

# Local renin angiotensin systems and peripheral ischemia

## Citation for published version (APA):

Nelissen-Vrancken, H. J. M. G. (1992). *Local renin angiotensin systems and peripheral ischemia*. Rijksuniversiteit Limburg.

## Document status and date:

Published: 01/01/1992

## 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.

---

## SUMMARY

Local renin angiotensin systems (RAS) exert autocrine and paracrine influences on local tissue function. Local RAS seem to be involved not only in normal physiology, but also in adaptive mechanisms in pathophysiological situations, such as hypertension and heart failure. As a consequence, inhibition of local angiotensin converting enzyme (ACE) and to a lesser extent inhibition of circulating ACE play a major role in the therapeutic effects of ACE-inhibitors.

In the present thesis the role of local RAS was investigated in normal conditions and in the pathological conditions of hypertension, myocardial infarction and skeletal muscle ischemia. In conscious spontaneously hypertensive rats and rats with myocardial infarction, regulation of regional blood flow by local RAS was investigated with non-hypotensive doses of two structurally different ACE-inhibitors, captopril and enalaprilate (chapter 3). These ACE-inhibitors cause preferential renal vasodilatation predominantly in myocardial infarction, which suggests an important role of the renal RAS in the regulation of renal resistance.

Further investigations concerning local RAS were required. Therefore, a rat hindlimb perfusion model was used, in which local RAS could be investigated without interference of the circulating RAS. The characteristics of this model are described in detail in chapter 4. In this model local ACE is active and can be inhibited by the ACE-inhibitors used (captopril, enalaprilate, lisinopril and zabciprilate; chapter 5). Local ACE can be inhibited more by captopril than by the other ACE-inhibitors used at doses which result in comparable plasma ACE inhibition.

As local RAS play a role in ischemic situations in heart and brain, these systems may also play a role in ischemia of skeletal muscle. This was investigated in spontaneously hypertensive rats, in which skeletal muscle ischemia is induced by partial occlusion of the left common iliac artery. Both acutely and chronically, severe ischemia of skeletal muscle (>60% flow reduction) results in a non-selective hyperreactivity of the vascular bed of the ischemic hindlimb to vasoconstrictor substances (angiotensin I, angiotensin II and phenylephrine). Local ACE seems not to be involved in this hyperreactivity.

The role of local RAS in the non-selective hyperreactivity in chronic ischemia of skeletal muscle was investigated in chapter 7. Chronic antihypertensive treatment of the animals with the ACE-inhibitors captopril and zabciprilate, and the calcium entry blocker felodipine has no influence on the non-selective hyperreactivity. In contrast, chronic treatment with the AT<sub>1</sub>-receptor antagonist DuP753 results in a reduction of the hyperreactivity, suggesting an involvement of local RAS and the AT<sub>1</sub>-receptor in adaptive mechanisms in the vascular bed of the ischemic hindlimb.

Structural and reactivity changes of pre-existing vessels (femoral artery) of

ischemic hindlimbs were investigated *in vitro* in chapter 8. Structural adaptation of the femoral artery to diminished blood pressure and flow in the ischemic hindlimb results in a decreased maximal (absolute) contractility of the artery. Neither structural changes of the vessel wall nor changes of endothelium-dependent relaxing responses can explain the relative hypersensitivity and hyperreactivity to vasoconstrictor substances (serotonin and phenylephrine). The role of alterations of the membrane potential of vascular smooth muscle cells was indirectly investigated by a moderate elevation of extracellular potassium concentration at rest and after precontraction with phenylephrine. Vascular smooth muscle cells of post-stenotic arteries are slightly depolarized, which can be responsible for both the relative hypersensitivity and hyperreactivity to vasoconstrictor substances of post-stenotic arteries.

The effect of chronic ischemia of skeletal muscle on neovascularization in skeletal muscle was investigated in chapter 9. Chronic ischemia of skeletal muscle results in a decrease in fiber size and an increase in capillarity, predominantly in the oxidative soleus muscle. Chronic treatment of animals subjected to skeletal muscle ischemia with moderately antihypertensive doses of the ACE-inhibitors captopril and zabciprilate results in a prevention of the neovascularization, whereas treatment with a similarly antihypertensive dose of the calcium entry blocker felodipine has no effect. A greater blood pressure reduction by felodipine and the AT<sub>1</sub>-receptor antagonist DuP753 also results in an abolishment of the neovascularization. Both the RAS and blood pressure play a role in neovascularization in skeletal muscle ischemia.

From this thesis it can be concluded that local RAS play a role in regulation of renal vascular resistance predominantly after myocardial infarction. Furthermore, ischemia of skeletal muscle results in structural adaptation of the vessel wall to diminished blood pressure and flow, non-selective hyperreactivity to vasoconstrictor substances, and neovascularization in skeletal muscle. Abolishment of the non-selective hyperreactivity by DuP753 and of the neovascularization by antihypertensive treatment suggest involvement of both local RAS and hypoperfusion in these adaptive mechanisms.

---

## SAMENVATTING

Naast een circulerend renine angiotensine systeem bestaan er ook lokale renine angiotensine systemen, die zowel een autocriene als een paracriene invloed kunnen uitoefenen op lokale weefsel functies. Deze lokale systemen lijken niet alleen van belang te zijn in fysiologische omstandigheden, maar ook bij aanpassingsprocessen in pathofysiologische situaties, zoals hypertensie en hartfalen. Ten gevolge daarvan spelen remming van het lokale angiotensine converterend enzym (ACE) en in mindere mate remming van het circulerende ACE een belangrijke rol in de therapeutische effecten van ACE-remmers.

In dit proefschrift is de rol van lokale renine angiotensine systemen bestudeerd in normale omstandigheden en bij hypertensie, hartinfarct en ischemie van het skeletspierweefsel. De regulatie van de bloedstroom in regionale vaatbedden (darmen, nier en skeletspier) door lokale renine angiotensine systemen is onderzocht in wakkere spontaan hypertensieve ratten en in ratten met een hartinfarct (hoofdstuk 3). Lage (niet bloeddrukverlagende) doseringen van twee structureel verschillende ACE-remmers, captopril en enalapriilaat, veroorzaken voornamelijk na een hartinfarct selectief renale vaatverwijding. Dit suggereert dat het renale renine angiotensine systeem een belangrijke rol speelt in de regulatie van de renale weerstand.

De resultaten in vivo vereisten een nadere bestudering van het lokale renine angiotensine systeem. Ter bestudering van het lokale systeem zonder beïnvloeding van het circulerende systeem is gebruik gemaakt van een achterpoot perfusiemodel in de rat. De karakteristieken van dit model zijn in detail beschreven in hoofdstuk 4. Het lokale ACE is functioneel actief in dit perfusiemodel en kan geremd worden door ACE-remmers (captopril, enalapriilaat, lisinopril en zabcipriilaat; hoofdstuk 5). De remming is groter voor captopril dan voor de andere onderzochte ACE-remmers, terwijl bij vergelijkbare doseringen de ACE-remmers het plasma ACE in gelijke mate remmen.

Lokale renine angiotensine systemen spelen een rol bij ischemische situaties in hart en hersenen en mogelijk ook bij ischemie van het skeletspierweefsel. Dit laatste is onderzocht in spontaan hypertensieve ratten, waarbij ischemie van het skeletspierweefsel is veroorzaakt door partiële afbinding van de arteria iliaca van de linker achterpoot. Zowel in acute (45 minuten) als in chronische (4 weken) ischemische achterpoten leidt een bloedstroomvermindering van meer dan 60% tot een niet-selectieve hyperreactiviteit van het vaatbed van de ischemische achterpoot voor vaatvernauwers (angiotensine I, angiotensin II en fenylefrine). Het lokale ACE lijkt hier geen rol bij te spelen.

De rol van het lokale renine angiotensine systeem in de niet-selectieve hyperreactiviteit is nader bestudeerd in hoofdstuk 7. Langdurige bloeddrukverlagende behandeling (4 weken) van de ischemische ratten met de ACE-remmers captopril of zabcipriilaat of met de calcium-antagonist felodipine heeft geen invloed op de

niet-selectieve hyperreactiviteit. In tegenstelling tot de behandeling met ACE-remmers en calcium-antagonist vermindert een langdurige behandeling met de  $AT_1$ -receptor-antagonist DuP753 de hyperreactiviteit. Dit suggereert een betrokkenheid van het lokale renine-angiotensine-systeem en de  $AT_1$ -receptor in de aanpassingsmechanismen in het vaatbed van de ischemische achterpoot.

Structurele en reactiviteitsveranderingen van bestaande vaten (arteria femoralis) in de ischemische achterpoot zijn in vitro bestudeerd in hoofdstuk 8. De structurele aanpassing van de arteria femoralis ten gevolge van de afgenomen bloeddruk en bloedstroom leidt tot een vermindering van de maximale (absolute) contractiekracht van de arterie. Zowel de structurele aanpassingen van de vaatwand als de veranderde responsen van endotheel-afhankelijke vaatverwijding kunnen de relatieve toename in reactiviteit en sensitiviteit voor vaatvernauwers (serotonine en fenylefrine) niet verklaren. Mogelijke veranderingen van de membraanpotentialiaal van gladde spiercellen is indirect bestudeerd met behulp van een matig verhoogde extracellulaire kaliumconcentratie voor en na vaatvernauwing met fenylefrine. De gladde spiercellen van de vaten uit de ischemische achterpoten zijn enigszins gedepolariseerd, wat de bovenstaande relatieve hyperreactiviteit en -sensitiviteit voor vaatvernauwers kan veroorzaken.

Het effect van chronische ischemie van skeletspierweefsel op nieuwvorming van vaten in skeletspier is bestudeerd in hoofdstuk 9. Chronische ischemie leidt voornamelijk in de musculus soleus tot een afname van de spiervezelgrootte en een toename van het aantal capillairen. Langdurige behandeling (4 weken) van de ischemische ratten met een matig bloeddrukverlagende dosering van de ACE-remmers captopril of zabciprilaat voorkomt een toename in aantal capillairen, terwijl een matig bloeddrukverlagende dosering van de calcium-antagonist felodipine geen effect heeft. Een grotere bloeddrukdaling ten gevolge van felodipine en de  $AT_1$ -receptor-antagonist DuP753 voorkomt eveneens de toename in capillairen in de musculus soleus van de ischemische achterpoot. Dit suggereert dat zowel het renine-angiotensine-systeem als bloeddruk een rol spelen bij nieuwvorming van vaten bij ischemie van het skeletspierweefsel.

Uit bovenstaande experimenten kan geconcludeerd worden, dat voornamelijk na een hartinfarct lokale renine-angiotensine-systemen een rol spelen in de regulatie van de renale vaatweerstand. Ischemie van het skeletspierweefsel leidt tot een structurele aanpassing van de vaatwand, niet-selectieve hyperreactiviteit voor vaatvernauwers en nieuwvorming van vaten in skeletspieren. De vermindering van de niet-selectieve hyperreactiviteit door DuP753 en de vermindering van de nieuwvorming van vaten door bloeddrukverlagende behandeling suggereert een betrokkenheid van zowel het lokale renine-angiotensine-systeem als hypoperfusie in de aanpassingsmechanismen na ischemie van het skeletspierweefsel.