

## L'applicazione dei riflessi neurologici al trattamento dell'ipertensione

J. ROBERT MANNINO, O.O., PH.D., FACGP.

[Articolo originale](#) (*J. Am. Osteopath. Assoc.* 1979, Dec;79(4):225-231)

Nell'articolo analizzato è stato effettuato uno studio incrociato per valutare l'effetto della manipolazione osteopatica sui livelli sierici di aldosterone in pazienti ipertesi. Laragh e altri studiosi hanno dimostrato una relazione fra l'asse renina-aldosterone e l'ipertensione. I criteri adottati per la selezione dei pazienti sono basati su quelli di Laragh per pazienti ipertesi con livelli bassi di renina e alti di aldosterone. La procedura manipolativa si è basata sulla tecnica dei riflessi di Chapman e si è concentrata su punti specifici. Tutti i risultati sono stati sottoposti all'analisi della varianza. I pazienti ipertesi hanno riportato una diminuzione significativa e riproducibile dei livelli sierici di aldosterone dopo un trattamento manipolativo osteopatico. Durante il periodo di studio non si sono rilevate alterazioni significative nella pressione sanguigna sistemica.

**Parole chiave:** manipolazione osteopatica, livelli sierici, aldosterone, ipertensione.

### INTRODUZIONE

La letteratura sulla terapia osteopatica contiene innumerevoli casi di trattamento dell'ipertensione tramite trattamento manipolativo [1] [2]. I risultati ottenuti sono discutibili o per mancanza di progettualità sperimentale o per mancanza di validità statistica dei risultati. Tuttavia, i singoli medici riportano di aver ottenuto risultati migliori, in alcuni casi, con la terapia manipolativa rispetto ad altre modalità [3].

Il problema consiste, prima di tutto, nel definire esattamente di che tipo di ipertensione si tratti e, in secondo luogo, nell'individuare dei metodi per studiare il problema in modo accurato. L'ipertensione merita grande attenzione perché circa una persona su sette può aspettarsi di soffrire di pressione alta ad un certo punto della vita e i dati attuali indicano una riduzione sostanziale dell'aspettativa di vita anche nei casi di ipertensione borderline [4].

L'ipertensione è un segno e non una patologia in sé. La sua eziologia è oscura. Il suo trattamento è difficile. Quando si verifica una manifestazione sistematica, gli effetti dello stato ipertensivo del paziente progrediscono secondo un continuum, da pre-ipertensivo a lievemente ipertensivo. Nessuna di queste definizioni spiega i cambiamenti patologici osservati nell'ipertensione conclamata.

Quasi ogni medico di base deve affrontare oggi il problema di curare pazienti ipertesi. C'è prima di tutto il problema di scegliere un approccio terapeutico per un disturbo multifattoriale di cui non è possibile individuare la specifica eziologia. Il medico deve vagliare una serie di ipotesi e anche quando ottiene dei risultati – vale a dire, l'abbassamento della pressione – non può affermare con certezza se ha agito su una specifica alterazione fisiologica o se l'ha solo compensata. Il suo approccio è empirico e si avvale di una gamma alquanto vasta di farmaci con diversi meccanismi e siti di azione.

Un altro problema è rappresentato dal fatto che il corso della terapia empirica mette a dura prova la compliance del paziente. Può volerci molto tempo prima di arrivare ad un programma palesemente

efficace di quello che dovrà essere un trattamento a lungo termine e un ulteriore motivo di scoraggiamento consiste nel fatto che molti farmaci ( in particolare i simpaticolitici e i vasodilatatori) hanno spesso effetti collaterali che possono influire radicalmente sulla qualità della vita. Si aggiunga a ciò il fatto che l'ipertensione è asintomatica , a volte più tollerabile del trattamento prescritto. Si capiscono quindi i motivi per cui i pazienti ipertesi hanno una nomea di non-compliance e i medici sono lungi dall'essere ottimisti riguardo ad un trattamento effettivo.

La parte più difficile è stabilire che cosa costituisca l'ipertensione essenziale e, inoltre, quali procedure di valutazione possano guidare la terapia. Per definizione l'ipertensione essenziale è l'ipertensione senza una causa individuabile. Ciò è di per sé motivo di acceso dibattito nella letteratura. Da un lato, Laragh e i suoi colleghi [6] [9] sostengono che sia possibile caratterizzare l'ipertensione essenziale sulla base del sistema renina-angiotensina-aldosterone , dall'altro, Kaplan [10] e Williams [11] mettono in discussione i dati iniziali su cui si basa questa ipotesi, l'accuratezza delle misurazioni della renina ed il valore prognostico del livello della renina nell'ipertensione essenziale.

Lo scopo di questo saggio non è discutere i pro e i contro di questo dibattito in letteratura, ma quello di affermare che in questo studio i criteri di Laragh saranno usati per determinare uno stato di renina bassa-aldosterone alto in pazienti precedentemente definiti "ipertesi essenziali". È doveroso puntualizzare che la definizione "renina bassa-aldosterone alto" è applicata a valori relativi, cioè, valori che rientrano in un range normale, ma sono al limite alto e basso del normale, e preclude alterazioni patologiche individuabili tramite metodi convenzionali quali l'aldosteronismo primario, la patologia renovascolare ecc.

Durante il lavoro preparatorio sulle misurazioni dell'aldosterone [12]<sup>1</sup> si è rilevato che la manipolazione può abbassare i livelli di aldosterone in alcuni pazienti ipertesi. Dato che questo studio non è stato condotto su una popolazione statisticamente adeguata; dato che la metodologia per determinare i livelli di aldosterone è ampiamente migliorata e siccome un semplice metodo per modificare il milieu intérieur potrebbe facilmente migliorare la compliance del paziente nel trattamento dell'ipertensione, è stata effettuata un'analisi per valutare il valore della terapia manipolativa nell'abbassare i livelli sierici di aldosterone.

## MATERIALI E METODI

### Criteri di inclusione ed esclusione

Come riportato, quei soggetti che corrispondevano ai criteri di Laragh per l'ipertensione renina bassa-aldosterone alto sono stati scelti come soggetti sperimentali. I criteri di inclusione sono stati i seguenti:

1. Età – dai 20 ai 50 anni
2. Sesso – maschi
3. Pressione sanguigna – quella sistolica maggiore di 150 e minore di 200mm. Hg e la diastolica maggiore di 95 e minore di 120 mm.Hg, valori ripetuti tre volte di seguito.
4. Diminuzione significativa della pressione sanguigna in seguito alla somministrazione di 100mg. di spironolattone al giorno [6] [13] per sette giorni.<sup>2</sup> (Per questo studio, una

<sup>1</sup> Questo studio è stato condotto nel tentativo di stabilire un valido metodo di gas cromatografia per determinare i livelli di aldosterone. I soggetti ipertesi sono stati sottoposti casualmente a manipolazione e i livelli di aldosterone sono diminuiti. La tecnica di gas cromatografia si è rivelata imprecisa e lo studio è stato interrotto. Quando si è reso disponibile un dosaggio radioimmunologico accurato per l'aldosterone, sono stati trovati tre dei soggetti ipertesi iniziali e analizzati secondo i criteri di Laragh. Ognuno di questi si è rivelato un iperteso "renina bassa-aldosterone alto". Ciò ha fornito l'impulso per questo studio.

<sup>2</sup> Lo spironolattone, un agente che blocca l'aldosterone, è stato usato come test di conferma dei risultati di laboratorio. Solo quei pazienti ipertesi con un'ipertensione volume-dipendente come definita da Laragh [14]<sup>o</sup> rispondono con una

diminuzione significativa della pressione sanguigna è stata definita o come un ritorno ai valori normotensivi, e cioè sistolica < di 130mm. Hg e diastolica < di 80mm. Hg, o un calo del 30% sia nella sistolica che nella diastolica ottenuto da letture basali).

5. I livelli plasmatici di renina minori di 1.5 ng./ml./hr<sup>3</sup> (I livelli plasmatici di renina sono stati ottenuti usando la tecnica e la metodologia descritte da Laragh [14]).

I criteri di esclusione sono i seguenti:

1. Cambiamenti posturali nella pressione sanguigna (> di 2- 5 mm . Hg )
2. Una dieta a basso contenuto di sodio
3. L'uso di diuretici
4. Consumo di liquirizia [15]
5. Valori anormali di: emoglobina, ematocrito; esami delle urine; azotemia nel sangue; elettroliti; glicemia postprandiale a due ore e creatinina
6. Radiografie della gabbia toracica alterate
7. Pielogramma intravenoso a rapida sequenza anomalo [8]
8. Elettrocardiogramma anomalo
9. Retinopatia ipertensiva di grado 3 o 4

Su ogni partecipante allo studio è stata effettuata una valutazione pre-trattamento che comprendeva un'anamnesi completa ed un esame fisico e sono stati determinati i criteri di inclusione/esclusione qui sopra riportati. Sono stati scelti dieci soggetti normotesi come controlli. Il disegno dello studio riproduceva quello di un'analisi medica sequenziale. [15]<sup>4</sup>

Per questo studio i valori normotensivi sono stati fissati ad una pressione sanguigna sistolica > di 100mm. Hg ma < di 130mm. Hg e ad una pressione sanguigna diastolica > di 50mm. Hg ma < di 80 mm. Hg. Questi valori sono stati scelti in modo che i soggetti rientrassero nel range normotensivo. Tutti i soggetti di questo studio sono stati selezionati in modo randomizzato e sono stati eliminati solo se i criteri di inclusione/esclusione non erano soddisfatti. Sono stati usati solo uomini di un'età compresa fra i 24 e 32. Ci sono voluti 3 anni per reclutare i soggetti dopo aver vagliato 320 pazienti. Tutti i criteri di esclusione sono procedure standard per individuare l'ipertensione primaria o secondaria (non essenziale) e possono essere riscontrate con il giusto razionale in ogni testo medico moderno [20].

### **Trattamento manipolativo**

Lo studio precedente [12] ha mostrato che non vi era nessuna palese differenza nei risultati usando la tecnica a leva lunga, a leva corta o quella del riflesso di Chapman. (Il riflesso di Chapman è un'area ipersensibile palpabile nei tessuti sottocutanei e analogo ai trigger point di Travell). Dato che l'abilità e l'esperienza del singolo operatore sono difficili da valutare e siccome le tecniche a leva lunga e a leva corta possono non essere adatte per un trattamento effettuato da non professionisti, è stato prescelto il trattamento del riflesso di Chapman sulle ghiandole surrenali come la procedura manipolativa da usare in questo studio.

Le procedure manipolative sia nelle situazioni di trattamento che di simulazione sono state condotte nel modo seguente: nella situazione di trattamento, è stato eseguito un movimento circolatorio "va e vieni" per un totale di 2 minuti sugli spazi intertrasversari da ambo i lati della undicesima e

---

diminuzione significativa della pressione sanguigna in questo lasso di tempo. Il dosaggio impiegato ha dato buoni risultati nel normalizzare la pressione negli studi di Laragh

<sup>3</sup> Su ogni paziente è stato effettuato un nomogramma che mostra la relazione dell'attività plasmatica della renina e dei livelli di aldosterone con l'escrezione del sodio [9] Questi valori possono essere ottenuti contattando l'autore.

<sup>4</sup> La sperimentazione sequenziale è un metodo di indagine valido che si è sviluppato dai processi di Norimberga e dagli accordi di Helsinki. La tecnica e il trattamento statistico forniscono delle garanzie etiche, controlli interni, l'accuratezza desiderata, esami in cieco e risparmio. Tutti i criteri dell'organizzazione sequenziale sono stati soddisfatti da questo studio.

dodicesima vertebra toracica a metà strada fra il processo spinoso e l'apice dei processi trasversi. Questa è l'area di trattamento descritta per la ghiandola surrenale [17]. In seguito, durante la simulazione, è stato eseguito un movimento circolatorio "va e vieni" per un totale di 2 minuti sugli spazi intertrasversari da ambo i lati dell'ottava e nona vertebra toracica a metà strada fra il processo spinoso e l'apice dei processi trasversi.

Ogni paziente è stato visto sette volte a 72 ore di distanza. Alla visita 1 (giorno 1), sono state eseguite un'anamnesi e una valutazione pre-trattamento, sono stati determinati i valori dell'aldosterone e della pressione ed è stato effettuato il trattamento manipolativo. Alla visita 2 (giorno 3), sono stati rilevati i valori dell'aldosterone e della pressione ed è stato effettuato il trattamento manipolativo. Alla visita 3 (giorno 6) e alla visita 4 (giorno 9) si sono registrati i valori dell'aldosterone e della pressione ed è stato effettuato il trattamento simulato. Alla visita 5 (giorno 12), alla visita 6 (giorno 15) e alla visita 7 (giorno 18), sono stati rilevati i valori dell'aldosterone e della pressione ed è stato effettuato il trattamento manipolativo. Durante l'ultima visita, è stato redatto un rapporto che forniva una visione generale dell'esperienza del paziente.

Ad ogni visita, tutti i campioni di sangue sono stati raccolti prima della manipolazione e dopo che ogni soggetto era rimasto supino per 30 minuti; il sangue è stato centrifugato ed è stato estratto il plasma. Ogni fiala di plasma è stata poi codificata e congelata. In nessun caso, il periodo di tempo intercorso fra la raccolta dei campioni ed il congelamento del plasma ha superato i 30 minuti. I campioni codificati e congelati sono stati poi immagazzinati fino alle effettive misurazioni dell'aldosterone. Tali misurazioni sono state effettuate tramite dosaggio radioimmunologico utilizzando la tecnica del dosaggio dell'aldosterone marcato con trizio.<sup>5</sup>

## RISULTATI

Tutti i risultati ottenuti in questo studio sono stati sottoposti all'analisi della varianza ed al test t sequenziale per valutare la significatività [16].

Un totale di 45 pazienti sono stati sottoposti alle condizioni dello studio investigativo come riportato nella sezione sui materiali e metodi. I risultati di questi studi sono riassunti nelle Tabelle 1 e 2 e nelle Figure 1-4. In nessun caso si è registrata una diminuzione della pressione sanguigna.

Nei soggetti da uno a 10, che erano normali controlli, non si è registrato nessun cambiamento significativo nei livelli di aldosterone o nella pressione sanguigna per tutta la durata dello studio. La Tavola 1 e le Figure 1 e 2 illustrano i livelli di aldosterone in questo gruppo. Tutti i pazienti da 11 a 45, i quali erano ipertesi secondo i criteri presentati, presentavano una positività dei riflessi di Chapman per il surrene. Solo sette hanno mostrato una qualche evidenza di lesione osteopatica oltre ai riflessi di Chapman. Questi partecipanti sono stati sottoposti al trattamento tramite mobilizzazione attiva prima di iniziare il protocollo ma non durante lo stesso. Non è emerso nessun

---

<sup>5</sup> Questa è una tecnica di dosaggio radioimmunologico finalizzata alla ricerca estremamente accurata e precisa. Mostra una resa del 99,5%, vale a dire, di ogni 100 pg. nel campione individua 99,5 pg.; detiene anche un'accuratezza del 98%, individua cioè la stessa quantità entro  $\pm 1$  percento delle determinazioni seriali nello stesso campione. La maggior parte dei dosaggi clinici per l'aldosterone sono riportati in ng. (10 9 grammi); questi valori sono in pg. (10 12 grammi). È rilevante aggiungere che il  $\pm 10$  percento è accettabile per un test di laboratorio clinico, i valori normali non sono forniti. (Il valore normale di aldosterone sierico in pazienti normotesi se si usa una questa tecnica di reperimento ed analisi è pari a 6-22 pg./ml. Ciò è valido solo con questa metodologia. I valori riportati non sono necessariamente intercambiabili con altre tecniche di dosaggio dell'aldosterone. I valori assoluti non sono importanti quanto i cambiamenti relativi. La sperimentazione sequenziale è un metodo di indagine valido che si è sviluppato dai processi di Norimberga e dagli accordi di Helsinki. La tecnica e il trattamento statistico forniscono delle garanzie etiche, controlli interni, l'accuratezza desiderata, esami in cieco e risparmio. Tutti i criteri dell'organizzazione sequenziale sono stati soddisfatti da questo studio.

pattern di lesione e non si sono verificate delle ricorrenze. Il test dei riflessi di Chapman dà molta importanza alla “normalizzazione” del bacino. Ciò non è stato fatto in questo studio.

Come si può ben vedere dalle Figure 3 e 4 e dalla Tavola 2, si è registrata una notevole diminuzione ( $p < 0.01$ ) nei livelli di aldosterone nell’arco delle 36 ore dopo la manipolazione. È emerso che questo effetto è legato al trattamento del punto specifico; quando, infatti, è stata effettuata la manipolazione simulata, vale a dire, procedure identiche alla vera manipolazione con l’unica differenza di aver agito due segmenti al di sopra dello spazio intertrasversario di T11 e 12, l’aldosterone è ritornato ai livelli pre-trattamento. Il ritorno al segmento giusto durante il trattamento ha abbassato ancora una volta il livello di aldosterone di una quantità significativa ( $p < 0.01$ ). Anche in questo caso la diminuzione si è verificata dopo circa 36 ore dalla manipolazione.

## DISCUSSIONE

La pressione sanguigna dipende dall’interazione fra il gettito cardiaco e la resistenza totale periferica. Questi fattori, tuttavia, sono influenzati da molte altre variabili. La persistenza dell’ipertensione è il risultato di una relazione compromessa fra la capacità muscolare e il volume sanguigno. Un volume eccessivo, che può essere assoluto o relativo, può risultare da un riempimento eccessivo del letto arterioso o dalla incapacità del sistema vascolare di contenere un volume normale a causa delle vasocostrizione delle arterie più piccole e delle arteriole. Un vero eccesso volumetrico si riscontra clinicamente nell’ipertensione cronica associata all’aldosteronismo primario, mentre gli elementi vasocostrittivi nell’ipertensione essenziale in fase maligna causano un aumento relativo del volume [6]. Nell’ipertensione essenziale benigna, sono importanti sia i fattori di vasocostrizione sia quelli volumetrici. Secondo Laragh [6], l’influenza relativa di ogni fattore può determinare la risposta terapeutica e la prognosi a lungo termine.

Considerare l’ipertensione dalla prospettiva di un’analisi della vasocostrizione e del volume accresce la nostra comprensione del sistema renina-angiotensina-aldosterone in relazione ai disturbi ipertensivi [6]. Il sistema renina-angiotensina-aldosterone regola simultaneamente l’equilibrio sodio-potassio e l’omeostasi pressione sanguigna-volume. Naturalmente, l’attività di questo sistema umorale è coordinato con altri meccanismi umorali neurovascolari e cellulari locali.

Il sistema renina-angiotensina-aldosterone regola il contenuto di sodio e di fluidi e la pressione sanguigna nel modo seguente: quando la perfusione del rene è ridotta da eventi come la deplezione del sodio o un’emorragia, la renina viene secreta nel sangue. La renina attiva il rilascio dell’angiotensina I, che poi viene trasformata in angiotensina II; questa, a sua volta, stimola la secrezione dell’aldosterone. L’aldosterone agisce sui tubuli renali e determina la ritenzione del sodio. Il tono vascolare è determinato dall’interazione fra l’angiotensina plasmatica ed il sodio disponibile. In questo modo, l’angiotensina e l’aldosterone assieme aumentano la pressione sanguigna e ripristinano l’equilibrio del sodio, interrompendo il rilascio della renina [9].

Il sistema renina-angiotensina-aldosterone, inoltre, regola l’equilibrio del potassio e ne è anche influenzato. Quando si ha una deplezione del potassio, la secrezione della renina viene stimolata, mentre quella dell’aldosterone è ritardata [19].

La produzione di aldosterone sembra quindi essere legata al sistema renina-angiotensina-aldosterone, all’ACTH e alla concentrazione plasmatica di sodio e potassio, in particolare quella di quest’ultimo [20].

Non è ancora stato determinato il segnale di rilascio della renina, ma sembrano essere coinvolti vari fattori:

1. un barorecettore nelle arteriole renali afferenti
2. un recettore del sodio nella macula densa del tubulo distale
3. l’equilibrio del potassio plasmatico [10]

Fattori ulteriori includono i livelli plasmatici dell'angiotensina [5], gli agenti umorali e l'attività nervosa simpatica [19]. Secondo Laragh [6], il tasso della secrezione della renina e anche, forse, quello della secrezione dell'aldosterone è strettamente legato al rischio di attacco cardiaco e di infarto. Questa relazione, tuttavia, ha dato adito a dei disaccordi [10] [11].

In questo studio si è registrata una riduzione significativa dei livelli di aldosterone in seguito alla terapia manipolativa. Secondo Hickler e colleghi [21], il sistema nervoso simpatico nell'ipertensione essenziale dà una iper-risposta e i piccoli cambiamenti nelle quantità di ammine pressorie causano una reazione sproporzionata ai livelli sierici dell'agente. Una possibile spiegazione è che la terapia manipolativa interrompa alcuni degli stimoli simpatici sottosoglia e quindi elimini un segmento facilitato.

Nello studio pilota originario ed ancora una volta in questo studio, l'effetto della manipolazione sui livelli di aldosterone non è stata immediata; la diminuzione osservata si è verificata dopo circa 36 ore dalla procedura manipolativa. Questo ritardo nella risposta suggerisce che il meccanismo di azione della terapia manipolativa in questo caso può consistere nell'interruzione o attutimento di un "feedback positivo" alla midollare del surrene da parte del sistema nervoso simpatico. Questo attutimento a sua volta potrebbe diminuire la quantità circolante di catecolamina, diminuendo così il suo effetto sul riflesso cardiovascolare che poi esercita la sua influenza sull'asse renina-angiotensina-aldosterone.

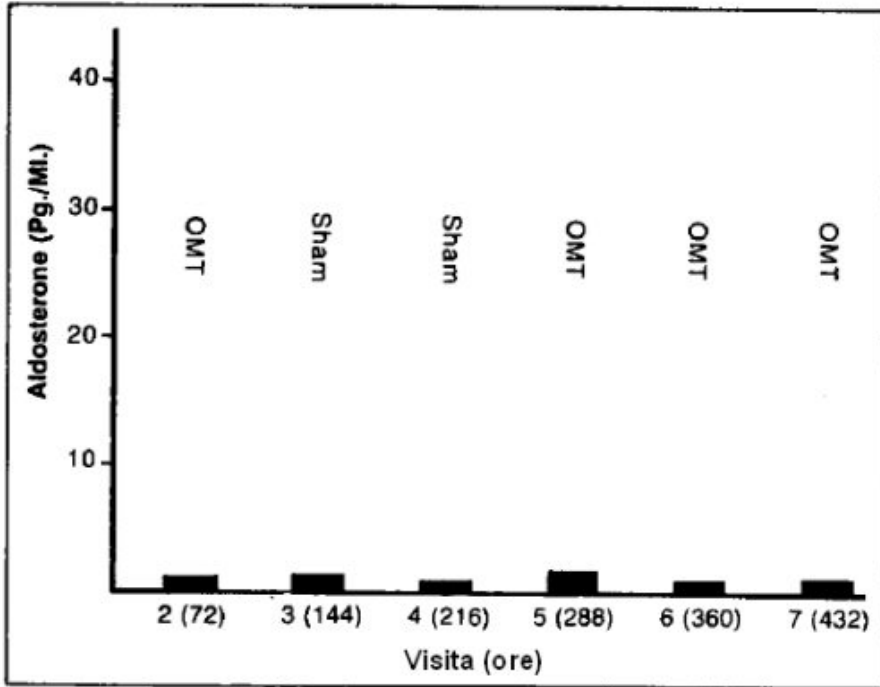
Se la manipolazione produce effettivamente una diminuzione dei livelli sierici di aldosterone attraverso un determinato meccanismo, allora perché in questo studio non si è registrata un'alterazione significativa nella pressione sanguigna? Quando si usa un antagonista dell'aldosterone, come lo spironolattone (con un pieno dosaggio terapeutico) il suo effetto sulla pressione sanguigna non si manifesta per 5-7 giorni. L'effetto natriuretico dell'antagonista dell'aldosterone non si osserva fino a circa il terzo giorno; seguono gli effetti sulla pressione sanguigna. Ogni paziente ha riportato una diminuzione significativa della pressione sanguigna in seguito alla somministrazione di spironolattone prima di cominciare lo studio. Dato che in questa indagine non è stata rilevata nessuna alterazione della pressione sanguigna secondaria alla diminuzione dei livelli di aldosterone, si può pensare che forse non si sia concesso il tempo necessario affinché la diminuzione della pressione potesse verificarsi.

## CONCLUSIONI

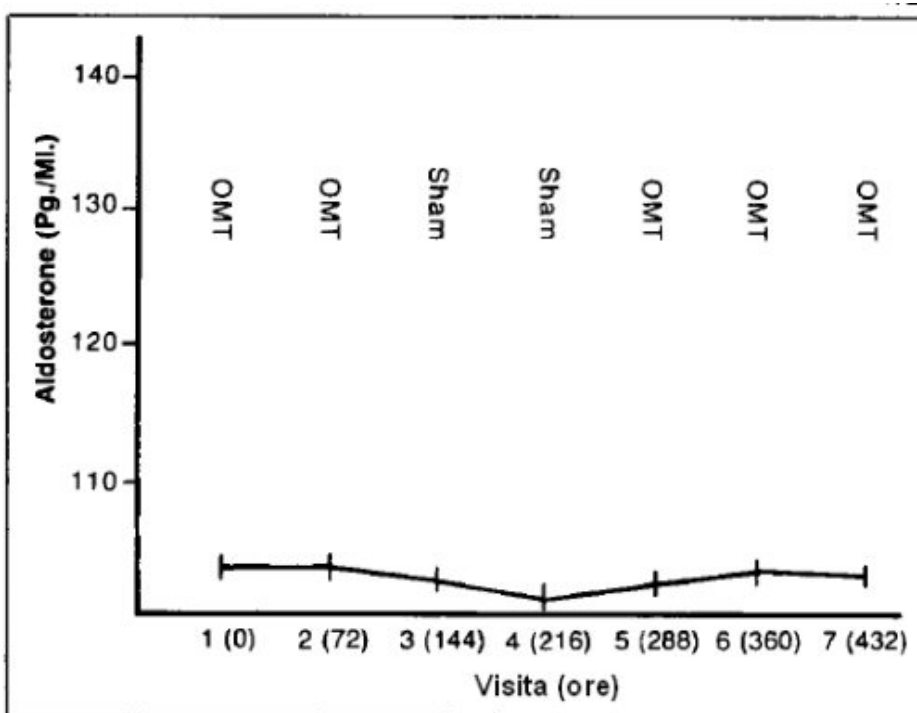
I dati presentati in questo studio indicano che la manipolazione esercita un'influenza sull'ipertensione "renina bassa-aldosterone alto". Inoltre, questo effetto, che dipende dal fatto che la manipolazione si concentra su un punto specifico, segue di approssimativamente 36 ore la procedura manipolativa e dura circa 84 ore. La diminuzione dei livelli sierici di aldosterone è significativa e riproducibile. Non si è osservata nessuna riduzione significativa della pressione sanguigna durante il periodo di questo studio.

**FIGURE**

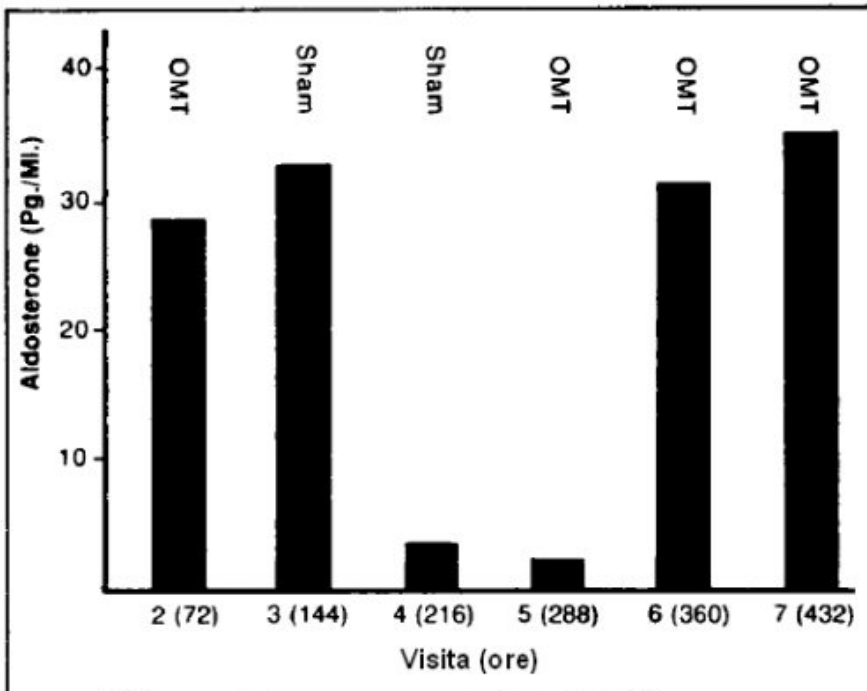
**Figura 1.** Cambiamenti nei livelli sierici di aldosterone in soggetti normotesi dopo la manipolazione osteopatica (OMT) e dopo il trattamento simulato (Sham). (I=SEM)



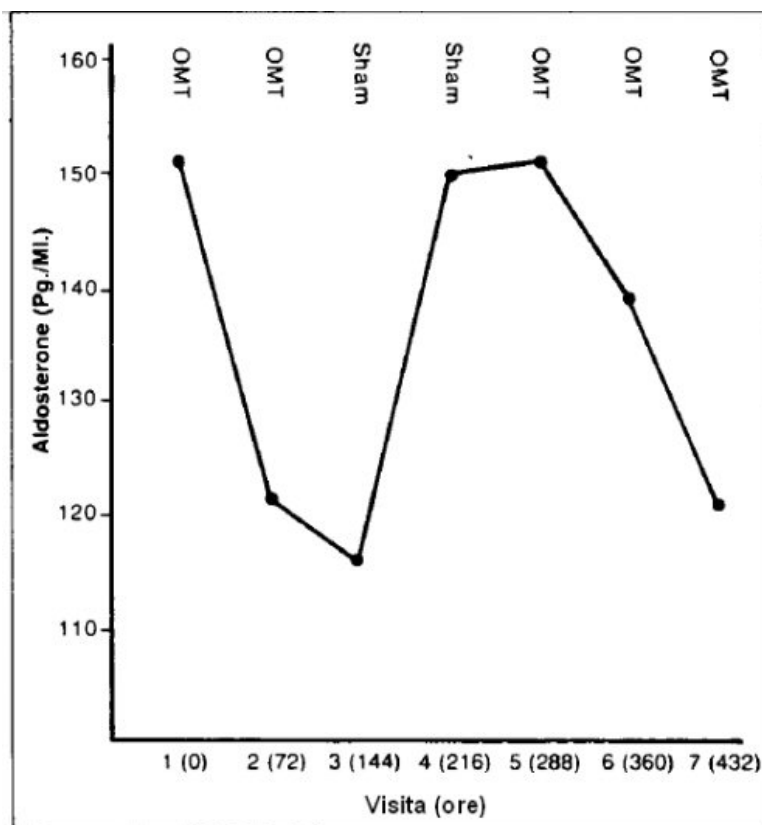
**Figura 2.** Livelli sierici di aldosterone in soggetti normotesi dopo la manipolazione osteopatica (OMT) e dopo il trattamento simulato (Sham). (I=SEM)



**Figura 3.** Cambiamenti nei livelli sierici di aldosterone in soggetti ipertesi dopo la manipolazione osteopatica (OMT) e dopo il trattamento simulato (Sham). (I=SEM)



**Figura 4.** Livelli sierici di aldosterone in soggetti ipertesi dopo la manipolazione osteopatica (OMT) e dopo il trattamento simulato (Sham). (I=SEM)





## NOTE BIBLIOGRAFICHE

1. Fiske. F.: Specific adjustment to control blood pressure. *JAOA* 25:435-7, Feb 26.
2. Northup, T.L.: Manipulative management of hypertension. *JAOA* 60:973-8, Aug 61.
3. Wolf, H.: *Conversazione privata*.
4. Gifford, R.W.: Hypertension 1975. *Drug Therap* 5:39-42, May 75.
5. Weinstein. M.C., and Stason, W.B.: Hypertension. A policy perspective, Harvard University Press, Cambridge, Mass" 1976.
6. Laragh. J.H.: Vasoconstriction-volume analysis in treatment of hypertension. *Hosp Pract* 9:55-65, Jun 74.
7. Laragh, J.H., et al.: The renin axis and vasoconstriction volume analysis for understanding and treating renovascular and renal hypertension. *Am J Med* 58:4-13, Jan 75.
8. Laragh, J.H., and Sealey, J .E.: Renin-sodium profiling, Why. how, and when in clinical practice. *Cardiovasc Med* 2:1053-75, Nov 77.
9. Laragh, J.H .• et al.: Renin, angiotensin and aldosterone system in pathogenesis and management of hypertensive vascular diseaseae. *Am J Med* 52:633-52, May 72.
10. Kaplan , N.M. : The prognostic implications of plasma renin in essential hypertension. *JAMA* 231:167-70, 13 Jan 75.
11. Williams. G.H.: Measurement of renin activity-when is it useful? (Editorial) *N Engl J Med* 294:1176-7, 2 May 76.
12. Mannino, J.R.: Dati non pubblicati.
13. Carey, R.M., et al.: The syndrome of essential hypertension and suppressed plasma renin activity, Normalization of blood pressure with spironolactone. *Arch Intem Med* 130:849-54, Dec 72.
14. Laragh, J.H.: Modern system for treating high blood pressure based on renin profiling and vasoconstriction-volume analysis. A primary role for beta blocking drugs such as propranolol. *Am J Med* 61:797-81, Nov 76.
15. Epstein, M.T" et al.: Effect of eating liquorice on renin-angiotensin-aldosterone axis, *Br Med J* 1:488-90, 19 Feb 77.
16. Armitage, P.: *Sequential medical trials*. Ed, 2. John Wiley and Sons, Inc., New York , 1975.
17. Owens, C,: *An endocrine interpretation of Chapman's reflexes, by the interpreter*. Ed, 2. Chattanooga Printing and Engraving Co., Chattanooga, Tenn. , 1937.
18. Frohlich, E.D,: *In Hypertension, Mechanisms, diagnosis & management*, edited by J.O, Davis, J,H. Laragh, and A. Selwyn. HP Publishing Co., New York , 1977.
19. Sealey. J.E" et al.: Potassium balance and the control of renin secretion, *J Clin Invest* 49:2119-27, 1970.
20. Genest. J" Koiw, E., and Kuchel, O" eds.: *Hypertension. Physiopathology and treatment*. McGraw-Hill Book Co" New York . 1977.
21. Hickler, R.W., Hamlin, J.T., and Wells, R.E" Jr.: Plasma norepinephrine response to tilting in essential hypertension. *Circulation* 20:422-6, Sep 59.