

# Microcirculation in the spontaneously hypertensive rat

## Citation for published version (APA):

le Noble, J. L. M. L. (1987). *Microcirculation in the spontaneously hypertensive rat*. Rijksuniversiteit Limburg.

## Document status and date:

Published: 01/01/1987

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## 10. SUMMARY

Spontaneous hypertension in rats is hemodynamically characterized by an increased peripheral resistance. However, the mechanism(s) by which the peripheral resistance is increased remain(s) unresolved. Control of vascular resistance occurs predominantly at the level of small arteries and arterioles. The aim of the present thesis was to investigate microvascular changes during the developmental phase as well as during the established phase of hypertension in a hypertensive model, the spontaneously hypertensive rat (SHR). Moreover, neurogenic and hormonal influences on the microcirculation were investigated to get more insight into the blood pressure regulation at this level of the circulation in SHR.

In the general introduction (chapter 1) current concepts on the aetiology of spontaneous hypertension are described. Although the nature of spontaneous hypertension is multifaceted, two main mechanisms can be distinguished. These concepts point towards the primary role of the kidneys or to primary vascular changes, initiating and maintaining the increased vascular resistance and thus blood pressure. Furthermore, a brief survey of the present major literature on microvascular changes in spontaneous hypertension is given. In section 1.7, the existing experimental microvascular data are synthesized into a hypothesis.

Chapter 2 describes the materials and the methods used in the experiments. Beside basic surgical techniques, different preparations for microvascular studies in anesthetized animals are described as well as a recently developed preparation which allows microcirculatory studies in conscious rats.

In chapter 3 the functional and structural vascular differences between hypertensive and normotensive control rats were studied in young rats (5-6 weeks). This age was chosen because after 5-6 weeks blood pressure starts to rise rapidly. Studies were performed on the cremaster muscle, which is a striated muscle and is morphologically considered to be a skeletal muscle, despite functional differences. Arteriolar diameters and vasodilating capacity were not different in

SHR and WKY control rats. In the SHR diminished arteriolar and capillary densities were found. This was also observed following maximal vasodilation suggesting a lower flow carrying capacity in the SHR.

In chapter 4 microvascular alterations in the rat dorsal cutaneous muscle were investigated. The study was performed in adult conscious rats. A comparison was made between arteriolar and venular diameters of spontaneously hypertensive and normotensive rats. Large arterioles in the SHR had diameters smaller than comparable vessels in the normotensive rats, while no differences were observed between precapillary arterioles in both groups. Venular diameters were equal or slightly larger in SHR as compared to normotensive control animals.

An increased sympathetic drive has been often suggested to be one of the major events leading to arteriolar constriction and chronic hypertension. In chapter 5 the effects of sympathetic stimulation and exogenously applied adrenergic agents on microvascular dynamics are reported. The study was performed on the mesenteric microcirculation. In a number of experiments, the interrelationship between macro and microcirculatory events was studied. The results indicate that exogenous application of adrenergic and other vasoconstrictors or neurogenic stimuli produce an overall increase in total peripheral resistance with microvascular responses which differ both qualitatively and quantitatively, depending on the way in which the stimulus is applied.

In chapter 6 the regional hemodynamics in conscious rats and in rats anesthetized with pentobarbital or an alpha-chloralose-urethane mixture were compared. These anesthetics were chosen based on their frequent use in microvascular studies. The regional responses were studied following systemic application of differently acting vasopressor substances, like phenylephrine, noradrenaline and angiotensin II. The depressant activity of pentobarbital was more pronounced for the striated muscle bed while alpha-chloralose-urethane primarily affected the splanchnic bed.

Several authors have suggested a vasodilatory effect of ANF, whereas others claim that ANF has no direct effect on resistance vessels. Therefore, in chapter 7 the in-vivo effects of atriopeptin II (A<sub>PII</sub>) on mesenteric microvessels were studied. Systemically applied A<sub>PII</sub> caused a blood pressure decrease, paralleled by an arteriolar

constriction within the mesentery microvascular bed. No evidence was obtained for venular dilation, suggesting that larger vessels of other vascular beds are responsible for the blood pressure decrease. Local infusion of the drug into the target organ also did not induce arteriolar or venular dilation.

In chapter 8, the effect of another atrial natriuretic factor (102-126 hANF) on macromolecular leakage within the mesentery microcirculation was studied. Following systemic application of 102-126 hANF blood pressure decreased while no leakage occurred, indicating that fluid shifts (and thus a reduced effective circulating blood volume) are probably not responsible for the blood pressure decrease of 102-126 hANF.

## SAMENVATTING

Hoewel uit vele studies blijkt dat spontane hypertensie gekenmerkt wordt door een verhoogde perifere vaatweerstand, zijn de mechanismen die hieraan ten grondslag liggen nog onbekend. De regulering van de vaatweerstand vindt voornamelijk plaats op het nivo van kleine arteriën en arteriolen.

In deze dissertatie werden de mikrovaskulaire veranderingen tijdens de ontwikkelingsfase en de stabiele fase van hypertensie bestudeerd in een diermodel, namelijk de spontaan hypertensieve rat (SHR). Bovendien werden neurogene en humorale factoren bestudeerd, waarvan bekend is dat zij de tonus van mikrovaten kunnen beïnvloeden en daarmee de bloeddruk. Deze studies werden verricht om meer inzicht te krijgen in de regulering van de weerstand en daarmee van de bloeddruk bij spontane hypertensie.

In de algemene inleiding (hoofdstuk 1) worden de huidige opvattingen over de ziekteoorzaak van spontane hypertensie beschreven. Hoewel de oorzaak van spontane hypertensie vele facetten kent, zijn er twee belangrijke mechanismen beschreven. Het eerste konsept gaat uit van de rol van de nier, terwijl het tweede konsept vooral primaire veranderingen van het vaatstelsel verantwoordelijk acht voor zowel het initiëren als in stand houden van de verhoogde perifere weerstand en dus de bloeddruk. Verder wordt in dit hoofdstuk een kort overzicht gegeven van de belangrijkste literatuur op het gebied van mikrovaskulaire veranderingen tijdens spontane hypertensie. In paragraaf 1.7 worden de experimentele gegevens verrat in een hypothese.

In hoofdstuk 2 worden de materialen en methoden die in de verschillende experimenten gebruikt zijn beschreven. Naast basale chirurgische technieken wordt vooral aandacht besteed aan verschillende mikrovaskulaire preparaten bij verdoofde dieren. Ook wordt een preparaat beschreven dat recent ontwikkeld is en het mogelijk maakt om bij wakkere dieren mikrocirkulatorische studies te verrichten.

In hoofdstuk 3 worden de funktionele en strukturele vaskulaire verschillen tussen hypertensieve ratten en normotensieve controle-ratten beschreven. De studie werd verricht bij jonge ratten (5-6

weken). Deze leeftijd werd gekozen omdat het bekend is dat vanaf deze leeftijd de bloeddruk juist dan sterk gaat stijgen. Als preparaat werd gekozen voor de cremasterspier, een dwarsgestreepte spier. Zowel de arteriolaire diameter als het dilaterend vermogen is niet verschillend in SHR en WKY. In de spontaan hypertensieve rat werd een lagere arteriolaire en kapillaire dichtheid gevonden. Dit werd ook gevonden na maximale vaatverwijding. Het spiervaatbed van de spontaan hypertensieve rat is dan blijkbaar niet in staat om een extra aantal vaten te openen om daarmee de bloedstroom door het vaatbed te verhogen. Het onderliggende mechanisme verantwoordelijk voor de uiteindelijke verhoogde weerstand in de spontaan hypertensieve rat is een lagere arteriolaire en kapillaire dichtheid.

In hoofdstuk 4 worden mikrovaskulaire veranderingen beschreven in de huidspier in de rug van de rat. De studie werd verricht bij wakkere volwassen dieren. Er werd een vergelijking gemaakt tussen arteriolaire en venulaire diameters van spontaan hypertensieve en normotensieve ratten. Grote arteriolen verantwoordelijk voor een aanzienlijk deel van de perifere weerstand bij de spontaan hypertensieve rat toonden kleinere diameters dan overeenkomstige vaten bij normotensieve ratten. De diameters van prekapillaire arteriolen verschilden niet in beide groepen, terwijl de venulaire diameters in de spontaan hypertensieve rat iets groter waren dan overeenkomstige vaten bij normotensieve controle-dieren.

Men neemt aan dat een verhoogde sympathische tonus leidt tot een arteriolaire konstriktie en daarmee chronische hypertensie. In hoofdstuk 5 worden de effecten beschreven van sympathische stimulering en exogeen toegediende adrenerge stoffen op de hemodynamiek van de microcirculatie. De studie werd uitgevoerd op het mesenterium van de rat. In een aantal experimenten werd de relatie beschreven tussen makro- en microcirculatoire veranderingen. De resultaten laten zien dat na exogene toediening van adrenerge en andere vasokonstriktors of na neurogene stimulatie de totale perifere weerstand stijgt. Mikrovaskulaire effecten verschillen ten opzichte van de makrovaskulaire effecten afhankelijk van de wijze waarop gestimuleerd wordt. De effecten verschillen zowel in kwantitatief als kwalitatief opzicht.

In hoofdstuk 6 wordt de regionale hemodynamika van wakkere die-

ren vergeleken met die in dieren verdoofd met pentobarbital of met een alpha-chloralose-urethaan mengsel. Deze anestetika werden gekozen op basis van hun frekvent gebruik voor mikrovaskulaire studies. De regionale effecten werden bestudeerd na systemische toediening van verschillend werkzame vasopressorsubstanties, zoals fenylefrine, noradrenaline en angiotensine II. Pentobarbital bleek selektief de reaktiviteit van het spierbed te verminderen, terwijl alfa-chloralose-urethaan meer de reaktiviteit van het darmbed verminderde.

Tenslotte werd de invloed bestudeerd van "atrial natriuretic factor" (ANF) op de mikrocirkulatoire hemodynamika. Litatuurgegevens zijn tegenstrijdig voor wat betreft de vasculaire effecten van ANF. Zowel een (arteriolaire) dilatatie als konstriktie worden gerapporteerd. In hoofdstuk 7 worden de in-vivo effecten beschreven van atriopeptine II (APII) op de mikrovaten van het mesenterium. Systemisch toegediend APII verlaagde de bloeddruk, gepaard gaande met een arteriolaire konstriktie. Er werden geen direkte aanwijzingen gevonden voor venulaire dilatatie. Na lokale toediening van de stof in het doelorgaan trad arteriolaire konstriktie op, zonder venulaire dilatatie.

In hoofdstuk 8 worden de effecten beschreven van 102-126 hANF op de makromoleculaire lekkage van het mesenterium bij de rat. Na systemische toediening van de stof daalt de bloeddruk, terwijl geen makromoleculaire lekkage optreedt. Dit duidt er op dat een toegenomen perifeer watertransport in het darmbed naar het interstitium (en dus een afgenomen effectief cirkulerend bloedvolume) waarschijnlijk geen bijdrage levert aan het bloeddrukverlagende effect van 102-126 hANF.