε αίτια διατροφικά, ψυχολογικά και άλλα. Εξίσου ισχυρή φαινόταν η πιθανότητα της κληρονομούμενης ανωμαλίας μέσω κάποιου επικρατούντος γονιδίου.

Απογραφικές μελέτες έγιναν κυρίως τη δεκαετία του '50 σε μεγάλες ομάδες πληθυσμού με σκοπό τον καθορισμό της κατανομής των τιμών της αρτηριακής πίεσης ανά φύλο και ηλικία. Καθοριστική ήταν η μελέτη στο πληθυσμό της Νότιας Ουαλίας και συγκεκριμένα στις κοιλάδες Rhonda Fach και Glamorgan από τους Mial και Chinn<sup>38</sup>. Τα δεδομένα από τις μελέτες αυτές οδήγησαν τον George Pickering (1904-1980) (Εικ. 12) στο συμπέρα-



*Εικ. 12. Sir George Pickering 1904-1980. Καταγόμενος από τη βόρεια Αγγλία, σπούδασε στο Κέμπριτζ και στην Ιατρική Σχολή St. Thomas's του Λονδίνου. Έγινε καθηγητής στην Ιατρική Σχολή St. Mary's του Λονδίνου και μετά τον Πανεπιστημίου της Οξφόρδης (Regius Professor). Με έμφαση και επιμονή, υποστήριξε ότι η υπέρταση δεν είναι μία ειδική διαταραχή που οφείλεται σε ένα μοναδικό αίτιο, αλλά μία ποσοτική απόκλιση από το φυσιολογικό οφειλόμενη σε πολυγονική προδιάθεση σε συνδυασμό με επίκτητους περιβαλλοντικούς παράγοντες. Ευτύχησε να δει τη θεωρία του να επιβεβαιώνεται και να καθιερώνεται στην ιατρική.*

σμα ότι η υπέρταση δεν αποτελεί ξεχωριστή νοσολογική οντότητα αλλά το πάνω μέρος μιας συνεχούς, αρμονικής κατανομής της αρτηριακής πίεσης, χωρίς την ύπαρξη φυσικής οριοθέτησης μεταξύ φυσιολογικού και παθολογικού<sup>39</sup>. Η ιστορική διαμάχη Platt – Pickering αφορούσε ακριβώς αυτή την παρατήρηση καθώς ο Platt θεωρούσε ότι η υπέρταση οφειλόταν σε μονογονική κατά Mendel ανωμαλία και επομένως η καμπύλη κατανομής της αρτηριακής πίεσης είχε διπλή μορφολογία με τους νορμοτασικούς και υπερτασικούς να διαμορφώνουν δίμορφη καμπύλη<sup>40</sup>. Ωστόσο, τα δεδομένα δεν επιβεβαίωναν την άποψη του Platt και η άποψη Pickering επικράτησε οριστικά.

Ο Pickering υποστήριξε τη νέα ιδέα σχετικά με τη φύση της ιδιοπαθούς υπέρτασης. Ότι δεν ισχύει η παλαιά ιδέα ότι ένα μοναδικό και ειδικό ελάττωμα διαχωρίζει αυτούς που πάσχουν από αυτούς που δεν πάσχουν από υπέρταση, αλλά η ιδιοπαθής υπέρταση αποτελεί μία ποσοτική παρέκκλιση από το φυσιολογικό. Η νόσος αφορά στην αύξηση της αρτηριακής πίεσης χωρίς ειδική αιτία και οι επιβλαβείς συνέπειες οφείλονται στην αύξηση αυτή. Η διαφορά αυτών που την έχουν και αυτών που δεν την έχουν είναι διαφορά βαθμού και όχι



είδους. Η διαφορά είναι ποσοτική και όχι ποιοτική. Στη πλειονότητα των περιπτώσεων δεν διαπιστώνεται άλλη ανωμαλία εκτός από την αύξηση της αρτηριακής πίεσης.

Τα επιδημιολογικά δεδομένα που διαμόρφωσαν τις αντιλήψεις του Pickering ήταν τα εξής: Η κατανομή της αρτηριακής πίεσης στον πληθυσμό είναι κωδωνοειδής. Η συστολική πίεση αυξάνει με την ηλικία (όχι τόσο η διαστολική). Δεν υπάρχει όριο πάνω από το οποίο η αύξηση της πίεσης είναι επιβλαβής αλλά ο κίνδυνος συνεπειών είναι συνεχής για όλα τα επίπεδα αρτηριακής πίεσης. Όσο μεγαλύτερη η πίεση τόσο μεγαλύτερος ο κίνδυνος και επομένως μεγαλύτερη η ανάγκη θεραπείας. Αξιοποίησε επίσης τα δεδομένα που έδειξαν ότι ο ρυθμός της αύξησης της πίεσης με την ηλικία δεν είναι ο ίδιος για κάθε πληθυσμό και τέλος ότι υπάρχει ομοιότητα στην πίεση συγγενών πρώτου βαθμού και στα μονωγενή δίδυμα αδέρφια αλλά όχι στα υιοθετημένα και συμπέρανε ότι η υπέρταση είναι αποτέλεσμα μίας κληρονομούμενης πολυγονικής και πολυπαραγοντικής ποσοτικής προδιάθεσης με τη συμβολή περιβαλλοντικών παραγόντων που αλληλεπιδρούν και τείνουν σε αύξηση της πίεσης με την ηλικία.

Ταυτόχρονα σχεδόν το 1963 ο μεγάλος Αμερικανός μελετητής της υπέρτασης, ο Irvine Page (1901-1991), με βάση πλέον τις παθοφυσιολογικές γνώσεις που είχαν αθροιστεί από τις μέχρι τότε μελέτες διατύπωσε τη θεωρία του μωσαϊκού (mosaic concept). Σύμφωνα με τη θεωρία αυτή η πίεση είναι το μετρητό τελικό αποτέλεσμα μίας εξαιρετικά περίπλοκης σειράς παραγόντων οι οποίοι ελέγχουν τις αγγειακές διαστάσεις και αντιδραστικότητα, τον ενδοαγγειακό και εξωαγγειακό όγκο υγρών και την καρδιακή παροχή. Οι παράγοντες αυτοί δεν είναι ανεξάρτητοι αλλά αλληλεπιδρούν μεταξύ τους με αποτέλεσμα τη μεταβολή της πίεσης<sup>41,42</sup>.

Οι δύο αυτές αλληλοσυμπληρούμενες απόψεις του Pickering και Page διαμόρφωσαν τις σύγχρονες αντιλήψεις για την υπέρταση που ισχύουν μέχρι σήμερα. Στο μεταξύ έχει ενταθεί η έρευνα αναζήτησης βιολογικών παραγόντων που συμμετέχουν στην παθογένεια της υπέρτασης με εντυπωσιακά αποτελέσματα τα οποία έχουν εμπλουτίσει το μωσαϊκό της υπέρτασης. Έχουν επίσης εντατικά αναζητηθεί γενετικοί δείκτες ειδικής προδιάθεσης. Οι γνώσεις αυτές αναπτύσσονται αναλυτικά στα επόμενα κεφάλαια.

Ωστόσο, η πλήρης κατανόηση της αιτιολογίας

της υπέρτασης συνεχίζει να μας διαφεύγει εξαιτίας της πολύ-ποικιλότητας των παραγόντων που ενέχονται. Η δε κληρονομική προδιάθεση που ευνοεί την ανάπτυξη της υπέρτασης είναι πολυγονική, ποσοτική και πολυπαραγοντική που αλληλεπιδρά με περιβαλλοντικούς και άλλους επίκτητους παράγοντες.

Με άλλα λόγια, οι διεργασίες που ρυθμίζουν την αρτηριακή πίεση σε κανονικά επίπεδα αφορούν στις σχέσεις μεγάλης ποικιλίας μοριακών, γενετικών και βιοχημικών παραγόντων εξαιρετικά καλά συντονισμένων, ενώ η υπέρταση μπορεί να είναι το αποτέλεσμα πολλών μικρών σφαλμάτων του συστήματος ρύθμισης γι' αυτό και είναι δύσκολο να εντοπισθούν.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Hales S. Statistical Essays: Containing Hemostatics; or an Account of Some Hydraulic and Hydrostatistical Experiments Made on the Blood and Blood-vessels of Animals. W&J Innys, London, 1733 (Innys and Manby, London, 1933).
2. Hales S. Vegetable Statics: or, an Account of some Statical Experiments on the Sap in Vegetables. W&J Innys London, 1727 (The scientific Book Guild, London 1961).
3. Poiseuille JLM. Recherches expérimentales sur le mouvement des liquides dans les tubes de très petits diamètres. Arch Gen Med 1828; 550-4.
4. Ludwig C. Beitrage zur Kenntniss des einflusses der respirations-bewegung auf den Blutlauf im Aortensysteme. Arch Anat Physiol Wissen Med (Muller's Arch) 1847; 242-302.
5. Riva-Rocci S. Un nuovo sfigmomanometro. Gaza Med Torino 1896; 47: 981-1001.
6. Korotkov NS. Kvoprosu metodakh uzsledovaniya krovyanovo davleniya. [A contribution to the problem of methods for the determination of blood pressure]. Izvestiya Imperatorskoi Voenno-Meditsinskoy Akademii (Rep ImperMil-Med Acca St Petersburg) 1905; 11: 365-7.
7. Comroe JH Jr. Exploring the Heart. W.W. Norton & Co, NY-London, 1983.
8. Rose GA. Standardisation of observers in blood pressure measurements. Lancet 1965; 1: 673-4.
9. Rose GA, Holland WW, Crowley EAA. A sphygmomanometer for epidemiologists. Lancet 1964; 1: 296-300.
10. Bevan A, Honour AJ, Stott FG. Portable recorder for continuous arterial pressure measurement in man. J Physiol (Lond) 1966; 186: 3P.
11. Sokolow M, Perloff D, Cowan R. The value of portably recorded blood pressures in the initiation of treatment of moderate hypertension. Clin Sci Mol Med 1973; 45: 1955-85.
12. Bright R. Cases and observations, illustrative of renal disease accompanied with the secretion of albuminous

- urine. Guy's Hosp Rep 1836; 1: 338-79.
13. *Traube L.* Über den Zusammenhang, von Herz-und Nierenkrankheiten. Berlin, Augus Hirschwald, 1856.
  14. *Gull WW, Sutton HG.* On the pathology of the morbid state commonly called chronic Bright's disease with contracted kidney ("arteriocardillaryfibrosis"). Med Chir Trans Lond 1872; 65: 273-326.
  15. *Mahomed FA.* Chronic Bright's disease without albuminuria. Guy's Hosp Rep 1881; 25: 295-416.
  16. *Tigerstedt R, Bergman PG.* Niere und kreislauf. Scand Arch Physiol 1897-1898; 7-8: 223-71.
  17. *Janeway TC.* Important contribution to clinical medicine during the past thirty years from the study of human blood pressure. Johns Hopkins Hosp Bull 1915; 26: 341.
  18. *Volhard F, Fahr T.* Die Bright'sche Nierenkrankheit. Klinik, Pathologie und Atlas. Berlin, Julius Springer, 1914.
  19. *Volhard F.* Die Pathogenese des Hochdrucks. Verh Deutsch Gesell Kreislaufforsch 1949; 15: 40-60.
  20. *Hessel G, Hartwich, A.* Chemische Eigenschaften des blutdrucksteigernden Prinzips in Nierenautolysaten. Zbl Inn Med 1932; 53: 626-33.
  21. *Goldblatt H, Lynch T, Hanzal RF, Summerville WW.* Studies on experimental hypertension. I. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. J Exp Med 1934; 59: 347-79.
  22. *Freeman NE, Page IH.* Hypertension produced by constriction of the renal artery in sympathectomized dogs. Am Heart J 1937; 14: 405-14.
  23. *Goldblatt H.* Studies on experimental hypertension, V: the pathogenesis of experimental hypertension due to renal ischemia. Ann Intern Med 1937; 11: 69-103.
  24. *Johnson RJ, Feig DI, Nakagawa T, Sanchez-Lozada LG, Rodriguez-Iturbe B.* Pathogenesis of essential hypertension: historical paradigms and modern insights. J Hyperten 2008; 26: 381-91.
  25. *Guyton AC, Coleman TG, Cowley AV Jr, Scheel KW, Manning RD Jr, Norman RA Jr.* Arterial pressure regulation: Overriding dominance of the kidneys in long-term regulation and in hypertension. Am J Med 1972; 52: 584-94.
  26. *Guyton AC, Coleman TG, Cowley AW Jr, Manning RD Jr, Norman RA Jr, Ferguson JD.* A systems analysis approach to understanding long-range arterial blood pressure control and hypertension. Circ Res 1974; 35: 139.
  27. *Lifton RP, GharaviAG, Geller DS.* Molecular mechanisms of human hypertension. Cell 2001; 104: 545-56.
  28. *Pickering GW, Prinzmetal M.* Experimental hypertension of renal origin in the rabbit. Clin Sci 1938b; 357: 144-147, 154, 166.
  29. *Page IH, Helmer OM.* A crystalline pressor substance (angiotonin) resulting from the reaction between renin and renin-activator. J Exp Med 1940; 71: 495-520.
  30. *Braun-Menendez EJ, Fasciolo C, Le Loir F, Muñoz JM.* The substance causing renal hypertension. J Physiol (Lond) 98: 283-98.
  31. *Braun-Menéndez E, Page IH.* Suggested revision of nomenclature: angiotensin. Science 1958; 127: 242.
  32. *Bernard C.* Leçons sur la Physiologie et la Pathologie du Systeme Nerveux. Paris, Baillière, 1858.
  33. *Brown-Sequard CE.* Experimental Researches Applied to Physiology. New York, 1853.
  34. *Leriche R.* Physiologie Pathologique et Treatment Chirurgical des Maladies Arteriellles de la Vaso-Motricite. Masson Paris, 1945.
  35. *Smithwick RH, Thompson JE.* Splanchnicectomy for essential hypertension; results in 1,266 cases. JAMA 1953; 152: 1501-4.
  36. *Doumas M, Faselis C, Papademetriou V.* Renal sympathetic denervation and systemic hypertension. Am J Cardiol 2010; 105: 570-6.
  37. *Folkow B.* Cardiovascular structural adaptation: its role in the initiation and maintenance of primary hypertension. Clin Sci Mol Med 1978; 55: 3.
  38. *MiallWE, Chinn S.* Screening for hypertension: some epidemiological observations. BMJ 1974; 3: 595-607.
  39. *Pickering GW.* High Blood Pressure. 2<sup>nd</sup> ed. London, Churchill, 1968.
  40. *Platt R.* Heredity in hypertension. Lancet 1963; 1: 899.
  41. *Page IH.* The mosaic theory of arterial hypertension: its interpretation. Perspect Biol Med 1967; 10: 325-33.
  42. *Page IH.* The mosaic theory 32 years later. Hypertension 1982; 4: 177.