

Stimulation of renal adrenergic mechanisms as a model for the development of hypertension

Citation for published version (APA):

Kleinjans, J. C. S. (1983). *Stimulation of renal adrenergic mechanisms as a model for the development of hypertension*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Rijksuniversiteit Limburg. <https://doi.org/10.26481/dis.19831021jk>

Document status and date:

Published: 01/01/1983

DOI:

[10.26481/dis.19831021jk](https://doi.org/10.26481/dis.19831021jk)

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

Take down policy

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

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

10. SUMMARY

Essential hypertension in men has often been discussed to have a neurogenic origin. Earlier concepts concerned an increase in overall sympathetic activity to induce and maintain hypertension. However, recent developments in cardiovascular research show that specific elimination of the input of efferent sympathetic nerves to the kidney has a substantial blood pressure lowering effect in various animal hypertension models. This thesis aimed to reversely induce specific renal adrenergic hyperactivity in conscious normotensive rats in order to produce sustained hypertension. Chronically increased renal nerve discharge frequencies were simulated by means of long-term infusion of the sympathetic neurotransmitter noradrenaline (NA) into the renal artery of rats. In the General Introduction which deals with intrinsic and extrinsic features of renal control of arterial pressure, it is extensively discussed why hypertension is likely to occur during chronic activation of renal adrenergic mechanisms.

Since intrarenal infusion in unanesthetized rats has not been achieved yet, a method to gain long-term access to the renal artery had to be developed first. Cannulation of the right suprarenal artery which emerges from the right renal artery appears to provide a reliable tool for chronic intrarenal infusion of drugs in conscious rats (chapter 2).

In chapter 3, it is shown that infusion of NA into the renal artery of uninephrectomized rats for 5 consecutive days causes dose-dependent increases in arterial pressure maintained throughout the infusion period. Intrarenal NA infusion raises arterial pressure to a higher level compared with intravenous infusion of NA at that particular dose. Partly these increased pressor responses to intrarenal NA application are due to achieved higher levels of NA. Furthermore, an additional kidney-mediated pressor mechanism is triggered during intrarenal NA infusion.

Chapter 4 deals with further investigations of mechanisms which could be responsible for the relatively higher increases in plasma NA concentrations during intrarenal NA infusion. It is shown that in the initial phase of NA application, the release of endogenously produced NA is relatively more increased during intrarenal NA infusion, reflecting overall sympathetic hyperactivity, but that during the established stage of hypertension the higher plasma NA levels are due to decreased whole body clearance of NA.

In the following chapters, it has been attempted to determine the nature of the additional pressor mechanism activated by intrarenal NA infusion.

Chapter 5 evaluates the contribution of the renin-angiotensin system. Measurements of plasma renin activity as well as intraperitoneal infusion of the converting enzyme blocker captopril during chronic NA application indicate that an-

giotensin II raises arterial pressure additional to circulating NA to the same extent during intrarenal and intravenous NA infusion. Therefore, it is concluded that specific activation of the renin-angiotensin system during intrarenal NA infusion is not likely to account for the additional pressor mechanism.

Furthermore, in this chapter it is shown that angiotensin II possibly contributes to the elevated overall activity of the sympathetic nervous system during intrarenal but not during intravenous NA application by its presynaptic facilitation of NA release from sympathetic nerve endings.

The additional pressor response can also not be attributed to cascade-like elevations in total peripheral resistance reflexive to a hyperkinetic stage of hypertension. Although intrarenal NA infusion changes renal function primarily (chapter 6), expectingly leading to volume and sodium retention and to increases in cardiac output, total peripheral resistance increases immediately from the onset of hypertension induced by either intrarenal or intravenous NA infusion while cardiac output decreases slowly and secondarily to arterial pressure elevations (chapter 7). Furthermore, in chapter 8 it is shown that also plasma volume and plasma sodium concentrations are reduced during intrarenally NA-induced hypertension indicating that no volume retention by the kidney occurs. Stimulation of renal adrenergic mechanisms leads to hypertension not characterized by a body fluid volume-dependent phase.

Obviously, alternative pressure elevating systems are involved in the development of renal experimental hypertension. With regard to the augmented vascular response during intrarenal NA infusion, two mechanisms increasing arterial pressure possibly additional to each other, may be of importance:

- specific stimulation of renal afferent nerves especially in the initial phase of intrarenal NA infusion may induce a pressor effect via stimulation of either the overall activity of the sympathetic nerve system or via an unknown pressor mechanism mediated by the central nervous system;
- specific increases in plasma potassium concentrations during intrarenal NA infusion may sensitize vascular wall adrenoceptors causing a more effective pressor effect of already elevated circulating NA levels.

11. SAMENVATTING

Essentiële hypertensie is reeds eerder voorgesteld als een ziekte met een neurogene oorsprong. In voorafgaande jaren werd gedacht in termen van een toename van veeleer de algehele activiteit van het sympathisch zenuwstelsel die hypertensie zou veroorzaken en in stand houden.

Recente ontwikkelingen in het cardiovasculair onderzoek tonen echter aan dat het uitsluitend elimineren van de sympathische innervatie van de nier reeds een duidelijke verlaging van de bloeddruk veroorzaakt in diverse diersmodellen voor hypertensie. De opzet van dit proefschrift was om in wakkere normotensieve ratten de activiteit van het sympathische zenuwstelsel, specifiek in de nier, juist te doen toenemen met de bedoeling continue toename in de bloeddruk te veroorzaken.

Chronische stijgingen in de frekwentie van zenuwontladingen in de nier werden nagebootst met behulp van langdurige toediening van de sympathische neurotransmitter noradrenaline (NA) via de nierarterie van de rat. In de Algemene Inleiding die de intrinsieke en extrinsieke eigenschappen van de nier in het licht van de bloeddrukregulatie bespreekt, wordt uitgebreid aan de orde gesteld waarom het waarschijnlijk is dat de bloeddruk zal stijgen tijdens een chronische aktivatie van intrarenale adrenerge mechanismen.

Aangezien intrarenale infusie in niet-verdoofde ratten tot nu toe onmogelijk was, moest in de eerste plaats een methode ontwikkeld worden waarmee op langere termijn via de nierarterie geïnfundeerd kan worden.

Het blijkt dat in de katheterisatie van de rechter arteria suprarenalis, die zich aftakt van de rechter nierarterie, een betrouwbare manier gevonden is om chronisch stoffen toe te dienen aan de nier van wakkere ratten (hoofdstuk 2).

In hoofdstuk 3 wordt aangetoond dat infusie van NA via de nierarterie van één-nierige ratten tijdens 5 opeenvolgende dagen dosisafhankelijke stijgingen in de bloeddruk veroorzaakt, die gedurende de gehele periode van toediening in stand worden gehouden. Intrarenale infusie van NA produceert bloeddruk-nivo's die hoger zijn vergeleken met intraveneuze toediening van dezelfde dosis van NA. Deze sterkere reactie van de bloeddruk tijdens de intrarenale toediening van NA is gedeeltelijk het gevolg van het feit dat hogere plasmakonzentraties van NA bereikt worden. Bovendien wordt tijdens de intrarenale infusie van NA een mechanisme geactiveerd dat via de nier additioneel de bloeddruk verhoogt.

Verder onderzoek naar mechanismen die verantwoordelijk zouden kunnen zijn voor de sterkere stijgingen in de plasmakonzentraties van NA tijdens de intrarenale infusie van NA, wordt beschreven in hoofdstuk 4. Het blijkt dat in de initiële fase van toediening van NA het verschijnen van endogeen NA in plasma

relatief meer is toegenomen tijdens de intrarenale infusie van NA, hetgeen op een algehele aktivering van het sympathisch zenuwstelsel wijst; wanneer de bloeddruk zich op het hogere nivo gestabiliseerd heeft, wordt de grotere stijging in de plasmakoncentraties van NA echter veroorzaakt door een afname van de totale lichaamsklaring van NA.

In de daaropvolgende hoofdstukken is een poging ondernomen om de aard van het additionele bloeddrukverhogende mechanisme dat door de intrarenale infusie van NA geaktiveerd wordt, te achterhalen.

In hoofdstuk 5 wordt de bijdrage van het renine-angiotensine systeem vastgesteld. Bepalingen van de aktiviteit van renine in plasma, alsmede intraperitoneale infusie van captopril dat de vorming van angiotensine II tegengaat, geven aan dat angiotensine II in dezelfde mate bijdraagt aan de drukstijgingen tijdens de intrarenale en intraveneuze infusies van NA als toevoeging aan het effect van cirkulerend NA zelf. De konklusie ligt voor de hand dat het additionele bloeddrukverhogende mechanisme, in werking gesteld tijdens de intrarenale infusie van NA, waarschijnlijk niet synoniem is met de specifieke aktivering van het renine-angiotensine systeem.

Bovendien wordt in dit hoofdstuk aangetoond dat angiotensine II mede verantwoordelijk zou kunnen zijn voor de toegenomen algehele aktiviteit van het sympathisch zenuwstelsel tijdens de intrarenale, maar niet tijdens de intraveneuze toediening van NA in die zin dat angiotensine II via zijn presynaptische werking de afgifte van NA door de sympathische zenuwuiteinden bevordert.

Evenmin lijkt het additionele bloeddrukverhogende effect toegeschreven te kunnen worden aan kaskade-achtige stijgingen in de totale lichaamsvaatweerstand als een reflex op een hyperkinetisch stadium in de hypertensie. Hoewel de intrarenale infusie van NA primair de nierfunctie beïnvloedt (hoofdstuk 6), hetgeen volgens verwachting zou moeten leiden tot retentie van water en natrium en stijging in het hartminuutvolume, neemt de totale lichaamsvaatweerstand onmiddellijk toe, gepaard aan stijgingen in de bloeddruk en onafhankelijk van de omstandigheid dat hypertensie veroorzaakt wordt door intrarenale dan wel door intraveneuze infusie van NA. Het hartminuutvolume daalt langzaam en als reactie op de toename in de bloeddruk (hoofdstuk 7). Bovendien wordt in hoofdstuk 8 aangetoond dat het plasmavolume en de plasmakoncentratie van natrium eveneens afnemen tijdens hypertensie, geïnduceerd door de intrarenale infusie van NA, hetgeen aangeeft dat er geen retentie van water in de nier plaatsvindt. Dit impliceert dat de hypertensie die veroorzaakt wordt door de langdurige stimulatie van renale adrenerge mechanismen, niet gekarakteriseerd wordt door afhankelijkheid van de volumebalans.

Er zijn duidelijk andere bloeddrukverhogende mechanismen betrokken bij de ontwikkeling van deze renale vorm van experimentele hypertensie. Twee systemen die elkaar wellicht ondersteunen in het doen toenemen van de bloeddruk, kunnen van belang zijn met betrekking tot het relatief grotere effect op de vaatwand:

- specifieke stimulatie van afferente zenuwbanen uit de nier, met name tijdens de beginfase van de intrarenale toediening van NA, zou een bloeddrukverhogende reactie kunnen induceren, ofwel via toename van de algehele activiteit van het sympathisch zenuwstelsel ofwel via stimulatie van een onbekend systeem dat bloeddrukstijgingen veroorzaakt via het centrale zenuwstelsel;
- specifieke toename in de plasmakonzentratie van kalium tijdens de intrarenale infusie van NA zou de gevoeligheid van de in de vaatwand gelegen adrenerge receptoren kunnen vergroten, hetgeen effectievere bloeddrukstijgingen door de toch al verhoogde plasmakonzentraties van NA tot gevolg zou kunnen hebben.