

ダール食塩感受性高血圧発症ラットの飲水 ー昇圧反射ゲインと不整脈発症の相関関係

安部 力

岐阜大学大学院医学系研究科神経統御学講座生理学分野

概要 姿勢変換、運動、睡眠・休息、食事などの日常動作に関連して動脈血圧が変動することが知られている。日常動作の中でも飲水は、圧受容器反射のゲインが低下すると昇圧応答が大きくなることが、ヒトや動物で報告されている。この昇圧応答は血漿量の増加を伴わず、自律神経節遮断薬や $\alpha 1$ 受容体遮断薬により消失することから、交感神経を介する応答であることがわかっている。しかしながら、求心路はいまだ不明である。そこで、意識下の圧受容器破壊ラットを用いて、飲水ー昇圧反射の求心路を調べることにした。さらに、予備実験において、飲水中の平均動脈血圧が約 200 mmHg を超えると、徐脈性不整脈が発症した。飲水ー昇圧応答のゲインが変化しないと仮定すると、ベースの動脈血圧が飲水中の徐脈性不整脈発症に関与していることが考えられる。この仮説を確かめるために、圧受容器を破壊したダール食塩感受性高血圧発症ラットの不整脈発症と、そのメカニズムについて調べることにした。

求心路を調べる実験では、1) 口腔内のリドカイン塗布、2) 舌咽神経および上喉頭神経求心路の切断、3) 食道外膜のフェノール塗布で飲水ー昇圧応答は抑制されなかった。これらの結果から、口腔内、咽頭、食道への水そのものの刺激は、飲水ー昇圧応答に関与していないことがわかった。しかし、口腔内カテーテルを介して水を投与すると、投与速度が速いほど有意に昇圧応答が大きくなった。このことから、飲水中に生じる筋収縮の頻度に応じて昇圧応答が変化することが示唆された。さらに、静脈内に塩化ガドリニウムを投与すると、昇圧応答は有意に低下した。また、飲水に関与する筋支配の舌下神経を電気刺激すると昇圧応答が起こり、この応答は塩化ガドリニウムにより有意に低下し、末梢側切断により完全に消失した。これらの結果から、飲水ー昇圧応答では、飲水に関与する筋肉の機械受容器を介した入力に関与していることが示唆された。

圧受容器を破壊したダール食塩感受性高血圧発症ラットを用いた実験では、すべてのラットに飲水中の徐脈性不整脈発症が見られた。この徐脈性不整脈は迷走神経活動亢進による洞結節の抑制によるものであり、アトロピン投与で完全に消失した。ダール食塩感受性高血圧発症ラットの昇圧応答は、ダール食塩抵抗性ラットに比べ有意に低下していた(44 ± 3 mmHg vs 71 ± 3 mmHg)。しかしながら、ダール食塩感受性高血圧発症ラットのベースの動脈血圧はダール食塩抵抗性ラットに比べ有意に高かったことから(158 ± 6 mmHg vs 105 ± 4 mmHg)、ダール食塩感受性高血圧発症ラットでは、飲水ー昇圧応答のゲインよりもベースラインの動脈血圧が、徐脈性不整脈の発症に重要であることが示唆された。

1. 研究目的

姿勢変換、運動、睡眠・休息、食事などの日常動作に関連して動脈血圧が変動することが知られている。日常動作の中でも飲水は、腸からの吸収により循環血漿量が増加し、動脈血圧が上昇することがよく知られている。しかしながら、ヒトや動物では、循環血漿量を増加させることなく

昇圧応答を示す例が報告されている¹⁻³⁾。Jordanらによると、圧受容器反射が機能しない多系統萎縮症や純粋自律神経失調症の患者では、480 mL の飲水によって収縮期血圧が有意に上昇した(多系統萎縮症: $+33 \pm 5$ mmHg, 純粋自律神経失調症: $+37 \pm 7$ mmHg)¹⁾。また、若年者では有意な上昇が見られなかったことに対し、高齢者では収

縮期血圧が 11 ± 2 mmHg 有意に上昇した¹⁾。これらの結果から、圧受容器反射の調節力の低下により飲水による昇圧応答が大きくなることが示唆された。ラットでは、飲水開始とともに昇圧応答が生じ、飲水終了とともに上昇した動脈血圧はベースラインへと速やかに戻ることが報告されている³⁾。飲水による昇圧応答は、自律神経節遮断薬や $\alpha 1$ 受容体遮断薬により消失することから、遠心路は交感神経であることがわかっている^{1, 3)}。しかしながら、求心路に関してはいまだ不明である。

さらに、我々の予備実験では、圧受容器破壊(SAD)ラットの飲水時の平均動脈血圧が約 200 mmHg を超えると、頻繁に徐脈性不整脈を生じる現象が見られた。一方、飲水中の平均動脈血圧が 200 mmHg を超えない場合は徐脈性不整脈の発症率が低下する。このことから、1) ベースラインの動脈血圧が高い、あるいは 2) 飲水-昇圧応答のゲインが大きい場合には、飲水中の動脈血圧が閾値を超える可能性が高くなり、徐脈性不整脈を発症することが考えられる。

ベースラインの動脈血圧が上昇し、圧受容器反射のゲインが低下している高齢者にとって、飲水に伴う昇圧応答は、心疾患および脳血管障害の重大なリスクになる可能性があるにも関わらず、ほとんど研究がなされていない。さらに、飲水による昇圧応答がトリガーとなって不整脈を発症するリスクも考えられる。そこで、今回我々は、飲水-昇圧応答と不整脈発症のメカニズムを解明するために、以下の2つの実験を行った。飲水-昇圧応答の求心路の同定には、SAD ラットを用いて、飲水中の水刺激による口腔、咽頭、食道から中枢への入力を遮断したときの飲水-昇圧応答を比較した。さらに、飲水中の筋収縮による機械受容器からの入力を遮断した時の飲水-昇圧応答を調べた。不整脈発症のメカニズム解明には、ダール食塩感受性高血圧発症ラットを用いて、動脈血圧のベースライン、飲水-昇圧反射のゲイン、不整脈発生の相関関係を調べた。

2. 研究方法

今回の実験は岐阜大学実験動物指針に則り実験を行った。今回の実験では、8 週齢のオスの Sprague-Dawley ラット(n=82)、ダール食塩感受性高血圧発症ラット(n=6)、ダール食塩抵抗性ラット(n=6)を用いた。

手術方法

実験の 10 日前に、ペントバルビタール麻酔下(50 mg/kg)で手術を行った。頸部正中切開後、大動脈神経および頸動脈洞の切除を行った。大腿静脈から下大静脈へポリエチレンカテーテルを挿入した。手術 2 日後、フェニレフリンの静脈内投与に対する昇圧応答と心拍数の変化から、SAD 手術の成否を確かめた。

自由行動下で飲水中の動脈血圧を測定する場合は、SAD 手術とともにテレメトリー式圧トランスミッターを腹部大動脈に挿入した。一方、口腔内カテーテルを介して飲水中の動脈血圧を測定する場合、実験 2 日前に、大腿動脈から腹部大動脈へポリエチレンカテーテルを挿入した。また、水投与用の口腔内カテーテルを留置した。さらに、腎交感神経活動を測定するために、腎交感神経に電極を装着した。装着後、電極と神経をシリコンで封入した。また、必要に応じて、SAD 手術とともに、咽頭部からの入力遮断: 舌咽神経および上喉頭神経求心路の切断、食道からの入力遮断: 食道周囲のフェノール塗布、胃への直接水投与: 胃へのカテーテル挿入、を行った。カテーテルおよび電極はラットの頸背側部から外に出し、スプリングでカバーしたあと、カテーテルや電極がもつれない特殊なケージで飼育した。心電図測定が必要な場合は、ラットの右肩、左肩、左腹部に電極を装着した。舌下神経電気刺激が必要な場合は、ラットの両側舌下神経に電極を装着し、電極と神経をシリコンで封入した。その際、抹梢側切断用に糸を装着した。SAD 手術後 3 日間、抗生物質と鎮痛薬を投与した。また、ラットの C 線維を脱感作させるために、出産 2 日目と 4 日目にカプサイシン(50 mg/kg)を皮下投与した。その後、8 週齢まで飼育し、上記と同様の手術を施した。

測定方法

動脈血圧測定用に、テレメトリー式圧トランスミッターからの受信ボード、もしくは動脈血圧測定用カテーテルと接続する圧トランスデューサーを特殊ケージに装着した。受信ボードもしくは圧トランスデューサー、腎交感神経活動記録用電極、心電図記録用電極からの信号をアンプで増幅し、AD コンバータに出力した後パーソナルコンピュータで記録した。さらに、パーソナルコンピュータ上でラットの動画を同期した。48 時間の記録後、60 秒以上飲水している時のデータを抽出し解析に用いた。

飲水一圧応答のメカニズム解明

飲水一昇圧応答のメカニズム解明のために、以下の実験を行った。

- 1) 給水ボトルの位置、飲水溶液、餌の質を変えた場合 (n=12) : 給水ボトルは床から 5 cm または 15 cm に設置した。飲水溶液は、水、0.9% NaCl、5% グルコース溶液を用意した。餌は、固形状と粉末状の餌を用意した。飲水時および摂食時の動脈血圧を測定した。
- 2) 飲水速度を変えた場合 (n=6) : 口腔内カテーテルにシリンジポンプを接続した。飲水速度は、0.2、0.5、1.0、1.5 mL/min の速度に設定した。飲水時の動脈血圧および腎交感神経活動を測定した。
- 3) 遠心路の同定 (n=6) : プラゾシン (1 mg/kg) を静脈内投与し、自発飲水時の飲水速度と同じ 1.3 mL/min で水を投与した時の動脈血圧および腎交感神経活動を測定した。
- 4) 求心路の同定 (n=42) : 口腔内リドカイン塗布、咽頭部からの入力遮断、食道部からの入力遮断、C 線維を脱感作したラットを用いて実験を行った。口腔内カテーテルを介して水を 1.3 mL/min の速度で投与し、飲水時の動脈血圧を測定した。さらに、胃カテーテルを介して、同速度で水を投与した時の動脈血圧も測定した。
- 5) 機械受容器の関与 (n=5) : 塩化ガドリニウム (20 mg/kg) を静脈内投与した後、口腔内カテーテルを介して水を 1.3 mL/min の速度で投与した時の動脈血圧を測定した。
- 6) 舌下神経電気刺激 (n=5) : 両側の舌下神経を 2 V、3 Hz のサイン波で電気刺激した時の昇圧応答を調べた。その後、塩化ガドリニウム (20 mg/kg) を静脈内投与した後の電気刺激に対する昇圧応答を調べた。さらに、舌下神経の末梢側を切断した後、電気刺激に対する昇圧応答を調べた。
- 7) 血液ガス測定 (n=6) : 飲水前および飲水 1 分後の動脈血液ガスを測定した。

飲水による不整脈発症のメカニズム解明

ダール食塩感受性高血圧発症ラット (n=6) およびダール食塩抵抗性ラット (n=6) を、6 週齢から 10 週齢まで 8% NaCl を含む餌で飼育した。その後、イソフルレンガス麻酔下で SAD 手術を行い、手術 2 日後に SAD の成否を判定した。実験 2 日前に、動脈血圧測定用カテーテル、静脈カ

テーテル、口腔内カテーテル、心電図記録用電極の挿入・装着を上記と同様の手術で行った。2 日間のリハビリ後、飲水中における動脈血圧および心電図を記録した。さらに、アトロピン (0.01 mg/kg) 静脈内投与による不整脈発症の抑制効果を評価した。

解析方法

動脈血圧および腎交感神経活動の解析には、飲水開始前 30 秒と、飲水中に動脈血圧がプラトーになった部分 30 秒の平均値を使用した。徐脈性不整脈の評価には、PQ 間隔を比較した。統計には、Mann-Whitney U-test (Fig. 1E, 1F, 4B&4C)、paired t-test (Fig. 3A)、Repeated-measures one-way ANOVA (Fig. 2C, 2D & 3A)、One way ANOVA (Fig. 2A&2B) を用いた。

3. 研究結果

飲水一昇圧応答のメカニズム解明

飲水前の動脈血圧および心拍数は、プラゾシンを用いる実験 (動脈血圧: 106 ± 2 mmHg vs 73 ± 1 mmHg、心拍数: 432 ± 11 bpm vs 386 ± 12 bpm) 以外では有意な差は見られなかった。Sham ラットでは飲水中の昇圧応答が 7 ± 2 mmHg であったのに対し、SAD ラットでは 60 ± 5 mmHg と有意に大きくなった (Fig. 1A, 1C, 1E)。また、飲水中の心拍数も Sham ラットに比べ SAD ラットでは有意に増加した (Fig. 1B, 1D, 1F)。SAD ラットにおける飲水時の昇圧応答は、給水ボトルの位置および溶液の種類による有意な変化は見られなかった (Fig. 2A)。摂食時の昇圧応答は飲水時の昇圧応答に比べ有意に低かったが、固形食に比べ粉末食では有意な昇圧応答が見られた (Fig. 2B)。シリンジポンプによる水投与速度を変えると、0.2 mL/min から 1.0 mL/min の範囲では動脈血圧および腎交感神経活動が投与速度依存的に有意に上昇した (Fig. 2C&2D)。一方、水投与速度 1.0 mL/min と 1.5 mL/min では有意な差は見られなかった。プラゾシンを静脈内投与し、口腔内カテーテルを介して水を投与すると、腎交感神経活動は有意に増加するが、動脈血圧の上昇は完全に消失した。一方、口腔内リドカイン塗布、舌咽神経および上喉頭神経求心路切断、食道外膜フェノール塗布では、飲水一昇圧応答に変化は見られなかった。C 線維脱感作ラットの飲水一昇圧応答も有意な変化は見られなかった。胃カテーテルを介して水を投与した場合、昇圧応答は全

く見られなかった。塩化ガドリニウムを静脈内投与し、口腔内カテーテルを介して水を投与すると、飲水-昇圧応答は有意に抑えられた(-52%) (Fig. 3A)。また、舌下神経を電気刺激すると、飲水時の昇圧応答に比べ有意に小さかったが、有意な昇圧応答が見られた (Fig. 3B)。この昇圧応答は、塩化ガドリニウム静脈内投与により有意に抑えられた(-57%) (Fig. 3B)。さらに、舌下神経の抹梢側を切断し電気刺激を行うと、昇圧応答が完全に消失した (Fig. 3B)。飲水中の動脈血液ガスは、酸素分圧の有意な上昇と、二酸化炭素分圧の有意な低下が見られた。また、血中ヘモグロビン濃度に有意な差は見られなかった。

飲水による不整脈発症のメカニズム解明

ダール食塩感受性高血圧発症ラットの飲水前の動脈血圧は、ダール食塩抵抗性ラットに比べ有意に高かった (158 ± 6 mmHg vs 105 ± 5 mmHg)。ダール食塩感受性高血圧発症ラットの飲水-昇圧応答はダール食塩抵抗性ラットに比べ有意に低下した (Fig. 4B)、ダール食塩感受性高血圧発症ラットでは、すべての例で飲水中に徐脈性不整脈が見られた (Fig. 4A)。徐脈性不整脈発症中の心電図では、P波の平定化とPQ間隔の増加が見られた (Fig. 4A)。この徐脈性不整脈は、アトロピン静脈内投与により完全に消失した。

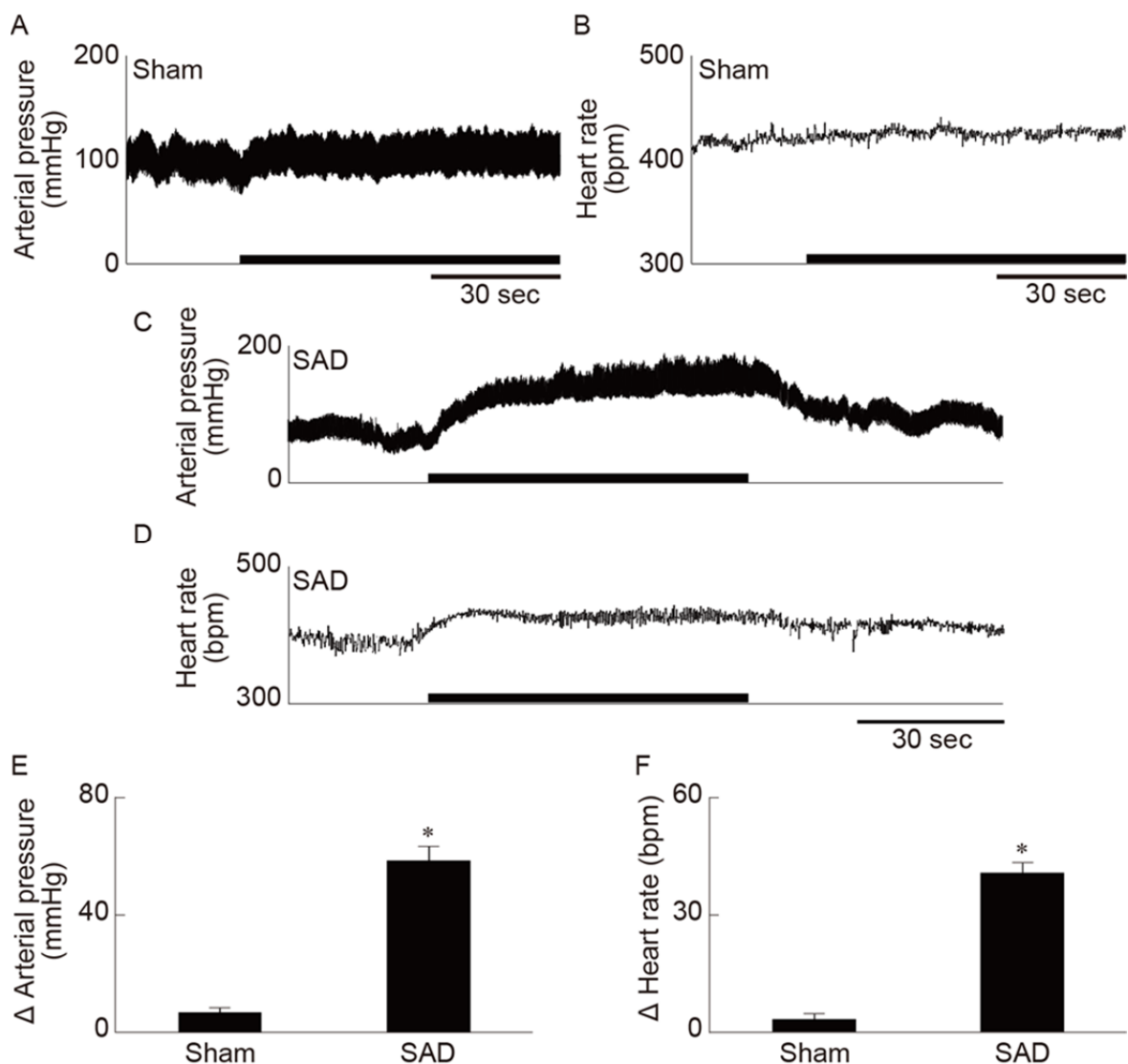


Fig. 1. Typical recordings of arterial pressure and heart rate in response to spontaneous water drinking in a Sham (A and B) and a SAD rat (C and D). The black bar is the period of water drinking. Averaged data of the arterial pressure (E) and heart rate (F) in response to spontaneous water drinking. * $P < 0.05$ vs Sham rats.

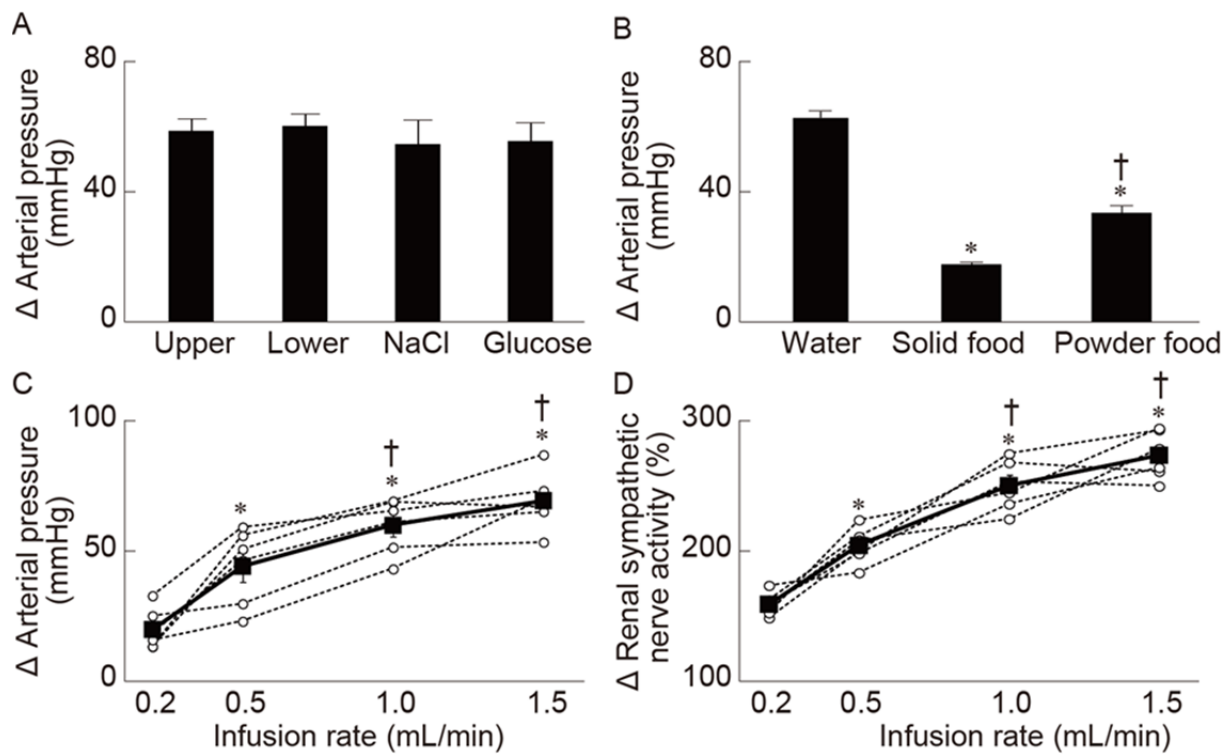


Fig. 2. **A:** Averaged data of drinking-induced pressor responses when the water bottle position or solution was changed. **B:** Averaged data of pressor responses to water drinking, solid food intake, or powder food intake. * $P < 0.05$ vs Water, † $P < 0.05$ vs Solid food. **C and D:** Responses of arterial pressure (**C**) and renal sympathetic nerve activity (**D**) to water infusion via the oral catheter (0.2, 0.5, 1.0, and 1.5 mL/min). Open circles represent individual data and solid squares represent averaged data. * $P < 0.05$ vs 0.2 mL/min, † $P < 0.05$ vs 0.5 mL/min.

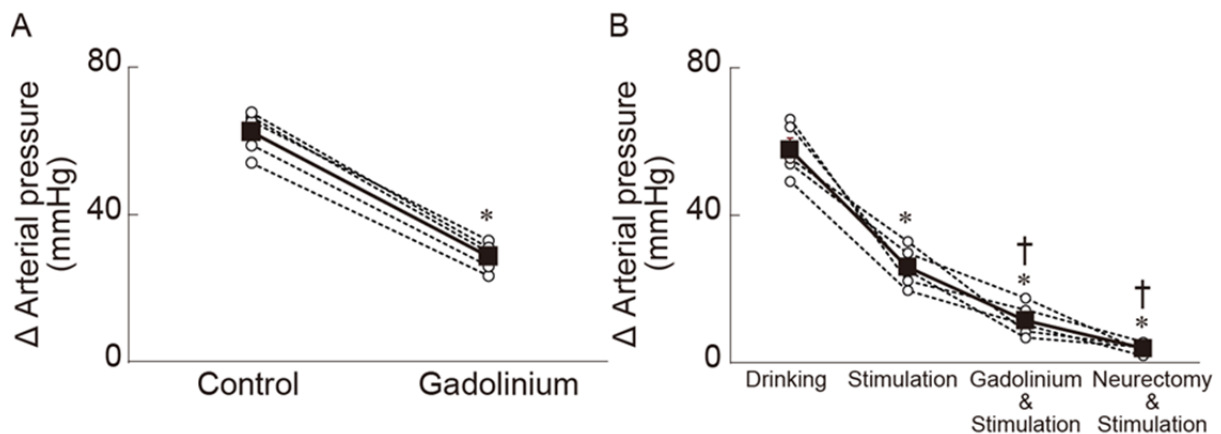


Fig. 3. **A:** Water drinking-induced pressor responses before and after gadolinium chloride treatment. Open circles represent individual data and closed squares represent averaged data. * $P < 0.05$ vs Control. **B:** Comparison of pressor responses induced by water drinking, electrical stimulation of the hypoglossal nerve with or without gadolinium chloride, and electrical stimulation with severance of the distal end of the nerve. * $P < 0.05$ vs Drinking, † $P < 0.05$ vs Stimulation.

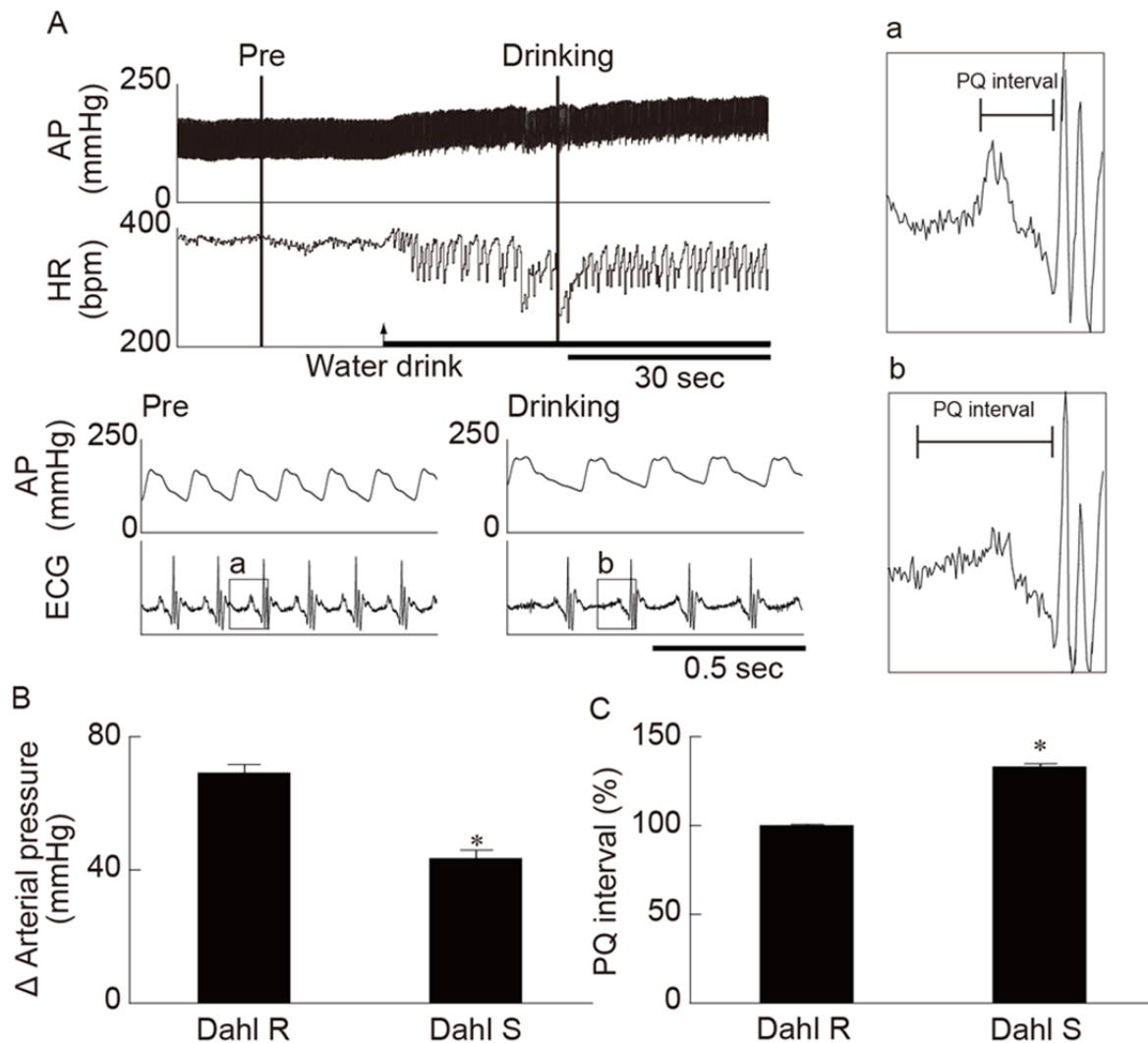


Fig. 4. A: Typical data of water drinking–induced pressor responses and bradyarrhythmia in Dahl Salt-Sensitive hypertensive rats. The amplitude of P wave was decreased and PQ interval was prolonged during water drinking-induced bradyarrhythmia. **B:** Averaged data of water drinking-induced pressor responses in Dahl Salt-Sensitive hypertensive (Dahl S) and Dahl Salt-Resistance (Dahl R) rats. * $P < 0.05$ vs Dahl R. **C:** Averaged data of PQ interval during water drinking-induced pressor responses in Dahl S and Dahl R rats. * $P < 0.05$ vs Dahl R.

4. 考 察

今回の実験では、以下のことが明らかになった。

- 1) 圧受容器反射により飲水–昇圧応答が 60 ± 5 mmHg から 7 ± 2 mmHg に緩衝された。
- 2) 口腔内カテーテルを介して水を投与すると、水投与速度に応じて動脈血圧や腎交感神経活動が有意に増加した。
- 3) 口腔内表面麻酔や咽頭・食道を支配する神経の切断でも飲水–昇圧応答は変化しなかったが、塩化ガドリニウム静脈内投与により昇圧応答は有意に低下した。

- 4) 舌下神経の電気刺激により昇圧応答が生じ、この応答は塩化ガドリニウム静脈内投与および神経末梢側切断で有意に低下した。
- 5) ダール食塩感受性高血圧発症ラットの飲水–昇圧応答は、ダール食塩抵抗性ラットに比べ有意に小さかった。
- 6) ダール食塩感受性高血圧発症ラットは飲水時に徐脈性不整脈を生じ、この不整脈はアトロピン静脈内投与により完全に消失した。

摂食や飲水時に生じる嚥下には舌骨上筋群や舌骨下筋群の筋肉が関与し、これら筋肉の活動頻度は与える水

の投与量に応じて上昇することが知られている^{4, 5)}。また、骨格筋の収縮により昇圧応答が生じることが知られており、この応答は主にセントラルコマンドや骨格筋の機械受容器や代謝受容器からの求心路によって生じる⁶⁻⁸⁾。今回の実験では、機械受容器のブロッカーである塩化ガドリニウム⁹⁾の静脈内投与により、飲水-昇圧応答が有意に低下した。また、舌下神経の電気刺激により有意な昇圧応答を示し、この応答は、塩化ガドリニウム静脈内投与により有意に低下した。さらに、神経末梢側切断により、舌下神経電気刺激に対する昇圧応答は完全に消失した。これらの結果から、飲水-昇圧応答は飲水に関する筋肉の機械受容器からの入力が必要であることが示唆された。しかし、機械受容器からの入力を遮断しても48%の昇圧応答が残ることから、飲水-昇圧応答はセントラルコマンドや骨格筋の代謝受容器からの入力も関与している可能性が考えられる。

我々の予備実験では、飲水中の平均動脈血圧が約200 mmHgを超えると、徐脈性不整脈を発症する現象が見られた。飲水中の動脈血圧が飲水-昇圧応答のゲインが大きい、もしくはベースラインの動脈血圧が高いと、飲水中に高い動脈血圧のプラトーを形成することが考えられる。今回の実験では、ダール食塩抵抗性ラットの飲水-昇圧応答は 71 ± 3 mmHgであったのに対し、ダール食塩感受性高血圧発症ラットは 43 ± 3 mmHgと有意に抑えられていた。一方、飲水前のベースラインの動脈血圧は、ダール食塩感受性高血圧発症ラットの方が有意に高かった(105 ± 5 mmHg vs 158 ± 6 mmHg)。これらの結果、飲水中の動脈血圧は、ダール食塩感受性高血圧発症ラットで有意に高くなった。飲水中の徐脈性不整脈はダール食塩感受性高血圧発症ラットでしか見られなかったことから、飲水-昇圧応答のゲインよりも、ベースラインの動脈血圧が高いことが原因であると示唆された。また、アトロピン静脈内投与で徐脈性不整脈は完全に消失することから、飲水中の徐脈性不整脈発症時に迷走神経活動亢進が生じていることが考えられる。しかし、今回の実験で用いたダール食塩感受性高血圧発症ラットはSADを行っているため、動脈血圧の上昇を頸静脈洞や大動脈弓で感知して迷走神経活動亢進を起している可能性はない。この徐脈性不整脈が、何をトリガーにして生じているかはいまだ不明である。

5. 今後の課題

今回の実験では、ラットの圧受容器を破壊すると、飲水-昇圧応答が増大することがわかった。ヒトでも、圧受容器反射が働かないような多系統萎縮症や純粋自律神経失調症の患者で、飲水-昇圧応答が増大することが報告されている(多系統萎縮症: $+33 \pm 5$, 純粋自律神経失調症: $+37 \pm 7$ mmHg。ともに収縮期動脈血圧)^{1, 9, 10)}。さらに、高齢者では飲水-昇圧応答が有意に増加する報告もある¹⁾。しかしながら、ラットとヒトの飲水-昇圧応答には潜時の違いが見られる。すなわち、ラットでは飲水の開始および終了に応じて動脈血圧が素早く変化するのに対し、ヒトでは飲水 10 分後から動脈血圧が上昇し始め、飲水終了後も動脈血圧が高いままである。しかし、別の研究で、ヒトを用いた実験では、若年者であっても 13 ± 2 mmHgの飲水-昇圧応答が見られ、この応答は飲水の開始および終了に応じて素早く変化するという報告もある²⁾。これらの結果から、ラットと同様の飲水-昇圧応答がヒトにも存在する可能性が考えられる。圧受容器反射のゲインが低下しているような高血圧の患者では、飲水-昇圧応答により脳血管障害および心疾患などのリスクが増加する可能性が考えられる。さらに、ダール食塩感受性高血圧発症ラットを用いた実験から、高血圧の患者では、飲水時に徐脈性不整脈を発症する可能性も考えられる。飲水-昇圧応答は、Jordan らが唱えるように、圧受容器反射のゲインが低下して起立性低血圧を発症する患者への対策として用いることができるが、その半面、脳血管障害や心疾患の発症リスクもある。今後の課題として、飲水による脳血管障害や心疾患の発症の有無を調べていく必要がある。

文献等

- 1) Jordan J, Shannon JR, Black BK, *et al.* The pressor response to water drinking in humans: a sympathetic reflex? *Circulation*. 2000 Feb 8; 101(5): 504-9.
- 2) Endo Y, Yamauchi K, Tsutsui Y, *et al.* Changes in blood pressure and muscle sympathetic nerve activity during water drinking in humans. *Jpn J Physiol*. 2002 Oct; 52(5): 421-7.
- 3) Tavares RF, Peres-Polon VL, Correa FM. Mechanisms involved in the water intake-related pressor response in the rat. *J Hypertens*. 2002 Feb; 20(2): 295-302.

- 4) Palmer JB. Electromyography of the muscles of oropharyngeal swallowing: basic concepts. *Dysphagia*. 1989; 3(4): 192-8.
- 5) Ertekin C. Voluntary versus spontaneous swallowing in man. *Dysphagia*. 2011 Jun; 26(2): 183-92.
- 6) Kaufman MP. Mechanoreceptors and central command. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007 Jan; 292(1): H117-8.
- 7) Kadowaki A, Matsukawa K, Wakasugi R, *et al*. Central command does not decrease cardiac parasympathetic efferent nerve activity during spontaneous fictive motor activity in decerebrate cats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011 Apr; 300(4): H1373-85.
- 8) Yamamoto K, Kawada T, Kamiya A, *et al*. Muscle mechanoreflex induces the pressor response by resetting the arterial baroreflex neural arc. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004 Apr; 286(4): H1382-8.
- 9) Shannon JR, Diedrich A, Biaggioni I, *et al*. Water drinking as a treatment for orthostatic syndromes. *Am J Med*. 2002 Apr 1; 112(5): 355-60.
- 10) Schroeder C, Bush VE, Norcliffe LJ, *et al*. Water drinking acutely improves orthostatic tolerance in healthy subjects. *Circulation*. 2002 Nov 26; 106(22): 2806-11.

The Interaction between the Gain of Water Drink-Induced Pressor Response and the Incidence of Arrhythmia in Dahl Salt-Sensitive Rats

Chikara Abe

Gifu University Graduate School of Medicine

Summary

Water drinking is known to induce the pressor response in animals and human subjects. The pressor response was observed at the onset of drinking, and then smoothly returned to the baseline level after the cessation of drinking in rats. The pressor response was enhanced by the decrease in arterial baroreflex gain. Although sympathoexcitation is known to be participated in the efferent, the afferent mechanism has not been clarified. Accordingly, the first purpose of the present study was to examine the afferent mechanism in water drinking-induced pressor response using sinoaortic denervated (SAD) rats. Furthermore, if mean arterial pressure (AP) was over 200 mmHg during water drinking, the bradyarrhythmia was observed. In case the gain of water drinking-induced pressor response was not altered, the baseline AP might influence to the occurrence of bradyarrhythmia. Thus, the second purpose was to examine the mechanism of bradyarrhythmia during water drinking in Dahl Salt-Sensitive hypertensive rats (Dahl-S) with SAD. The pressor response was not suppressed by following method; 1) transient oral surface anesthesia using lidocaine, 2) denervation of both glossopharyngeal nerves and afferent superior laryngeal nerves, and 3) denervation of tunica adventitia of the esophagus. However, the pressor response was significantly suppressed (-52%) by gadolinium chloride administration. Furthermore, electrical stimulation of the hypoglossal nerve induced the pressor response, and it was significantly suppressed (-57%) by gadolinium chloride administration and completely abolished by severance of the distal end of this nerve. Thus, the afferent signals from the mechanoreceptor in the drinking-related muscles were involved in the water drinking-induced pressor response. The bradyarrhythmia was observed in Dahl-S but not in Dahl Salt-Resistance rats (Dahl-R). Since this bradyarrhythmia was completely abolished by atropine administration, vagotonic response participated in bradyarrhythmia during water drinking. Although the mean water drinking-induced pressor response was significantly suppressed in Dahl-S compared with Dahl-R (44 ± 3 mmHg vs 71 ± 3 mmHg), the baseline AP was significantly high (158 ± 6 mmHg vs 105 ± 4 mmHg), suggesting that the high baseline AP in Dahl-S rats might be important rather than the gain of water drinking-induced pressor response to occur the bradyarrhythmia during water drinking.