

## 9347 脱水回復時の脳室内Na濃度変化が血圧調節に及ぼす影響とその生理的意義の解析

助成研究者:能勢 博(京都府立医科大学 医学部)

共同研究者:陳 勉(京都府立医科大学)

森本 武利(京都府立医科大学)

我々は、ラットの脳室内に高張性、低張性人工髄液(ACSF)を注入して髄液Na濃度([Na]csf)と平均血圧(MAP)を連続測定した結果、髄液Na濃度の生理的変動範囲内の変化( $\Delta$ [Na]csf)と動脈血圧変化( $\Delta$ MAP)の間に高い正の相関関係があることを報告した。さらに脱水ラットで同様の実験を行った結果、 $\Delta$ MAP/ $\Delta$ [Na]csf比が脱水群では2倍に増加していることを認めた。この実験事実は脱水時の[Na]csfの上昇が、血液量減少による血圧低下を防止するための重要な入力信号になっていることを示唆する。本研究では、脱水時に $\Delta$ MAP/ $\Delta$ [Na]csfが上昇するのは、末梢血圧反射のゲインが減弱した結果であることを実験仮説として、末梢圧受容器を除神経したラットについて $\Delta$ MAP/ $\Delta$ [Na]csfを測定し、神経正常群および脱水群と比較した。さらに、脱水ラットにおける[Na]csf上昇による血圧維持(上昇)が、末梢血管コンダクタンス(TVC)の調節を介するものか、心拍出量(CO)の調節によっておこるものか、を明らかにする目的で脱水ラットの末梢高圧系圧受容器を除神経したのちに脳室内に低張性ACSFを注入して脱水前の値に回復させた際のCO、MAP、TVCの変化を連続測定した。

「方法」WistarラットをPentobarbitalで麻酔し、Kriegerらの方法に従って高圧系圧受容器を除神経を行った。その後、側脳室内に自作したNa感受性微小電極を刺入固定し、高張性ACSF( $\sim 400$ mOsm)を側脳室内に $5\mu$ l/minで10分間注入した際の[Na]csf、MAPを連続測定し、 $\Delta$ MAP/ $\Delta$ [Na]csfを神経正常群と比較した。また、脱水したラットに高圧系圧受容器を除神経を施し、ドップラー血流計プローブを大動脈起始部に装着し、低張性ACSF( $\sim 200$ mOsm)を同様に注入した際の[Na]csfとMAP、CO、中心静脈圧(CVP)を同時連続測定した。TVCは $CO/(MAP-CVP)$ で算出した。

「結果」高圧系圧受容器を除神経した非脱水ラットに高張性ACSFを注入した際の $\Delta$ MAP/ $\Delta$ [Na]csfの回帰係数は10例の平均で $0.99\text{ mmHg}/(\text{meq}/\text{kgH}_2\text{O})$ ( $r=0.98, p<0.001$ )となり、神経正常群の同じく10例の平均の $0.49\text{ mmHg}/(\text{meq}/\text{kgH}_2\text{O})$ の約2倍に増加し、脱水ラットの $\Delta$ MAP/ $\Delta$ [Na]csfと一致した( $p<0.01$ )。また、脱水ラットでは脱水後の9%の血液量の減少や末梢圧受容器を除神経にもかかわらず、MAPは $86\pm 4$ ( $n=11$ )から $104\pm 6\text{ mmHg}$ ( $n=12$ )に増加した( $p<0.01$ )。このMAPの上昇は、COが脱水後には $19.2\pm 1.0$ から $15.2\pm 1.3\text{ ml}/(\text{min } 100\text{ g b.w.})/\text{mmHg}$ に低下した( $p<0.01$ )ことから、TVCの $0.24\pm 0.02$ から $0.16\pm 0.02$ ( $\text{ml}/\text{min } 100\text{ g b.w.})/\text{mmHg}$ への減少( $p<0.01$ )によって引き起こされた。側脳室内に低張液を注入すると( $n=8$ )、[Na]csfの低下に比例してMAP( $r=0.97, p<0.01$ )、COは減少し( $r=0.97, p<0.01$ )、TVCは反対に上昇した( $r=-0.91, p<0.01$ )。注入終了時には注入前値に比べ、MAPは $-16.0\pm 1.0\%$ 、COは $-8.0\pm 0.7\%$ 減少し( $p<0.01$ )、反対にTVCは $9.2\pm 1.8\%$ 増加した( $p<0.01$ )。

以上の結果から、脱水時の $\Delta$ MAP/ $\Delta$ [Na]csfの増加は血圧反射の減弱によって生ずること、また、脱水時の[Na]csfの増加は、末梢血管を収縮させ、また心拍出量の低下を防ぐことによって、低血液量に起因する血圧低下を防止するための重要な入力信号であることが明らかになった。



## 9347 脱水回復時の脳室内Na濃度変化が血圧調節に及ぼす影響とその生理的意義の解析

助成研究者: 能勢 博(京都府立医科大学 医学部)

共同研究者: 陳 勉(京都府立医科大学)

森本 武利(京都府立医科大学)

## 1. 研究目的

我々は、ラットの脳室内に高張性、低張性人工髄液 (ACSF) を注入して髄液Na濃度 ( $[Na]_{csf}$ ) と平均血圧(MAP)を連続測定した結果、髄液Na濃度の生理的変動範囲内の变化( $\Delta[Na]_{csf}$ ) と動脈血圧変化 ( $\Delta MAP$ ) の間に高い正の相関関係があることを昨年の本財団の研究報告会で発表した。さらに脱水したラットで同様の実験を行った結果、 $\Delta MAP/\Delta[Na]_{csf}$ が脱水群では2倍に亢進していることを報告した。この実験事実は $[Na]_{csf}$ の上昇が、脱水時の血液量減少による血圧低下を防止するための重要な入力信号になっていることを示唆している。一方、 $[Na]_{csf}$ による血圧調節は、末梢の圧受容器からの圧反射によってたえず修飾される。そこで本研究では、脱水時に $\Delta MAP/\Delta[Na]_{csf}$ が上昇するのは、末梢圧受容器による血圧反射のゲインが脱水時に低減した結果であることを実験仮説として、末梢圧受容器を除神経したラットについて $\Delta MAP/\Delta[Na]_{csf}$ を測定し、神経正常で比脱水群、脱水群と比較した。さらに、脱水ラットにおける $[Na]_{csf}$ 上昇による血圧維持が、末梢血管コンダクタンスの調節を介するものか、心拍出量の調節によっておこるものかを明らかにする目的で、脱水ラットの末梢圧受容器を除神経したのちに脳室内に低張性人工髄液を注入し、その際の心拍出量、動脈血圧、末梢血管コンダクタンスを連続測定した。

## 2. 研究方法

## 2.1. 複合型Na微小電極

長さ30mm、外径0.8mm、内径0.5mmのポリエチレンチューブに3M KCl Agar を充填し、比較電極として用いた。さらに、このチューブに外径0.2mm、内径0.1mmのfused silica capillary (Polymicrotechnology, Phenix, AZ) を刺入し、内部のpHをtris-bufferで7.4に調整した140mMのNaCl溶液で満たした後、その先端にBis(12-Crown-4)と塩化ビニルで作成したNa感受性膜を固定した(10)。電極電位から髄液Na濃度を計算するための回帰式は、まず実験前後において既知濃度のtris-buffer (pH=7.4) 標準液 ( $[Na]=100mM, 200mM$ )でそのsensitivity (slope)を決定した。髄液Na濃度の初期値を決定するために、あらかじめ体重の0%, 5%, 10%に相当する温熱脱水を負荷したラットについて血液と髄液Na濃度の関係 ( $r=0.94, n=23$ )を求めておき、実験前の血液Na濃度から髄液Na濃度を算出した。

## 2.2. 末梢圧受容器の除神経とその確認

頸動脈洞神経、大動脈神経の除神経はKrieger(8)の方法に従って行った。すなわち、ラットをPentobarbital (5mg/100g b.w., i.p.)により麻酔した後、左右の頸部を剥離して、外頸、内頸動脈分岐部を露出し、その部分に10% Phenolのエタノール溶液を塗布した、さらに左右の頸部交感神経を上頸神経節より

上部で切断した。除神経の達成の有無は静脈内にPhenylephrine (0.6 mg)あるいはSodium Nitroprusside (SNP, 0.8mg)を投与した後の脈拍数の変化により行った。すなわち正常群ではPhenylephrineで血圧を $44 \pm 4$  mmHg ( $n=11$ )、一過性に増加させると心拍数が $-46 \pm 7$  bpm低下し、SNPで血圧を $-38 \pm 8$  mmHg ( $n=17$ )、低下させた時に心拍数が $12 \pm 4$  bpm上昇した。しかし、除神経群では同様の血圧低下に対する心拍数の変化がそれぞれ $-7 \pm 4$  ( $n=17$ )、 $-7 \pm 3$  bpm ( $n=9$ )にと有意に反応が減弱した。

### 2.3. 除神経ラット髄液Na濃度変化と血圧変化の測定

除神経したラットの側脳室内に自作した複合型Na電極および人工髄液注入用のfused silica capillaryをその下端がNa電極先端より0.5mm上方、0.5mm外側に位置するように刺入固定した。さらに、外径3mm、内径2mmのビニールチューブに3M KCl Agarを充填して大腿皮下に固定して電気的アースとした。Na電極と比較電極の電位差は高インピーダンスアンプ (WPI, Model 230, New Haven, CT) に接続した。また、動脈圧は大腿動脈に留置した圧力トランスデューサー (Statham, P23ID, WI) に接続し、3.3秒の時定数のローパスフィルター (Sanei, Tokyo) に接続し、平均血圧を測定した。心拍数は動脈波形をタコメーターに接続し、そのアナログ出力より求めた。次に、側脳室内に高張性人工髄液を注入して[Na]csfを変化させ、その際の[Na]csfとMAPの変化を連続測定した。人工髄液はCaCl<sub>2</sub>:1.2mM, MgCl<sub>2</sub>:0.9mM, NaHCO<sub>3</sub>:20mM, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>:0.3mM: KCl, 3mMをベースにNa濃度が高張液で200mM、低張液で100mMになるようにNaClを加え、さらに95%O<sub>2</sub>、5%CO<sub>2</sub>でバブリングしてpHを7.4付近に調整した後に5  $\mu$  l/minの速度で側脳室内に注入した。すべての実験は筋弛緩剤 (0.5 mg, Pancuronium bromide, Organon, Holland) を経静脈投与後、人工呼吸 (Harvard Model 683, Southnatick, MA) で動脈血中のPCO<sub>2</sub>が30-40mmHg、PO<sub>2</sub>が90-100mmHgになるように管理して行った。データ記録は人工髄液の側脳室注入前5分間、注入時の10分間、注入後回復時の10分間について3秒間隔で行い15秒の平均値を計算機に記録した。さらに、同様な実験を神経正常ラットでも行い、除神経群と比較した。

### 2.4. 脱水ラットにおける[Na]csf変化と心拍出量、末梢血管コンダクタンス変化の連続測定

気温36°C、相対湿度20%の高温環境下にラット (200-300g) を6時間暴露し、体重の6-7%に相当する脱水を負荷した。その後、室温にてPentobarbital麻酔下で、頸動脈洞、大動脈神経を除神経した。心拍出量(CO)測定用に超音波ドップラー血流計 (Transonic T106, Ithaca, NY) を用いた。CO測定用プローブ (2SS) は胸骨を正中切開し、大動脈起始部を剥離して装着した。中心静脈圧(CVP)は大腿静脈からpolyethylene tubeを刺入し、その先端を横隔膜直下まで進入させて測定した。末梢血管コンダクタンスは $TVC=CO/(MAP-CVP)$ で算出し、一回心拍出量は $SV=CO/心拍数 (HR)$ で算出した。

### 2.5. 統計処理

各平均値の有意差の検定は特に断らない限り、繰り返し測定による一元配置分散分析法 (ANOVA) とTukeyの最小有意差検定法(Tukey's MSD)を用い、5%の危険率で帰無仮説を棄却した。回帰分析はY最小二乗法によった。

### 3. 実験結果

図1左は神経正常群 (n=10)、右は除神経群 (n=10)について上段に高張性人工髄液注入時の[Na]csf変化、下段にMAP変化をそれぞれ平均値と標準誤差幅で示す。まず、神経正常群では[Na]csfは高張液注入開始後1.0minより有意な上昇を示し、注入終了時にはbase lineから $16.4 \pm 2.5$  meq/kgH<sub>2</sub>O上昇し、以後注入前値に復帰傾向を示した。一方、MAPは注入開始後2.25 min後、[Na]csf上昇開始後1.25min後に有意に増加し、注入終了時に最高増加量の $7.7 \pm 1.3$ mmHgを示し、以後漸減した。一方、除神経群では[Na]csfは高張液注入開始後1.0min後に有意に上昇し、注入終了時にはbase lineから $20.7 \pm 2.0$ meq/kgH<sub>2</sub>O上昇し、以後注入前値に復帰傾向を示した。一方MAPは注入開始後1.5min後、[Na]csf上昇開始後0.5min後に有意に増加し、注入終了時に増加量の $16.9 \pm 2.2$ mmHgを示し、以後漸減した。[Na]csfについては除神経群でやや増加の程度が高い傾向を示したが、有意な差ではなかった。一方、MAPは正常神経群に比べ、除神経群では2-3倍の高い増加を示し、注入開始後6.0minから17.0minにかけて有意差が認められた。

図2は図1で示したデータをX、Yプロットした結果である。神経正常群は○で、除神経群は●で、それぞれ平均値と1分ごとのSEバーで示している。それぞれの回帰式は、 $\Delta \text{MAP} = 0.49 \Delta [\text{Na}] \text{csf} + 0.8$  ( $r = 0.97, p < 0.001$ ),  $\Delta \text{MAP} = 0.99 \Delta [\text{Na}] \text{csf} + 0.9$  ( $r = 0.98, p < 0.001$ ) と、神経正常群に比べ除神経群では2倍に回帰係数が増加した ( $p < 0.01$ )。

図3左は脱水ラット (n=12)と非脱水ラット (n=11)の循環パラメータの初期値を比較したものである。両群とも末梢圧受容器の圧反射の影響を除外するために頸動脈洞、大動脈弓の圧受容器の除神経がしてある。温熱脱水後、Hctは $40.7 \pm 1.0\%$ から $44.3 \pm 0.8\%$ に上昇した。これは脱水後に血液量が8.8%減少したことを意味している。また、血液Na濃度 ([Na]p)は $148 \pm 1$ から $162 \pm 1$ meq/kgH<sub>2</sub>Oに、[Na]csfは $144 \pm 1$ から $156 \pm 1$ meq/kgH<sub>2</sub>Oに上昇した。

図3右で示す様に、MAPは、脱水後の低血液量にもかかわらず、また高圧系の圧受容器を除神経しているにもかかわらず、 $86 \pm 4$ から $104 \pm 6$  mmHgに上昇した ( $p < 0.01$ )。COは $19.2 \pm 1.0$ から $15.2 \pm 1.3$  ml/min 100g b.w.に減少し、末梢血管コンダクタンス(TVC)は $0.24 \pm 0.02$ から $0.16 \pm 0.02$  (ml/min 100g b.w.)/mmHgにそれぞれ有意に ( $p < 0.01$ ) 減少した。そこで脱水時の[Na]csfの増加がこのTVCの増加を引き起こしているのではないかと、この実験仮説をたて、脱水ラットの側脳室内に低張性人工髄液を注入した時の[Na]csfとMAP、COを連続測定した。

図4には脱水ラット (n=8)の側脳室内に低張性人工髄液を注入した際の左に[Na]csf、MAP、右にTVC、COをそれぞれbase lineからの変化量で示す。注入終了時には[Na]csfは $-26.2 \pm 2.0$ meq/kgH<sub>2</sub>O低下した。MAPはCOは[Na]csfの低下に比例して減少し、低張性人工髄液注入終了時にその減少量はそれぞれ $-12.9 \pm 1.1$ mmHg、 $-1.25 \pm 0.14$  ml/(min 100g b.w.)低下した。また、TVCは[Na]csfに比例して上昇し、注入終了時に $0.019 \pm 0.004$  (ml/min 100g b.w.)/mmHg増加した。

図5に低張性人工髄液注入中の $\Delta [\text{Na}] \text{csf}$  (meq/kgH<sub>2</sub>O)に対する、それぞれの循環パラメータ変化を注入前の値からの%変化量との関係を示す、上から $\Delta \text{MAP}(\%) = 0.59 \Delta [\text{Na}] \text{csf} + 0.68$  ( $r = 0.97, p < 0.001$ )、 $\Delta \text{CO}(\%) = 0.28 \Delta [\text{Na}] \text{csf} - 0.22$  ( $r = 0.97, p < 0.001$ )、 $\Delta \text{TVC}(\%) = -0.40 \Delta [\text{Na}] \text{csf} - 1.95$  ( $r = -0.91, p < 0.001$ )であった。それぞれの回帰係数から求めた低張性人工髄液注入時の血圧低下におけるCO、TVCの寄与度はそれ

ぞれ41%、59%であった。

#### 4 考察

上で示すように非脱水でかつ除神経を施した群の $\Delta\text{MAP}/\Delta[\text{Na}]_{\text{csf}}$ が神経正常群の2倍に増加した。またこの $\Delta\text{MAP}/\Delta[\text{Na}]_{\text{csf}}$ が昨年脱水ラットで報告した値と一致したことから、脱水時には何らかの原因で血圧反射のgainが減弱し、その結果として一定の $[\text{Na}]_{\text{csf}}$ 変化に対する血圧変化が増強したと考えられる。また脱水時の $[\text{Na}]_{\text{csf}}$ によるMAP調節にはCO、TVCの両方が関与していることが明らかになった。

##### 4.1. $[\text{Na}]_{\text{csf}}$ の生理的変動範囲

従来、 $[\text{Na}]_{\text{csf}}$ と血圧調節との関係は、高血圧の発症メカニズムの面から研究がなされてきた(1, 4, 7)。しかし、これらの研究に用いられた高張性人工髄液を投与した際の $[\text{Na}]_{\text{csf}}$ の変化量を我々の手法で測定してみると、約40mMの上昇となり、これらの実験のほとんどが、薬理的な範囲での研究と考えられる。

さて、 $[\text{Na}]_{\text{csf}}$ の生理的変動範囲についてであるが、意識下でラットの血液中に高張性食塩水を注入すると、ラットは約5分間の潜時で飲水を開始し、 $[\text{Na}]_{\text{csf}}$ が増加し始める以前に、高張液投与によって上昇した血液Na濃度を注入前の値に復帰させるのに必要な水を摂取した(5)。つまり、日常生活で、水が自由に摂取出来る状態では、 $[\text{Na}]_{\text{csf}}$ が増加することはほとんどないと考えられる。しかしながら、暑熱環境下での脱水が長時間（数時間）に及ぶと $[\text{Na}]_{\text{csf}}$ も血液Na濃度と同等なレベルにまで増加する。実際、ラットを36°Cの高温環境下に6-8時間放置すると体重の約10%が減少し、この際、 $[\text{Na}]_{\text{csf}}$ は約10mM上昇した(10)。また脱水後ラットに水分を摂取させると摂取開始後30分で $[\text{Na}]_{\text{csf}}$ はその増加量の60%を回復した。このように、 $[\text{Na}]_{\text{csf}}$ の生理的変動範囲は最大で10mM程度と考えられる。我々はこの $[\text{Na}]_{\text{csf}}$ の変動範囲でMAPとの間に高い正の相関を認めた。

##### 4.2. $[\text{Na}]_{\text{csf}}$ 変化の受容部位とその生理的役割

$[\text{Na}]_{\text{csf}}$ の受容部位に関して、Verney(14)による中枢性浸透圧受容器の報告以来、Anderssonら(2)の研究によって第三脳室前壁腹壁(AV3V)、脳弓下器官(SFO)が浸透圧受容部位として飲水をはじめとする体液調節に重要な役割を果たしていることが明らかにされてきた(6)。しかし、最近のThrasherら(13)の実験ではこの部位の浸透圧受容器は主として血液中の浸透圧(Na濃度)変化を感知しており、 $[\text{Na}]_{\text{csf}}$ が変化する前に血液Na濃度の変化を口渴中枢や視索上核、室傍核のADH分泌細胞に伝達し、迅速な体液調節系のフィードバック機構を作動させるとし、それを支持する報告も多い。さらに、Lengら(9)は視索上核のADH分泌細胞に直接高張液を投与してその細胞膜電位の測定結果から、AV3Vからの入力を断ち切った状態では細胞外液の生理的な上昇程度では活動電位の変化は観察されないことを報告している。以上のことから、脳室内の浸透圧受容器の生理的意義については、脳室外の浸透圧受容器の補足的な機能としての見方が有力である。しかし、これらは飲水行動やADH分泌調節を引き起こすための浸透圧受容機構としての所見である。

一方、血圧調節に関与する浸透圧受容器の所在について探索した研究はそれほど多くない。Ferrarioらのグループは側脳室内に高張液を注入すると、血中のADH分泌は注入後5分以内におこったが、血圧上昇および血中カテコラミンの上昇のピークは注入後10分後であったことから、血圧調節に関与する脳室内

浸透圧受容器は、側脳室や第三脳室からより遠い位置に存在することを示唆した(7)。さらに、かれらは大槽内に高張性食塩水を投与すると一分以内に急激に血圧が上昇するが、有意なADH分泌の上昇は観察されないことを報告している(1)。以上の結果は大槽近傍に血圧調節に関与する浸透圧受容器が存在することを示唆している。しかし、今回の実験結果は高張液注入後わずか1-2分で血圧の上昇が観察されており、今後髄液の流速も含め検討の余地がある。

#### 4.3. 血圧調節のための遠心路

本研究では人工髄液注入開始時および注入終了後に[Na]csfが変化して、その後わずか1-2分後に血圧変化が観察された。また、血圧の変化には末梢血管コンダクタンスのみならず、それと同期して心拍出量も変化することが明らかになった。以上の結果は、[Na]csfの変化時の血圧調節は、液性よりむしろ交感神経系によっておこなわれている可能性が高いことを示唆している。Bunagら(4)はADHのV1-antagonistで前処置したラットの側脳室内に高張液を注入したところ、注入後5分以内の血圧上昇が有意に抑制されたことから、[Na]csf増加に伴う血圧上昇にはADHが関与していることを示唆している。しかし、我々の昨年の研究によれば、非脱水ラットの側脳室内に低張性人工髄液を注入すると、一定の[Na]csfの低下量に対し高張液の場合と全く同様の潜時で、かつ同程度に動脈血圧が低下した。非脱水ラットの血中ADHレベルは既に低レベルであることが予想されるので、[Na]csfの低下によって血中ADHが血圧に影響する程度にまでさらに低下したとは考えにくい。

#### 4.4. 末梢血圧反射と[Na]csfによる血圧調節

脱水ラットでは一定の[Na]csfの低下に対する血圧低下の程度 ( $\Delta\text{MAP}/\Delta[\text{Na}]_{\text{csf}}$ )が増加していることを昨年報告した。本研究では、脱水時に $\Delta\text{MAP}/\Delta[\text{Na}]_{\text{csf}}$ が上昇するのは、脱水時には末梢圧受容器による血圧反射のゲインが減退した結果であることを実験仮説として、高圧系の圧受容器を切断して $\Delta\text{MAP}/\Delta[\text{Na}]_{\text{csf}}$ を求めた結果、脱水時と同程度にまで増加した。このことは、脱水時には何等かの原因で血圧反射のゲインが減弱し、その結果、 $\Delta\text{MAP}/\Delta[\text{Na}]_{\text{csf}}$ が増加したと考えられる。Bishopら(4)はADHの血中濃度の増加が延髄の最後野を経て血管運動中枢に働き、血圧反射のゲインを低下させることを示唆している。しかし、脱水時にはADHのみならず、血中のAngiotensin IIも増加し、それは反対に交感神経系を活性化することで血圧反射を増強させるかもしれない。これらの血圧反射に対する液性因子の影響は今後の課題である。

### 5. 今後の課題

考察で述べたように、[Na]csfの増加は長期間の脱水に特異的な現象であり、この[Na]csfの上昇は血圧調節（容量調節系）と深く関連しており、従来考えられているAV3Vを中心とした浸透圧受容機構とは、異なった脳室内浸透圧受容機構を考える必要がある。すなわち、浸透圧受容機構には、脱水の程度に応じて作動する階層構造を考慮しなければならない。この浸透圧受容体の存在部位、容量系調節との協同性、またすでに報告している様に、これら浸透圧受容器が脱水回復時にどのように水分、塩分摂取へ関わっているか(10-12, 14)、を解決していきたい。

6. 参考文献

- 1) Abe, I., D.B. Averill, and C.M. Ferrario. Activation of renal sympathetic outflow by intracisternal hypertonic NaCl in dogs. Am. J. Physiol. 256 (Heart Circ. Physiol. 25): H411-H416, 1989.
- 2) Andersson, B. Regulation of water intake. Physiol. Rev. 58: 582-603, 1978.
- 3) Bishop, V.S., R.E. Shade, and J.R. Haywood. Hormonal Modulation of Baroreceptor Reflexes. In: Baroreceptor Reflexes, ed. by Persson, P.B., and H.R. Kirchheim, Springer-Verlag, Heidelberg, pp226-236, 1991.
- 4) Bunag, R.D., and E. Miyajima, Sympathetic hyperactivity elevates blood pressure during acute cerebroventricular infusions of hypertonic salt in rats. Journal of Cardiovascular Pharmacology, 6: 844-851, 1984.
- 5) Doi, Y., H. Nose, and T. Morimoto. Changes in Na concentration in cerebrospinal fluid during acute hypernatremia and their effect of drinking in juvenile rats. Physiol. Behav., 52: 499-504, 1992.
- 6) Fitzsimons, J.T. The Physiology of Thirst and Sodium Appetite. Cambridge. UK: Cambridge Univ. Press, 1979.
- 7) Kawano, Y., and C.M. Ferrario, Neurohormonal characteristics of cardiovascular response due to intraventricular hypertonic NaCl. Am. J. Physiol. 247 (Heart Circ. Physiol. 16): H422-H428, 1984.
- 8) Krieger, E.M. Neurogenic hypertension in the rat. Circ. Res. 15: 511-521, 1964.
- 9) Leng, G., R.E.J. Dyball, and J.A. Russell, Neurophysiology of body fluid homeostasis. Comparative Biochemistry and Physiology, 90A, 781-788, 1988.
- 10) Nose, H., Y. Doi, S. Usui, T. Kubota, M. Fujimoto, and T. Morimoto. Continuous measurement of Na concentration in CSF during gastric water infusion in dehydrated rats. J. Appl. Physiol. 73: 1419-1424, 1992.
- 11) Nose, H., G.W. Mack, X. Shi, and E.R. Nadel. Role of osmolality and plasma volume during rehydration in humans. J. Appl. Physiol. 65: 325-331, 1988.
- 12) Nose, H., E. Sugimoto, T. Okuno, and T. Morimoto. Change in blood volume and plasma sodium concentration after water intake in rats. Am. J. Physiol., 253: (Regulatory Integrative Comp. Physiol.22): R15-R19, 1987.
- 13) Thrasher, T.N., C.J. Brown, L.C. Keil, and D.J. Ramsay. Thirst and vasopressin release in the dog: an osmoreceptor or sodium receptor mechanism? Am. J. Physiol. 238 (Regulatory Integrative Comp. Physiol. 7): R333-R339, 1980.
- 14) Verney, E.B. The antidiuretic hormone and the factors which determine its release. Proceedings of the Royal Society, 135B, 25-106, 1947.
- 15) Yawata, T., T. Okuno, H. Nose, and T. Morimoto. Change in salt appetite due to rehydration level in rats. Physiol. Behav. 40: 363-368, 1987.



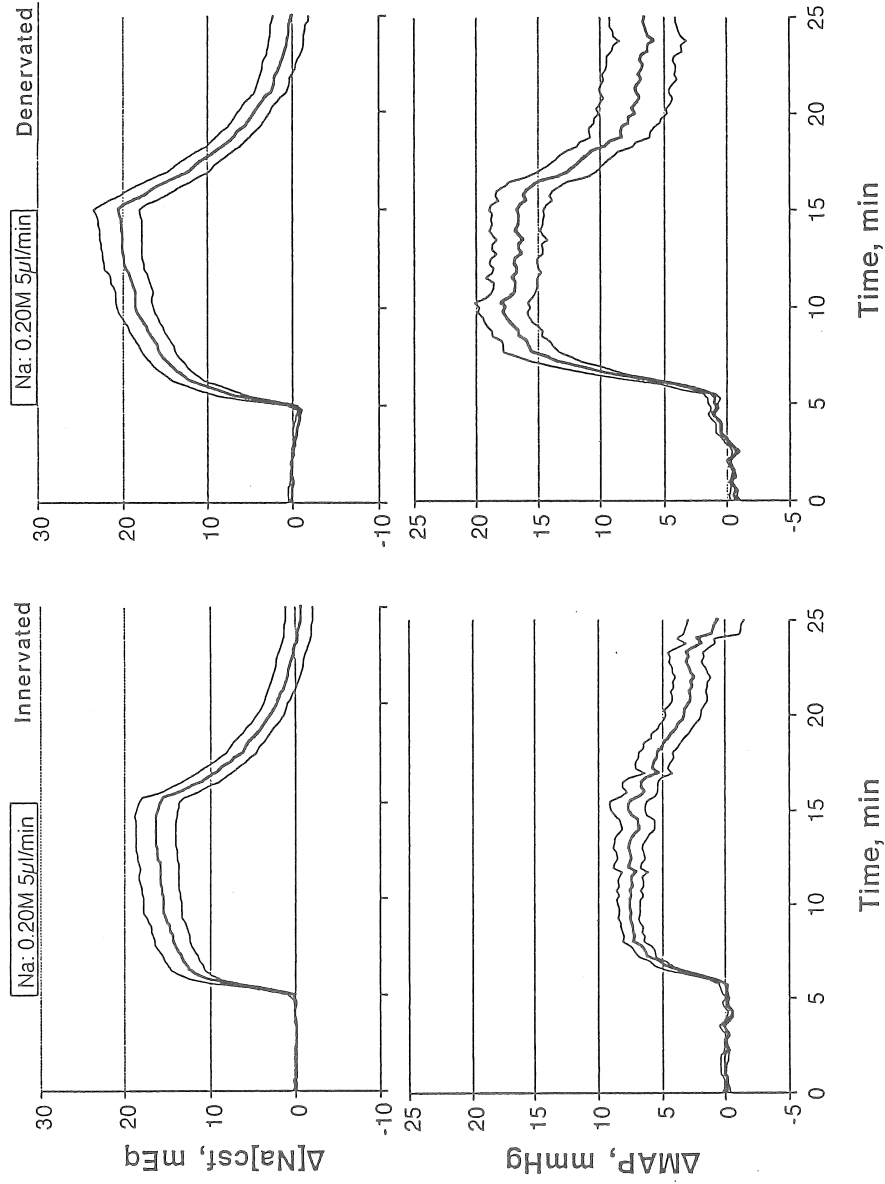


Figure 1: Changes in  $[Na]_{csf}$  ( $\Delta[Na]_{csf}$ ) and mean arterial pressure ( $\Delta MAP$ ) during hypertonic CSF infusion into the lateral ventricle in innervated (left) and sinoaortic denervated rats. Mean and SE for 10 rats are presented in each group.

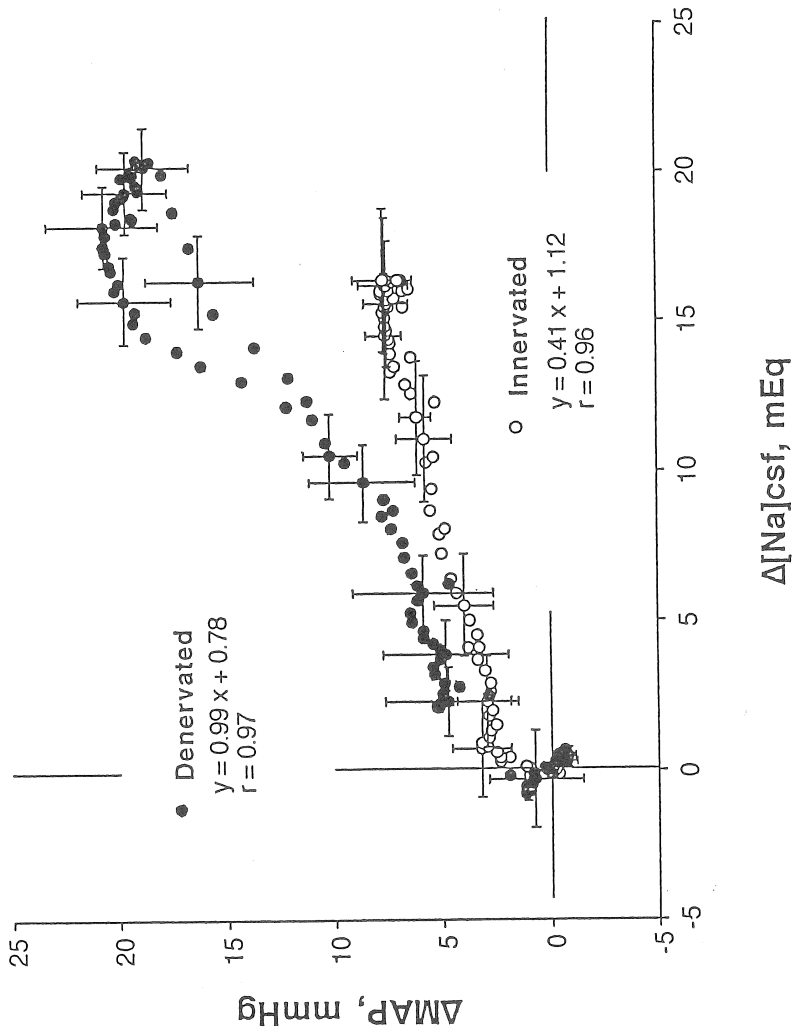


Figure 2:  
Representation of data in Figure 1. SE bars are presented at 2 min intervals.

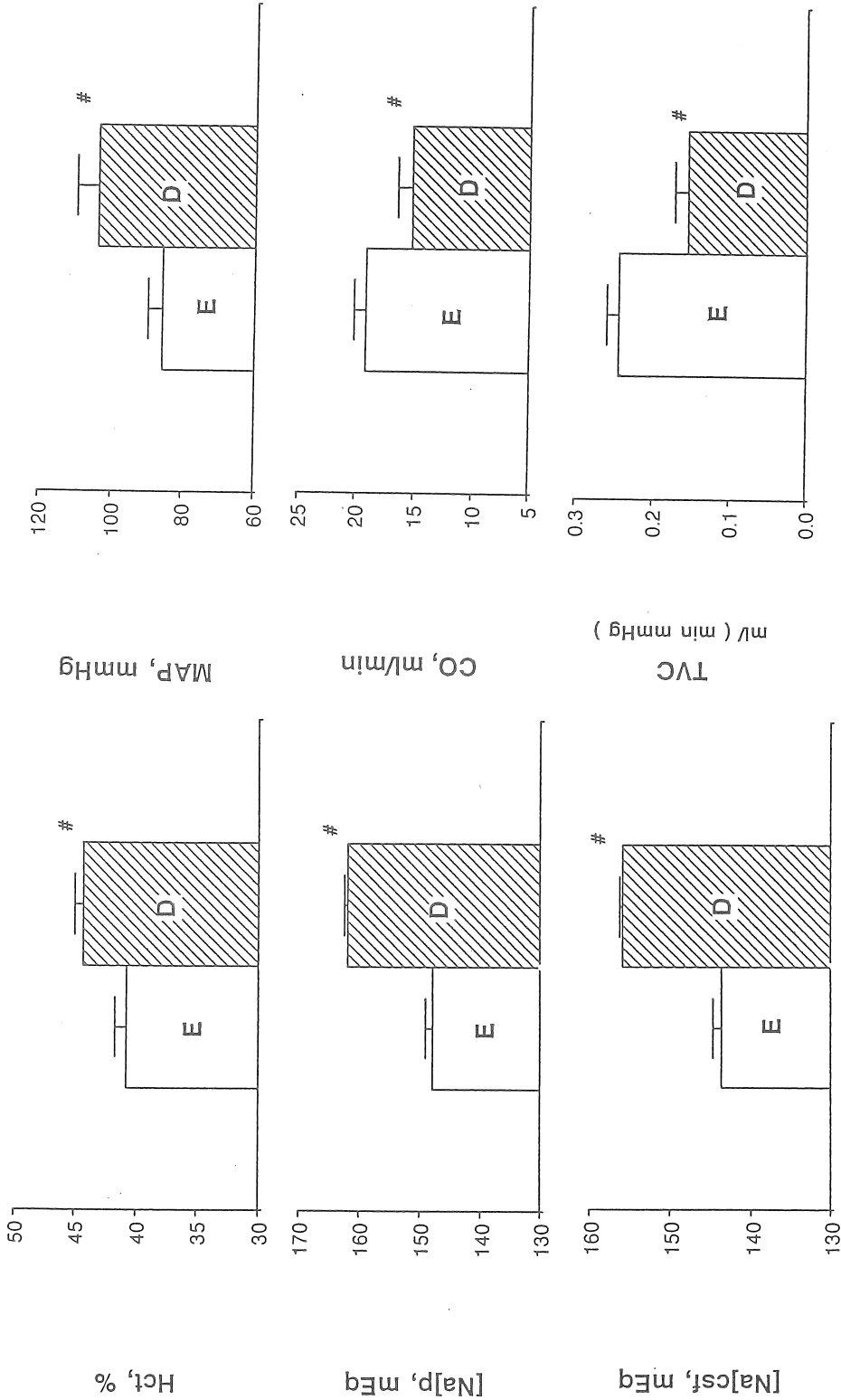


Figure 3: Hct (hematocrit), Na concentration in plasma ([Na]p) and CSF ([Na]csf), mean arterial pressure (MAP), cardiac output (CO), and total vascular conductance (TVC) in euhydrated (E, n=11) and dehydrated rats (D=12). CO and TVC are presented as values per 100 g body wt. Sinoaortic denervation were performed in all rats to avoid any influence of baroreflexes.

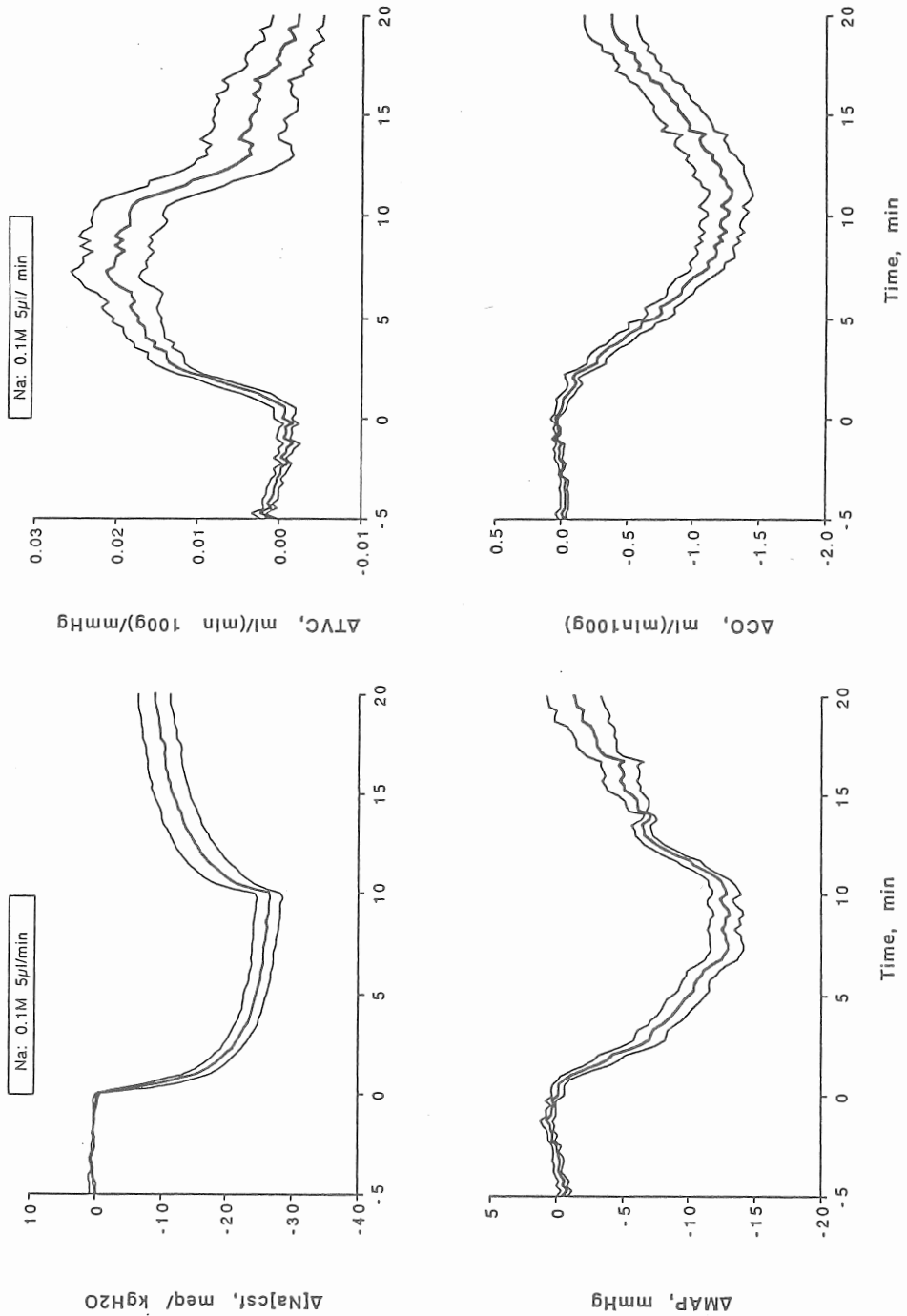
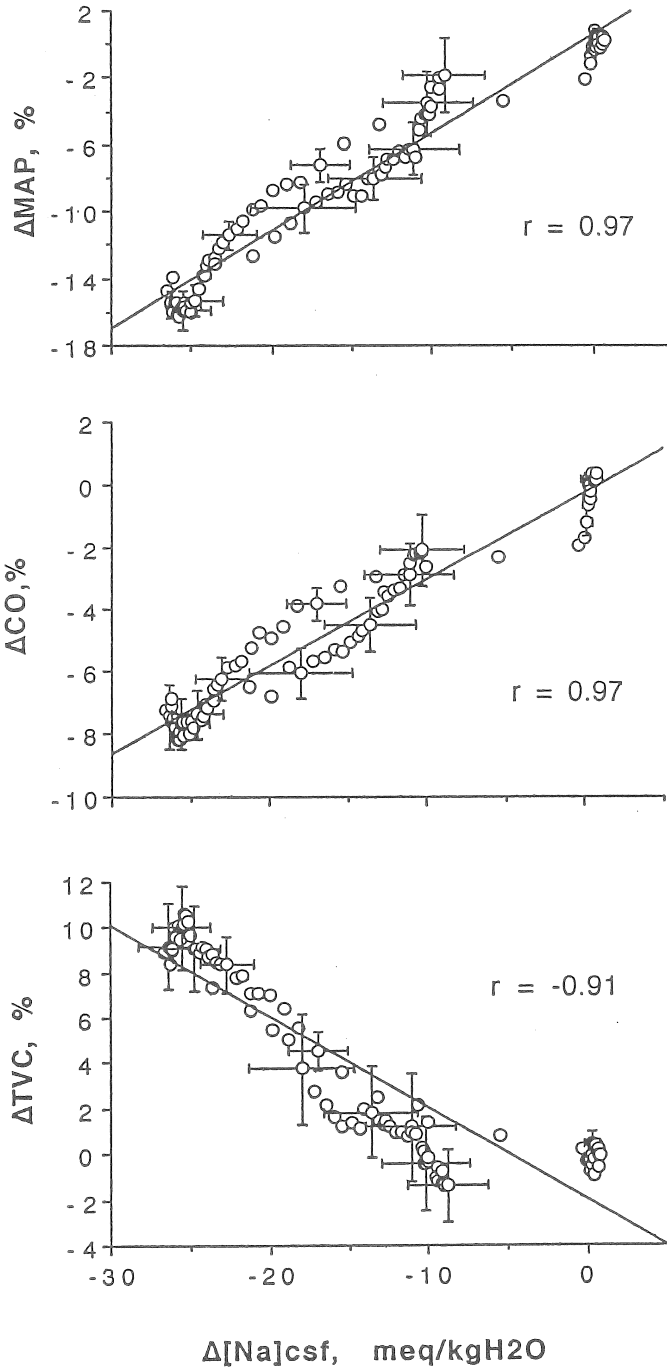


Figure 4: Changes in  $[\text{Na}]_{\text{csf}}$  ( $\Delta[\text{Na}]_{\text{csf}}$ ), MAP ( $\Delta\text{MAP}$ ), TVC ( $\Delta\text{TVC}$ ), and CO ( $\Delta\text{CO}$ ) during infusion of hypotonic CSF ( $[\text{Na}] = 100\text{mM}$ ) into the lateral ventricle. Means and SE for 8 rats are presented.



**Figure 5:**  
Representation of data in Figure 4. Changes in cardiovascular parameters ( $\Delta\text{MAP}$ ,  $\Delta\text{CO}$ , and  $\Delta\text{TVC}$ ) are presented % changes from the pre-infusion levels. SE bars are presented at 2 min intervals.

## THE ROLE OF INCREASE IN Na CONCENTRATION IN CSF IN ARTERIAL PRESSURE REGULATION IN DEHYDRATED RATS: INTERACTION WITH ARTERIAL BAROREFLEXES.

Hiroshi Nose, Mien Chen, and Taketoshi Morimoto

Dept. of Physiol., Kyoto Pref. Univ. of Med., Kyoto 602, Japan

### Summary

To analyze the mechanism of the greater decrease in mean arterial pressure (MAP) at a given decrease in  $[Na]_{csf}$  ( $\Delta MAP/\Delta [Na]_{csf}$ ) in dehydrated rats, we measured  $[Na]_{csf}$  with a Na sensitive microelectrode in the lateral ventricle (LV) and MAP during infusion (INF) of hypertonic arterial cerebrospinal fluid (ACSF) (~400 mOsm) into the LV of rats with and without sino-aortic denervation (SAD).  $[Na]_{csf}$  in both groups increased significantly ~1 min after the start of INF and attained the maximal increases of  $16.4 \pm 2.4$  meq/kg  $H_2O$  in innervated rats and  $20.5 \pm 1.3$  meq/kg  $H_2O$  in SAD rats ( $n=10$ ) at the end of INF. There was no significant difference in  $\Delta [Na]_{csf}$  between the two groups throughout the experiment. On the other hand, MAP in SAD rats increased to a significantly higher level than in innervated rats from 6.0 to 17.0 min after the start of INF ( $p < 0.05$ ) and the increase at the end of INF was  $19.0 \pm 2.3$  mmHg and  $7.7 \pm 1.4$  mmHg in the SAD and innervated rats, respectively ( $p < 0.01$ ). Changes in MAP in both groups were highly correlated with  $\Delta [Na]_{csf}$  throughout the experiment, but the slope was steeper by two-folds in SAD rats ( $\Delta MAP = 0.99 \Delta [Na]_{csf} + 0.78$ ,  $r = 0.97$ ,  $p < 0.001$ ) than that in innervated rats ( $\Delta MAP = 0.49 \Delta [Na]_{csf} + 0.80$ ,  $r = 0.97$ ,  $p < 0.001$ ) and was identical to that in dehydrated rats ( $\Delta MAP = 1.03 \Delta [Na]_{csf} + 0.25$ ,  $r = 0.96$ ,  $p < 0.001$ ).

To clarify the mechanism of the decrease in MAP during hypotonic INF into the LV of dehydrated rats,  $[Na]_{csf}$ , MAP, CVP (mmHg), and cardiac output (CO, ml/min 100g) were measured in dehydrated rats when  $[Na]_{csf}$  was gradually reduced to the pre-dehydrated level. Total vascular conductance (TVC, (ml/min 100g)/mmHg) was calculated as  $TVC = CO / (MAP - CVP)$ . MAP and CO decreased and TVC increased as  $[Na]_{csf}$  decreased with high correlations ( $r^2 = 0.82 - 0.94$ ,  $p < 0.001$ ).

Thus, the decrease in MAP at a given decrease in  $[Na]_{csf}$  was greater in dehydrated state which might be caused by the reduced gain of arterial baroreflexes. The increase in  $[Na]_{csf}$  is important to maintain arterial pressure by causing systemic vasoconstriction and preventing the decrease in CO during dehydration.