

## 선천성 고혈압 쥐에서 고혈압 지속현상과 중추신경계 노르아드레날린성 신경활성과의 상관성

고 광 호 · 신 재 수 · 김 미 영\*

서울대학교 약학대학, \*중앙대학교 약학대학

(Received December 1, 1986)

### Relationship between Maintenance of Hypertension and Central Noradrenergic Nervous System Activity in Spontaneously Hypertensive Rats

Kwang Ho Ko, Jae Soo Shin and Mie Young Kim\*

College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151 and

\*College of Pharmacy, Choong-Ang University, Seoul 151, Korea

**Abstract**—The relationship between the maintenance of hypertension and the central noradrenergic nervous system activity in spontaneously hypertensive rats (*SHR*) was studied. The norepinephrine turnover rates in 5 brain areas; telencephalon, hypothalamus/thalamus, midbrain, pons/medulla, cerebellum as a measure of noradrenergic neuronal activity were measured at the ages of 14 weeks in *SHR* and normotensive Wistar rats. In 14-week old *SHR*, blood pressure was significantly higher than in normotensive rat, and central norepinephrine turnover rates were significantly greater in telencephalon, hypothalamus/thalamus, midbrain. There were no differences between norepinephrine turnover rates in pons/medulla, cerebellum of *SHR* and those of normotensive rats.

동맥혈압의 조절에 중추성 카테콜아민성 신경계가 관여하며,<sup>1-15)</sup> 특히 노르아드레날린성 신경계가 혈압조절에 중요한 역할을 한다는 보고들이 있다.<sup>7,10,15-17)</sup>

선천성 고혈압쥐(*SHR*)가 소개된 이래로 *SHR*에서 고혈압과 노르아드레날린성 신경계의 관련성을 시사하는 많은 증거가 축적되고 있다.<sup>17-29)</sup> 6-Hydroxydopamine을 뇌척수액에 주사하면 후천적으로 유발되는 고혈압의 발생이 억제 혹은 지연되고<sup>17)</sup> 노르에피네프린을 뇌 및 척수에 주사시 혈압이 상승된다.<sup>30)</sup> 시상의  $\alpha$ -adrenergic receptor 자극시 혈압이 상승하며,<sup>31)</sup> 고혈압 환자의 뇌척수액 또는 혈장 내의 노르아드레날린의 함량이 비정상적으로 높다.<sup>32)</sup> *SHR*에서 고혈압 발생전에 비해 고혈압 발생후 고혈압이 계속 유지되는 시기에 시상하부의 노르에피네프린의 반복대사율(turnover rate)이 변화된다.<sup>33)</sup> 또한 *SHR*에서 척수, 소뇌에서의 노르아드레날린 함

량이 현저히 높고 척수에서의 반복대사율이 정상혈압 동물에 비해 높다.<sup>34)</sup> *SHR*의 시상하부에서의 노르아드레날린성 신경활성이 고혈압과 관련이 있다.<sup>35)</sup> 즉, 교감신경 조절 고위중추로 추정되는 시상하부가 교감신경 활성화의 증가에 관여할 것이므로 고위중추의 자극이 혈압과 관련된 교감신경 활성화 증가 이전에 관여할 가능성이 있다. 시상의  $\alpha$ -adrenergic receptor 자극시에 혈압이 상승하며<sup>31)</sup> 고혈압 환자의 뇌척수액 또는 혈장 내의 노르에피네프린의 함량이 비정상적으로 높다.<sup>32)</sup>

이상과 같이 노르아드레날린성 신경계가 고혈압 현상과 관련이 있음을 시사하는 많은 증거들이 있으나 적합한 대조동물의 채택등에 대한 문제점 때문에 실험 결과의 해석에 대한 견해 차이가 많다.<sup>36,37)</sup> 그리고 *SHR*의 고혈압 현상과 두뇌 각 부위의 노르아드레날린성 신경계의 활성과의 상관성 여부에 대한 연구 결과가 체계화

되어 있지 않다.

중추신경계의 모노아민성 신경전달물질은 전체량의 극히 일부분만 시냅스 부위에 존재하며 그 대부분은 신경 말단의 내부에 있는 synaptic vesicle에 저장된 상태이다. 두뇌 중의 신경전달물질의 농도가 측정되었을 때 그 측정치의 대부분은 신경 말단 내의 저장된 형태를 나타낼 뿐이고 시냅스에서 유리되는 신경전달물질 즉 신경활성의 지표를 표시하는 것으로서는 크게 중요성을 갖지 못한다. 따라서 SHR이 정상 동물에 비해 동일하거나 또는 현저히 차이가 나는 농도의 노르에피네프린을 뇌조직 중에 함유하고 있다 하더라도 이 신경전달물질을 시냅스로 유리시키는 양이 정상 동물에 비해 동일할 것인지 또는 차이가 날 것인지는 전혀 예측하기가 어렵다. 신경계의 신경 말단에서 신경전달물질이 유리되는 정도를 측정하는 유일한 방법은 신경전달물질의 반복대사율을 측정하는 것이다. 즉 노르아드레날린성 신경계의 활성은 노르에피네프린의 반복대사율로 나타낼 수 있다.<sup>38)</sup>

본 연구에서는 SHR의 두뇌 각 부위에서 노르아드레날린성 신경계의 활성과 고혈압의 상관성 여부를 알아보고자 고혈압이 충분히 발현되는 연령의 SHR에서 노르에피네프린의 반복대사율을 측정하여 정상혈압동물(Normotensive Wistar rat)의 경우와 비교 검토하였다.

## 실 험 방 법

**실험동물**—동일 조건에서 사육한 180~200g의 정상혈압을 유지하는 건강한 Wistar rat와 고혈압을 나타내는 선천성 고혈압쥐(SHR)의 생후 14주된 자성쥐를 사용하였다. 실험동물은 실험 시작전 실험실 조건에서 2주이상 적응시킨 후 실험에 사용하였다.

**시약**— $\alpha$ -methyl-p-tyrosine methylester · HCl, diethyldithiocarbamic acid sodium salt, (-)-arterenolol bitartrate salt는 Sigma Chemical Company에서 구입하였고, n-butanol, hydrochloric acid, heptane, iodine, sodium sulfite anhydrous, EDTA dihydrate, sodium hydroxide, acetic acid, sodium

acetate trihydrate, absolute ethanol 등 기타 시약은 시중에서 구입할 수 있는 최고 순도의 것이었고 물은 탈이온된 2차 증류수를 사용하였다.

**혈압측정**—실험동물을 혈압측정전에 온도 조절장치가 부착된 housing holder(Narco, Biosystem)에 40°C에서 10분간 고정시켜서 꼬리정맥을 완전히 확장시킨 후 Pfeffer등의<sup>41)</sup> indirect tail-cuff method에 의하여 혈압을 측정하였다.

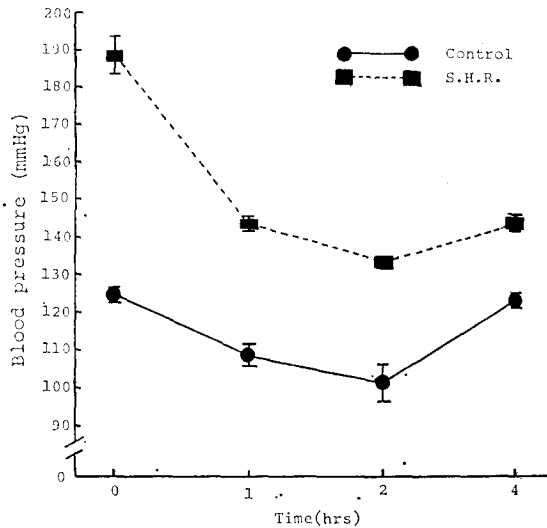
**노르에피네프린의 뇌조직중 함량 측정**—조직중의 노르에피네프린의 함량은 Miller 등의 방법<sup>39)</sup>에 의하여 측정하였다. 뇌조직에 산처리된 부탄올을 가하여 glass homogenizer로 균질화시킨 후 5분간 원심분리하여 얻은 상등액 일정량에 n-헵탄 및 염산을 일정량 가하고 섞은 후 원심분리하여 얻은 산성층 일정량을 취해 Trihydroxy indole 방법으로 처치한 후 Spectrofluorometer (Bairo-Atomic)로 정량하였다.

**뇌조직의 분리**—실험동물을 단두치사시켜 꺼낸 두뇌는 Miller등의 방법<sup>39)</sup>에 의해 대뇌, 시상—시상하부, 중뇌, 뇌교—연수, 소뇌로 각각 분리하였다.

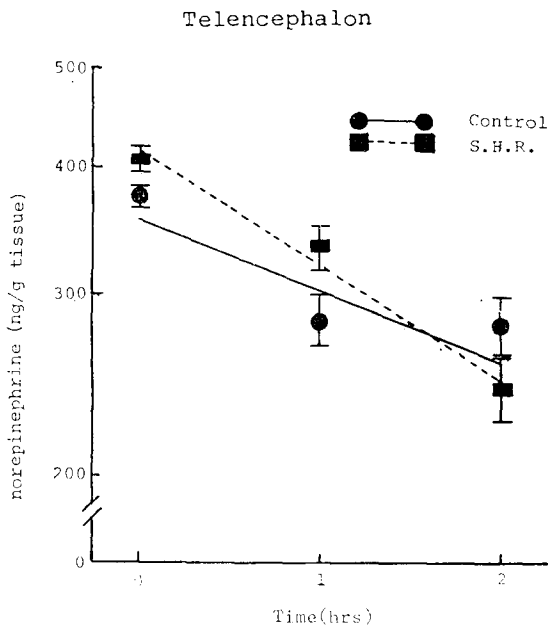
**노르에피네프린의 반복대사율 측정**—뇌조직 각 부위에서의 노르에피네프린의 반복대사율은 Brodie 등의 방법<sup>40)</sup>에 의해 측정하였다. 실험동물에  $\alpha$ -methyl-p-tyrosine(400mg/kg, i.p.) 및 diethyldithiocarbamate (200mg/kg, i.p.)를 생리 식염수에 녹여 동시에 투여한 후 1시간, 2시간 후 및 약물투여 직전인 0시간에서의 조직내 노르에피네프린의 농도를 기준으로 하여 속도상수(Functional rate constant)를 구한 후 이로부터 반복대사율을 계산하였다.

## 실 험 결 과

**혈압변화**—실험결과는 Fig. 1에 표시되어 있다. 약물투여 직전인 0시간에서 정상혈압 쥐는  $125 \pm 2$ mmHg(mean  $\pm$  S.E.M.)이고, SHR은  $189 \pm 5$ mmHg로서 정상혈압쥐에 비해 SHR에서 고혈압이 충분히 유발된 상태임을 나타내었다( $p < 0.001$ ). 약물투여 후 1시간, 2시간에서 혈압은 정상 혈압쥐 및 SHR에서 공히 0시간에 비해 유



**Fig. 1**—Blood pressure in S.H.R and control rats following inhibition of tyrosine hydroxylase and dopamine- $\beta$ -hydroxylase.  $\alpha$ -Methyl-p-tyrosine (400mg/kg, i.p.) and diethyldithiocarbamate (200mg/kg, i.p.) were administered at time zero. Each point represents the mean  $\pm$  S.E.M. from at least 4 animals.

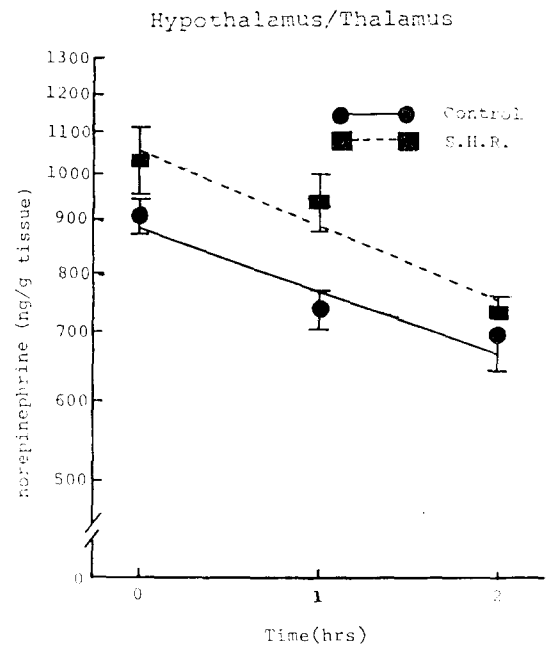


**Fig. 2**—Decline in tissue norepinephrine concentration following inhibition of tyrosine hydroxylase and dopamine- $\beta$ -hydroxylase.  $\alpha$ -Methyl-p-tyrosine (400mg/kg, i.p.) and diethyldithiocarbamate (200mg/kg, i.p.) were administered at time zero. Each point represents the mean  $\pm$  S.E.M. from at least 4 animals.

의성있게 저하하였다( $p < 0.001$ ).

노르에피네프린의 반복대사율의 비교—대뇌에서의 실험결과는 Fig. 2 및 Table I에 나타나 있다. 대뇌에서 0시간에 실측한 노르에피네프린의 함량은 정상혈압쥐에 비해 SHR에서 다소 높았으나 그 차이에 유의성은 없었고, 속도상수로부터 계산하여 얻은 평형상태 (steady state)의 노르에피네프린의 함량은 SHR에서 높았으나 그 차이에 유의성은 없었다. 속도상수와 평형상태에서의 노르에피네프린의 함량으로부터 계산해 낸 노르에피네프린의 반복대사율은 SHR에서 유의성있게 높았다( $p < 0.001$ ).

시상하부에서의 실험결과는 Fig. 3 및 Table I에 표시되어 있다. 노르에피네프린의 함량은 SHR에서 다소 높았으나 유의성은 없었고 노르에피네프린의 반복대사율은 SHR에서 유의성있게 높았다( $p < 0.01$ ).



**Fig. 3**—Decline in tissue norepinephrine concentration following inhibition of tyrosine hydroxylase and dopamine- $\beta$ -hydroxylase.  $\alpha$ -Methyl-p-tyrosine (400mg/kg, i.p.) and diethyldithiocarbamate (200mg/kg, i.p.) were administered at time zero. Each point represents the mean  $\pm$  S.E.M. from at least 4 animals.

Table I-Summary of results.

CNS Area	Animals	Observed zero time norepinephrine(ng/g)	Calculated zero time norepinephrine(ng/g), a	Fractional rate constant (kt) (h <sup>-1</sup> )	Turnover rate (kt×a), (ng/g/h)
Telencephalon	Control	376±6	353±25	0.155±0.051	55±4
	S.H.R.	405±13	413±24	0.256±0.045	106±6***
Hypothalamus/ Thalamus	Control	905±35	883±47	0.139±0.041	123±7
	S.H.R.	1,025±78	1,046±69	0.163±0.048	171±11**
Midbrain	Control	593±26	596±34	0.067±0.041	40±2
	S.H.R.	618±29	648±50	0.168±0.052	109±8**
Pons/Medulla	Control	556±22	587±30	9.164±0.037	97±5
	S.H.R.	560±7	562±16	0.168±0.022	95±3
Cerebellum	Control	216±7	195±29	0.205±0.049	40±6
	S.H.R.	228±16	232±29	0.127±0.043	29±4

Each value represents the mean±S.E.M. from at least 4 animals. \* indicates a significant difference from normotensive control rats. (\*p<0.05; \*\*p<0.01; \*\*\*p<0.001)

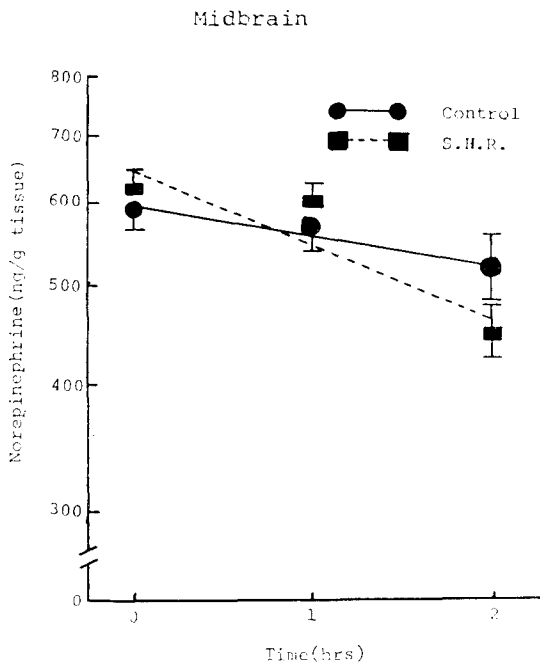


Fig. 4-Divide in tissue norepinephrine concentration following inhibition of tyrosine hydroxylase and dopamine- $\beta$ -hydroxylase.  $\alpha$ -Methyl-p-tyrosine (400mg/kg, i.p.) and diethyldithiocarbamate (200mg/kg, i.p.) were administered at time zero. Each point represents the mean  $\pm$ S.E.M. from at least 4 animals.

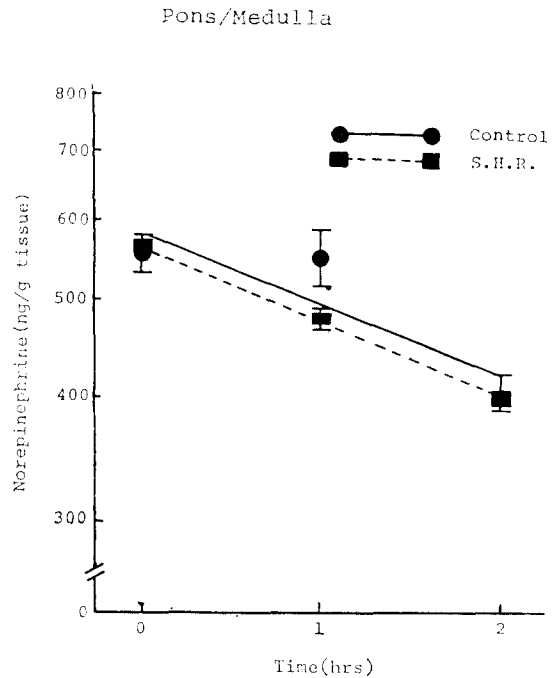
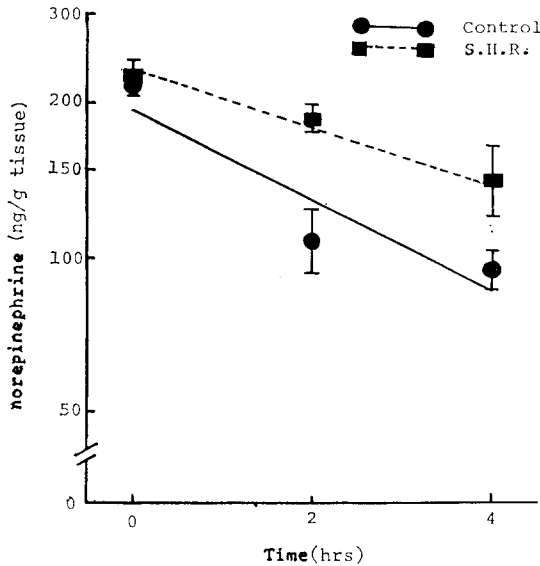


Fig. 5-Divide in tissue norepinephrine concentration following inhibition of tyrosine hydroxylase and dopamine- $\beta$ -hydroxylase.  $\alpha$ -Methyl-p-tyrosine (400mg/kg, i.p.) and diethyldithiocarbamate (200mg/kg, i.p.) were administered at time zero. Each point represents the mean  $\pm$ S.E.M. from at least 4 animals.



**Fig. 6**—Decline in tissue norepinephrine concentration following inhibition of tyrosine hydroxylase and dopamine- $\beta$ -hydroxylase.  $\alpha$ -Methyl-p-tyrosine (400mg/kg, i.p.) and diethylthiocarbamate (200mg/kg, i.p.) were administered at time zero. Each point represents the mean  $\pm$ S.E.M. from at least 4 animals.

중뇌에서의 실험결과는 Fig. 4 및 Table I에 나타나 있다. 중뇌에서 노르에피네프린의 함량은 SHR과 정상혈압쥐 사이에 유의성있는 차이는 없었으나 노르에피네프린의 반복대사율은 SHR에서 유의성있게 높았다( $p < 0.01$ ).

연수에서의 실험결과는 Fig. 4 및 Table I에 나타나 있다. 정상혈압쥐와 SHR에서 노르에피네프린의 함량뿐만 아니라 노르에피네프린의 반복대사율에서도 차이가 없었다.

소뇌에서의 실험결과는 Fig. 6 및 Table I에 표시되어 있다. 노르에피네프린의 함량뿐만 아니라 노르에피네프린의 반복대사율에서도 SHR 및 정상혈압쥐 사이에 유의성 있는 차이는 없었다.

## 고 찰

본실험에서 관찰된 SHR 생후 14주에서의 혈압은  $189 \pm 5$ mmHg로서 정상혈압쥐의  $125 \pm 2$ mmHg보다 현저히 높았고( $p < 0.001$ ) 이것은 SHR의 경

우 생후 14주를 고혈압이 충분히 유발된 시점으로 간주할수 있음을 나타낸다고 하겠다. 본실험의 결과는 Nick등<sup>43)</sup>의 보고, 즉 SHR 및 정상혈압쥐에서 혈압은 나이에 따라 증가하나 SHR에서 훨씬 빨리 증가하고, 정상혈압쥐에서는 생후 6~10주에 최고에 이르러 115~130mmHg 정도가 되는 반면, SHR에서는 생후 20~28주가 될때까지 계속 증가하여 이때 혈압은 약 190~210mmHg에 이른다는 관찰결과와 일치하는 것이다.

AMPT 및 Diethylthiocarbamate의 투여시 혈압은 약물투여 직전에 비해 약물투여 1시간 및 2시간후에 SHR과 정상혈압쥐에서 공히 저하하였으며 SHR에서 혈압하강이 더욱 현저하였다(Fig. 1). AMPT가 카테콜아민의 대사 또는 신경말단에서의 유리과정에는 영향을 미치지 않지만 Tyrosine hydroxylase를 불활성화시키고<sup>44)</sup> Diethylthiocarbamate는 Dopamine- $\beta$ -hydroxylase활성을 억제시킨다는 보고<sup>45)</sup> 등으로 보아 이들 약물들의 투여에 의한 혈압강하는 두뇌중의 노르에피네프린의 함량감소에 기인할 것으로 보인다. 이경우 AMPT 또는 Diethylthiocarbamate에 의해 유발되는 노르에피네프린의 함량감소 정도는 동물에 따라서 또는 두뇌 각 부위에 따라서 차이가 날 가능성이 있고 이러한 차이는 신경전달물질 반복대사율의 고유한 차이에 기인할 것이다. 본실험에서 노르에피네프린의 함량은 SHR의 경우 뇌의 다섯부위에서 정상혈압쥐의 경우보다 다소 높았으나 그 차이에 유의성은 없었다(Table I 참고). 중추에 존재하는 노르아드레날린의 함량이 노르아드레날린성 신경계의 활성을 나타내는 지표는 아니다. 노르아드레날린성 신경계의 활성은 노르에피네프린 반복대사율(turnover rate)로 나타낼 수 있으며 노르에피네프린 반복대사율은 노르아드레날린성 신경말단에서의 노르에피네프린의 생합성, 분해, 재흡수, 저장정도를 나타내주며 이것이 신경기능의 동적인 척도라고 할 수 있다.<sup>39)</sup> 본실험에서, 대뇌에서의 노르에피네프린의 반복대사율은 SHR에서 정상동물에 비해 유의성있게 높았다. Kaushik 등<sup>33)</sup>은 고혈압이 발생하기 전인 생후 5주 이전까지는 대뇌에서 노르에피네프린 반복대사율이

정상혈압쥐에 비해 SHR에서 낮음을 보고하고 이 결과는 생후 5주이후에 발생하는 고혈압 현상의 유발에 중추신경계가 촉발역할을 할 가능성을 제시하였다. 그러나 SHR에서 고혈압 발생이 시작되는 시기인 생후 9주에 대뇌의 노르에피네프린 반복대사율이 정상혈압쥐에 비해 유의성있는 차이가 없음도 보고된 바 있다.<sup>38)</sup> 본실험에서 관찰된 바와같이 SHR에서 고혈압현상이 충분히 발현된 시기인 생후 14주에 대뇌의 노르에피네프린 반복대사율이 정상동물에 비해 유의성있게 높은것은 중추신경계 고위중추인 대뇌에서의 노르아드레날린성 신경활성의 증가상태가 SHR에서 고혈압 현상의 촉발에는 상관성이 없을지 모르나 최소한 고혈압현상을 유지시키는 요인이 될 가능성은 제시한다고 생각된다.

시상하부에서의 노르에피네프린 반복대사율은 SHR에서 정상혈압쥐에 비해 유의성있게 높았다 ( $p < 0.01$ ). Zawoiski 등<sup>47)</sup>은 Posterior hypothalamic region, 시상의 ventral medial 및 pars magnocellularis region에 노르에피네프린을 투여하면 혈압의 급격한 증가가 있음을 보고하고 이것은 ventromedial thalamic region 및 posterior hypothalamic region에 위치한 신경세포가 신경섬유를 통해 직접 또는 간접으로 뇌간에 있는 혈관운동중추에 자극을 준다는 것을 뒷받침한다고 설명하였다. 또한 Haeusler 등<sup>6)</sup>은 시상하부의 앞부분을 전기자극시 혈압상승을 유발한다고 하였다. Cantor 등은<sup>49)</sup> 시상하부의 기능변동이 고혈압 발생원인의 하나일 가능성을 제시하였는데 그 이유로서 실험적으로 유발시킨 고혈압동물의 경우 시상하부내의 노르에피네프린함량이 증가되었고, 시상하부의 노르아드레날린성 신경계의 기능항진이 나타났으며 SHR의 경우에는 시상하부에서  $\alpha_1$ -adrenergic receptor수가 증가했다고 하였다. 본실험에서 관찰된 바와같이 고혈압이 충분히 발현된 시기인 생후 14주에 시상-시상하부의 노르에피네프린 반복대사율이 동일 연령의 정상혈압쥐에 비해 높은 것은 이들 두뇌부위에서의 노르아드레날린성 신경활성의 증가상태가 SHR에서 고혈압현상을 유지시키는 요인이 될 가능성을 제시한다고 생각할수 있고 이

가능성은 위의 보고들에 의해 설명될수 있다 하겠다. 그러나 이것이 고혈압현상의 유지 뿐만 아니라 촉발에도 영향을 미치는 요인일 가능성은 본실험의 결과만으로는 밝히기 어렵다고 생각된다.

중뇌에서의 노르에피네프린 반복대사율은 SHR에서 정상혈압쥐에 비해 유의성있게 높았다( $p < 0.01$ ). 중뇌는 고위중추에서 시작되는 정보를 시상, 시상하부를 거쳐서 연수, 뇌교에 전달하고 말초에서 시작되는 상행정보를 고위중추로 전달하는 통로이므로 중뇌에서의 노르아드레날린성 신경계의 활성증가가 고혈압현상에 상관성을 나타낼수도 있음을 본실험결과가 시사한다고 생각된다.

연수에서의 노르에피네프린 반복대사율은 정상쥐와 선천성 고혈압쥐간에 유의성있는 차이가 없었다. 초기의 연구자들은 SHR의 뇌간의 아래부위 즉 뇌교-연수에서 노르아드레날린성 신경계의 활성이 정상혈압쥐에 비해 오히려 낮다고 하였다.<sup>4)</sup> 그러나 이것은 일관성있게 재현되지 않았으며 고혈압의 발생과는 무관한 것으로 판명되었다.<sup>6)</sup> 본 실험결과는 SHR에서 뇌교-연수에서의 노르아드레날린성 신경계활성 변동은 고혈압현상과 상관성이 없음을 나타낸다고 생각된다. 본 실험결과 소뇌에서의 노르에피네프린의 반복대사율은 SHR과 정상혈압쥐에서 유의성있는 차이가 없었다. 이 결과는 SHR에서 소뇌의 노르아드레날린성 신경계의 활성은 고혈압현상과는 무관함을 나타낸다고 사료된다.

## 결 론

선천성 고혈압쥐(SHR)의 생후 14주에서 혈압을 측정하고 중추신경계 노르아드레날린성 신경계의 활성의 지표로서 노르에피네프린의 반복대사율을 측정하여 동일한 연령의 정상혈압동물(normotensive Wistar rat)의 경우와 비교하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 선천성 고혈압쥐는 생후 14주에서 정상혈압쥐에 비해 현저한 고혈압상태를 유지하였다.
2. 선천성 고혈압쥐에서 고혈압이 충분히 발

현되는 생후 14주에 중추성 노르에피네프린의 반복대사율은 대뇌, 시상—시상하부 중뇌에서 정상혈압쥐에 비해 유의성 있게 높았다.

3. 선천성 고혈압쥐에서 고혈압이 충분히 발현되는 생후 14주에 노르에피네프린의 반복대사율은 뇌교—연수, 소뇌에서 정상혈압쥐에 비해 유의성있는 차이가 없었다.

## 문 헌

- 1) Louis, W.J., Krauss, K.R., Kopin, I.J. and Sjoerdsma, A.: Catecholamine metabolism in hypertensive rats. *Circ. Res.* 27, 589 (1970).
- 2) Yamori, Y., Lovenberg, W. and Sjoerdsma, A.: Norepinephrine metabolism in brainstem of spontaneously hypertensive rat. *Science.* 170, 544 (1970).
- 3) Nakamura, K., Gerold, M. and Thoenen, H.: Experimental Hypertension of the rat: Reciprocal changes of norepinephrine turnover in heart and brainstem. *Naunyn-Schmi. Arch. Pharmacol.* 268, 125 (1971).
- 4) Nakamura, K., Gerold, M. and Theonen, H.: Genetically hypertensive rats: Relationship between the development of hypertension and the changes in norepinephrine turnover of peripheral and central adrenergic neurons. *Naunyn-Schmi. Arch. Pharmacol.* 271, 157 (1971).
- 5) Haeusler, G.: Early pre and postjunctional effects of 6-hydroxy dopamine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 178, 49(1971).
- 6) Haeusler, G.: Adrenergic neurons and control of blood pressure. In *Frontiers in Catecholamine Research*, edited by Usdin, E. and Synder. S., Oxford, Pergamon Press, 1973.
- 7) Haeusler, G., Finch, L. and Thoenen, H.: Central adrenergic neurons and the initiation and development of experimental hypertension. *Experientia*, 28, 1200(1972).
- 8) Haeusler, G., Gerold, M. and Thoenen, T.: Cardiovascular effects of 6-OHDA injected into a lateral brain ventricle of the rat. *Naunyn-Schmi. Arch. Pharmacol.* 274, 224 (1972).
- 9) Chalmers, J.P. and Wurtman, R.J.: Participation of central noradrenergic neurons in arterial baroreceptor reflexes in the rabbit. *Circ. Res.* 28, 480 (1971).
- 10) Chalmers, J.P. and Reid, J.L.: Participation of central noradrenergic neurons in arterial baroreceptor reflexes in the rabbit. A study with intracisternally administered 6-hydroxydopamine. *Circ. Res.* 31, 789 (1972).
- 11) Lewis, P.J., Reid, J.L., Chalmers, J.P. and Dolleney, C.T.: Importance of central catecholaminergic neurons in the development of renal hypertension. *Clin. Sci.* 45, 1155 (1973).
- 12) Chalmers, J.P., Reid, J.L. and Wing, L.M.H.: Intracisternal 6-OHDA and 5,6-DHT in experimental hypertension. In *Frontiers in Catecholamine Research*, edited by Usdin, E. and Synder, S., Oxford, Pergamon Press(1973).
- 13) De Champlain, J.: Hypertension and the sympathetic nervous system. In *Perspectives in Neuropharmacology*, Edited by Synder, S., Oxford, Oxford Univ. Press(1972).
- 14) De Champlain, J. and Van Ameringen, M.R.: Regulation of blood pressure by sympathetic nerve fibers and adrenal medulla in normotensive and hypertensive rats. *Circ. Res.* 31, 617(1972).
- 15) Doba, N. and Reis, D.J.: Role of central and peripheral adrenergic mechanisms in neurogenic hypertension produced by brainstem lesion in rats. *Circ. Res.* 34, 293 (1974).
- 16) Wing, L.M.H. and Chalmers, J.P.: Effects of PCPA in blood pressure and heart rate in normal rabbits and rabbits with neurogenic hypertension. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1, 219 (1974).
- 17) Yamori, Y.: Lovenberg, W. and Sjoerdsma, A.: Norepinephrine metabolism in brainstem of spontaneously hypertensive ratence. *Sci.* 191, 290 (1976).
- 18) Okamoto, K. and Aoki, K.: Development of a strain of SHR, *Jap. Circ. J.* 27, 282 (1963).
- 19) Okamoto, K.: The SHR. An animal model for hypertensive research. *Jap. Heart. J.* 14, 182 (1973).
- 20) Nagatsu, K., Ikuta, K., Numuta, Y., Kato, T., and Sano, M.: Vascular and brain DA- $\beta$

- hydroxylase activity in young SHR. *Science* **191**, 290 (1976).
- 21) Nakamura, K.: Role of the central nervous system on development and maintenance of hypertension in SHR. *Jap. J. Pharmacol.* **31** (Suppl. I), 44 (1981).
  - 22) Erinoff, L., Heller, A. and Oparil, S.: Prevention of hypertension in the SHR: Effect of differential central catecholamine depletion. *Proc. Soc. Exp. Biol. (N.T.)* **150**, 748 (1975).
  - 23) Cantor, E.H., Abraham, S. and Spector, S.: Central neurotransmitter receptor in hypertensive rats. *Life Sci.* **28**, 519 (1981).
  - 24) Chalmers, J.P.: Brain amines and models in experimental hypertension. *Circ., Res.* **36**, 467 (1975).
  - 25) Scriabine, A., Dlineschmidt, B.V. and Sweet, C.S.: Central noradrenergic control of blood pressure. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **16**, 113 (1976).
  - 26) Nagatsu T. et al.: Noradrenaline synthesizing enzymes in brain, serum, sympathetically innervated tissues, and adrenals of SHR. *Jap. Heart J.* **18**(4), 538 (1977).
  - 27) Saavedra, J.M., Grobecker, H. and Axelrod, J.: Changes in central catecholaminergic neurons in the SHR.
  - 28) Nakamura, K.: Activation and central noradrenergic and adrenergic neurons in young and adult SHR. *Jap. Heart J.* **19**, 635 (1978).
  - 29) Ogawa, M. and Ozaki, M.: Serotonin metabolism in hypertension produced by chemical lesion of the locus coeruleus in the rat. *Jap. Heart J.* **19**, 637 (1978).
  - 30) De Jong, W., Nikamp, F.P. and Bohus, B.: Role of noradrenaline and serotonin in the central control of blood pressure in normotensive and SHR. *Arch. Int. Pharmacodyn.* **213**, 272 (1975).
  - 31) Stroyker, H.A.J., Smeets, G. and Rossum, V.J.M.: Central nervous system  $\alpha$ -adrenergic mechanisms and cardiovascular regulation in rats. *Arch. Int. Pharmacodyn.* **213**, 285 (1975).
  - 32) Dequattro, V., Patrick, S., Minagawa, R., Kopin, I., Bornheimer, J., Foti, A. and Barndt, R.: Central and peripheral noradrenergic tone in primary hypertension. *Fed. Proc.* **43**, 47 (1984).
  - 33) Kaushik, P., Patel, M., Robert, L.K. and Paul, F.: Noradrenergic mechanisms in the brain and peripheral organs of normotensive and SHR at various ages. *Hypertension* **3**, 682 (1981).
  - 34) Howe, P.R.C., West, M.J. and Chalmers, J.P.: Content and turnover of noradrenaline in spinal cord and cerebellum of SHR and Strokeprone rats. *Eur. J. Pharmacol.* **73**, 123 (1981).
  - 35) Henk, J.L.M.W., Henk, A., Spierenburg, E., Ronald, D.K., Wybren, D.J. and Dirk, H.G.: Decrease in noradrenergic activity hypothalamic nuclei during the development of SH. *Brain Res.* **184**, 153 (1980).
  - 36) Lovenberg, W., Yamabe, H., De Jong, W. and Hansen, C.T.: Genetic variation of the catecholamine biosynthetic enzyme activities in various strains of rats including the SHRE. Usdin, S.H. Synder(Eds.), *Frontiers in Catecholamine Research*, Oxford, Pergamon, Press pp.891 (1973).
  - 37) Yamabe, H., and Lovenbery, D.J.W.W.: Further studies on Catecholamine synthesis in SHR. *Eur. J. Pharmacol.* **22**, 91 (1973).
  - 38) Blaschko, H.: Catecholamine biosynthesis. *Br. Med. Bull.* **29**, 105 (1973).
  - 39) Miller, F.P., Cox, R.H., Snodgrass, W.R. and Maickell, R.P.: Comparative effects of PCPA, P-chloroamphetamine, and p-chloro-N-methylamphetamine on rat brain NE, and 5-HIAA. *Biochem. Pharmacol.* **19**, 435 (1970).
  - 40) Brodie, B.B., Costa, E., Dlabac, A., Neff, N.H. and Smockler, H.H.: Application of steady state kinetics to the estimation of synthesis rate and turnover time of tissue catecholamines. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **154**, 493 (1966).
  - 41) Pfeffer, J.M., Pfeffer, M.A. and Froblich, E.D.: Validity of indirect tail cuff method for determining systolic arterial pressure in unanesthetized normotensive and SHR. *J. Lab. Clin. Med.* **78**, 957 (1971).
  - 42) Udenfriend, S. and Spector, S.: Spontaneously hypertensive rat. *Science* **176**, 1155 (1972).
  - 43) Nick, C.T. and Froblich, E.D.: Similarities of



- genetic (spontaneous) hypertension. *Circ. Res.* **48**, 309 (1984).
- 44) Spector, S., Sjoerdsma, A. and Udenfriend, S.: Blockade of endogeneous norepinephrine synthesis by AMPT, an inhibitor of tyrosine hydroxylase. *147*, 86 (1964).
- 45) Goldstein, M.: Inhibition of NE biosynthesis at the DA- $\beta$ -hydroxylation stage. *Pharmacol. Rev.* **18**, 77 (1966).
- 46) Dirk, H.G.V. and Mikios, P.: Catecholamine contents of individual brain regions of SHR. *Brain Res.* **112**, 429 (1976).
- 47) Zawoiski, E.J.: Central actions of NE, phentolamine and 6-OHDA in SH-rats. *Arch. Int. Pharmacodyn.* **247**, 103 (1983).
- 48) Henk, J.L.M., Wijnen, E., Ronald, E., Versteeg, H.G. and Wybren, D.J.: Differences in regional brain catecholamine metabolism after a decrease in blood pressure. *Life Sci.* **23**, 2587.
- 49) Cantor, E.H., Abraham, S. and Spector, S.: Central neurotransmitter receptors in hypertensive rats. *Life Sci.* **28**, 519 (1980).