

중추 모노아민성 신경계의 혈압 조절: 선천성 고혈압 쥐

김연태¹ · 고광호^{1,2,*}

¹서울대학교 약학대학, ²포항공과대학교 생리분자과학센터

Role of Central Monoaminergic Nervous System in Regulation of Blood Pressure: Spontaneously Hypertensive Rats

Yun Tae KIM¹ and Kwang Ho Ko^{1,2,*}

¹Department of Pharmacology, College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul;

²Center for Biofunctional Molecules, Postech, Pohang, Korea

(Received February 2, 1994; accepted March 23, 1994)

일정 수준의 혈압은 생명 현상 유지에 중요하다. 따라서 생체는 혈압 조절 기전을 통하여 항상성을 유지하려고 한다. 이러한 혈압 조절에는 궁극적으로 중추 신경계가 중요한 역할을 담당하고 있으며, 특히 모노아민성 신경계가 혈압 조절에 관여한다는 것이 많은 연구들을 통해 알려졌다.

본문에서는 사람의 본태성 고혈압에 대응하는 가장 적합한 실험 동물 모델로 알려진 선천성 고혈압 쥐를 연구 대상으로 하여 기존의 발표된 연구 결과 보고들을 위주로 중추 모노아민성 신경계 즉, 노르아드레날린, 도파민, 아드레날린, 세로토닌 신경계 등이 혈압 조절에 미치는 역할 및 이의 작용 기전 등을 종합, 검토하고자 하였다.

혈압 조절 기전과 혈압 조절 중추

혈압 조절 기전: 혈압이 정상치보다 높거나 낮아지게 되면 그러한 현상의 발생 요인이 선천성인지 후천성인지에 상관없이 신체는 항상성을 유지하기 위해서 혈압 조절 기전을 작동시키며 그 기전은 크게 두 가지 경로로 나눌 수 있다.

조절 기전의 한 가지는 renin-angiotensin-aldosterone계를 경유한 호르몬성 조절 경로이고, 다른 한 가지는 압수용체(baroreceptor)의 반사를 주로 사용하는 신경성 조절 경로이다(Rhoades와 Pflanzler, 1989; Witzleb, 1983). 신장을 통한 조절 기전인 renin-angiotensin-aldosterone계는 속도면에서는 신경계에 의한 조절에 비해 느리지만 그러나 압수용체 반사를 통한 신경성 혈압

조절은 신속한 대신 작용 지속 시간이 짧은 특징이 있다.

혈압 조절 중추: 혈압은 말초 신경계와 중추 신경계 모두에 의해 조절되지만 혈압 조절에 대한 일차적인 기능은 말초 신경계가 직접 담당한다(Witzleb, 1983). 그러나 말초 신경계의 활성화는 중추 신경계의 지배를 받고 있으며 중추 신경계 중에서도 혈압 조절에 관련된 기능을 주로 나타내는 부분이 있어서 이를 혈압 조절 중추로 칭한다(Witzleb, 1983).

뇌간의 일부인 연수에는 심혈관계 조절 중추가 존재한다. 경동맥동과 대동맥궁의 압수용체로부터 감지된 정보는 설인 신경과 미주신경을 경유하여 연수에 들어와 nucleus tractus solitarius(NTS)의 세포체와 시냅스(synapse)를 이룬다(Abrams, 1984). Nucleus tractus solitarius의 세포체는 다시 연수의 망상체에서 시냅스를 이룸으로써 승압 또는 강압 반응을 일으킨다(Ciriello, 1983; Ross 등 1981). 연수의 망상체는 존재 부위에 따라 동일한 외부 자극에 대해 각기 다른 반응을 유발할 수 있음이 알려져 있다(Cravo 등, 1991). 즉, 연수의 망상체 중에서 ventromedial area에 존재하는 것은 그 활성화 증가가 혈압 하강과 직결되고 lateral 및 rostral area에 존재하는 것은 그 활성화 증가가 혈압 상승을 유발시킨다. 이러한 승압 반응은 심장의 미주 신경 활성화 억제에 따른 심장의 운동성 증가와 부신의 교감 신경 활성화 증가에도 기인할 수 있다고 보고되고 있다(Judy 등, 1976; Chalmers, 1975).

혈압 조절에 관여하는 nucleus tractus solitarius는 압수용체에 대한 조절 정보 뿐만 아니라 대뇌 피질로부터 입수되는 정보와도 연결되어 있기 때문에 nucleus trac-

* To whom correspondence should be addressed.

tus solitarius가 압수용체에 보내는 정보는 항상 조절될 수 있다. 즉, 압수용체 반사의 감수성은 중추 신경계의 고위 중추의 영향을 받음을 시사한다. 또한 연수의 혈압 조절 중추는 소뇌와도 연결되어 소뇌로부터의 정보도 입수하여 근육 활성화와 연관된 심혈관계 조절을 통합하며 또한 삼차 및 안면 신경의 지각 신경 핵으로부터도 정보를 받아들인다(Abrams, 1984).

혈압 조절에 있어서 연수와 더불어 중요한 역할을 담당하는 것이 시상하부(hypothalamus)이다. 시상하부도 연수의 경우와 유사하게 시상하부 내의 각 부위에 따라서 혈압 조절에 대한 차이를 나타낸다. 외부에서 가한 전기 자극에 대해 anterior hypothalamic area는 혈압 강하를 유발시키며, posterior hypothalamic area는 혈압 상승을 유발시킨다(Reid와 Rubin, 1989; Juskevich 등, 1978; Philippu 등, 1974, 1973). 그리고 nucleus tractus solitarius에서 시상하부의 신경 연결이 알려져 있다.

혈압 조절과 연관된 중추 신경계

중추에 존재하는 신경계 중에서 혈압 조절에 관련하는 신경계에 대한 정보를 얻는 방법은 크게 두 가지로 대별된다.

첫째는 혈압 조절 중추의 위치를 혈압 변화와 관련하여 해부학적으로 확인한 후 이들 부위에 주로 밀집되어 있는 신경계를 규명하는 방법이다. 이것은 두뇌 중의 각종 신경계를 개별적으로 확인하는 실험적 방법의 수렴이 우선되어야 한다.

혈압 조절 중추에는 카테콜아민성 신경계의 분포가 많이 있음이 알려져 있으며 이러한 사실은 형광화학적 방법을 응용한 조직학적 연구에서 대부분 규명되었다(Reis와 Fuxe, 1968; Dahlstrom과 Fuxe, 1965). Nucleus tractus solitarius(area A₂), locus coeruleus(area A₆), lateral reticular nucleus(area A₁), anterior 및 posterior hypothalamus 등은 특히 노르에피네프린 분포가 많은 곳이다(Chalmers, 1975; Dahlstrom과 Fuxe, 1965). 이것은 기능상 및 해부학적 개념으로 혈압 조절 중추가 노르아드레날린성 신경계와 상관성이 클 가능성을 시사한다고 보겠다.

둘째는 중추의 특정 신경계의 활성화 변화를 유발시켜서 혈압 조절 기능과 연계시킬 수 있는지 여부를 알아보는 방법이다. 이것은 특정 신경계에 대한 물리적 또는 화학적 자극 및 억제 등의 방법을 사용하여 추적할 수 있다. 그러한 예로 1) 각 신경계에 대한 효능약 및 길항약을 뇌실내 투여, 2) 고혈압이 발생된 후 신경 전달 물질의 대사 정도와 대사 효소활성 측정, 3) 신경에 선택적인 독소를 중추적으로 적용한 후 그에 따른 혈압 변동을 관찰하는 방법 등이다.

혈압 조절 중추가 있는 연수의 dorsal part 가까이에 제4뇌실을 통해 노르에피네프린 또는 clonidine 등의 α -효능약을 투여하면 심박동수와 혈압이 저하되며(Van Zwieten, 1973), nucleus tractus solitarius에 노르에피

네프린을 microinjection 방법으로 투여하여도 심박동수와 혈압이 저하됨(Kubo 등, 1984)이 보고된 바 있다. 이러한 효과들은 phentolamine의 전처치에 의해 차단된다. 또한 시상하부의 posterior area를 전기 자극하게 되면 승압 반응을 일으키는데 이때 제3뇌실을 통하여 노르아드레날린성 신경 전달을 차단하는 약물을 투여하면 이러한 승압 반응이 차단(Philippu 등, 1973) 됨으로 중추성 혈압 조절에 α -수용체가 관여함을 알 수 있다.

카테콜아민성 신경 말단을 선택적으로 파괴하는 6-OHDA를 뇌실내로 투여하면 혈압 강하 및 고혈압 발생 억제 효과가 보고(Haeusler 등, 1972)되고 있다.

그 외의 많은 연구 결과들에 의해 혈압 조절에 있어서 중추 신경계, 특히 중추 카테콜아민성 신경계의 관련성은 확실시 되고 있다. 또한 노르아드레날린성 신경계 이외에도 도파민성 신경계(Van den Buuse 등, 1984a, 1986a, 1986b), 세로토닌성 신경계(Koulu 등, 1986a, 1986b)도 혈압 조절에 참여한다는 보고들도 있다.

고혈압(Hypertension)

고혈압(hypertension)은 혈압이 평균 정상치에 비해 높은 상태를 말하며, 수축기 혈압이 160 mmHg 이상이고 이완기 혈압이 95 mmHg 이상인 경우를 고혈압으로 정의한다. 그러나 수축기 혈압/이완기 혈압이 140/95 mmHg에서 160/90 mmHg 범위에 해당하는 경우를 borderline hypertension이라 하여 각 개인에 따라 고혈압 환자로 취급하기도 한다(Bishop 등, 1979).

고혈압의 종류에는 본태성 고혈압(essential hypertension)과 속발성 고혈압(secondary hypertension)이 있다(Reid와 Rubin, 1989). 속발성 고혈압은 약물이나 신장의 기능 이상, 친크롬화 세포종과 같은 질환, Cushing's syndrome, Conn's syndrome 등의 스테로이드 생성 및 분비 이상과 같은 원인에 의해 이차적으로 혈압이 상승된 경우를 말하며 그 발생원인을 제거해 주면 근원적 치료가 가능하다. 그러나 실제 임상적으로 고혈압 환자의 80~90%를 차지하고 있는 본태성 고혈압은 혈압 상승의 원인이 뚜렷하지 않기에 발생원인 및 기전 등의 규명은 중요한 일이라 할 수 있다.

선천성 고혈압 쥐(Spontaneously Hypertensive Rats)

고혈압 발생 및 조절 기전 연구에는 다양한 동물 모델이 사용되며, 이들 동물 모델은 인위적으로 고혈압을 유발시킨 동물과 선천적으로 고혈압이 발생하는 동물로 구분될 수 있다(Reid와 Rubin, 1989).

인위적인 고혈압 모델은 유전적인 특징 및 혈압 상태가 정상적인 동물에게 약물처치, 동맥 절찰 등의 외과적 수술, 스트레스 및 환경 변화 등의 조건들을 한 가지 또는 그 이상 복합적으로 작용시켜 혈압을 상승시킨 경우로서(Ried와 Rubin, 1989) 이들 동물 모델에서 관찰되는 특징들은 주로 속발성 고혈압의 특징을 설명하는데 기여할 것으로 생각된다.

선천적으로 고혈압이 발생하는 동물은 비정상적인 유

전적 특성을 지닌 동물로 인위적인 조건을 적용하지 않아도 정상 동물에 비해 높은 혈압을 나타내는 동물을 말한다. 이들 동물 모델에서 관찰되는 고혈압과 비정상적인 특징들은 인체의 본태성 고혈압의 특징을 설명하는데 중요한 정보가 될 것이다.

선천성 고혈압 쥐는 선천적으로 고혈압이 발생하는 동물 모델 중에서 본태성 고혈압 연구에 가장 적합하다고 보고된 동물 모델이다(Yamori와 Okamoto, 1974).

이 동물은 1963년 Okamoto와 Aoki에 의해 Wistar Kyoto rats로부터 얻어지는 strain으로 생후 50일이 지나면서 혈압이 상승하기 시작하여 생후 12주가 넘으면 고혈압이 충분히 발현되어 평균 동맥 혈압이 200 mmHg 이상을 유지하게 된다(Okamoto, 1972; Okamoto와 Aoki, 1963).

선천성 고혈압 쥐의 고혈압과 사람의 본태성 고혈압은 모두 본태성이며 인위적 고혈압 동물에서와는 달리 명백한 병인이 없고, 유전적 요인과 환경적 요인이 작용하여 혈압이 상승한다는 점이 유사하다(Yamori 등, 1969).

선천성 고혈압 쥐에서의 고혈압의 발생기전과 유지현상에 대한 연구는 1970년대부터 활발히 진행되었다. 초기연구에서는 신장에서의 전해질 대사 균형 및 renin-angiotensin계, 부신, 심장, 혈액 등을 조절하는 말초 신경계 활성 변화에 관한 것이 대부분이었다(Dibona, 1977; Schedle 등, 1984). 이러한 결과들은 고혈압 발생에 신경계가 관여함을 암시하고 있으며 혈관 벽의 구조적 변화와 혈관계에 대한 지속적인 신경 지배의 변동에 의해서 고혈압이 유지됨을 시사하고 있다. 그러나 이러한 변화들은 선천성 고혈압 뿐만 아니라 여러 형태의 후천성 고혈압 현상에서 공통적으로 관찰되는 것으로 일차적 원인으로 설명이 분명하지 않다. 그 후 연구들은 중추 신경계를 대상으로 하여 고혈압의 발생과 유지에 중추 신경계의 역할이 중요함을 강조하고 있다.

중추 노르아드레날린성 신경계

혈압 조절에 관련된 중추신경계 중에서 혈압 조절에 가장 큰 영향을 미치는 신경계가 노르아드레날린성 신경계임은 여러 연구 보고들을 통해 알려져 있다(Chalmers, 1975; Haeusler 등, 1972; Reis와 Fuxe, 1968).

혈압 조절 중추가 있는 것으로 알려진 연수의 망상체, nucleus tractus solitarius(NTS)와 시상하부 등에 노르아드레날린성 신경 분포가 많고, 또한 중추 신경계내로 노르아드레날린 수용체 효능약 및 길항약 투여에 의해 혈압 변동이 유발된다(Philippu 등, 1973).

혈압 조절과 관련된 중추 노르아드레날린성 신경계 활성의 상관성을 이 신경계의 특성과 관련해서 알아보는 것은 실험방법상으로 우선 신경전달물질인 노르에피네프린의 함량 변화, 교체율 변화, 합성 속도, 대사 속도 등을 이들 신경 전달 물질 합성 및 대사 효소들과 연관시켜 추적할 수 있어야 가능하며 아울러 관련 α 및 β -수용체 등의 특성 규명과 자극 정도의 구분에 의해서도

직접 또는 간접적으로 알아 볼 수 있다.

따라서 중추 노르아드레날린성 신경계의 활성 변화와 관련된 각 단계의 현상 변화를 파악하여야 하며 노르아드레날린성 신경계의 신경 전달과정, 신경 전달 물질의 생성, 파괴, 분비, 재흡수, 결합 수용체 등에 관한 연구들이 행하여졌다.

혈압 조절 중추가 존재하고 있는 것으로 알려진 연수(medulla)를 포함한 뇌간(brainstem)에서의 연구들을 요약해 보면 다음과 같다.

뇌간(brainstem) 전체를 관찰대상으로 삼았던 Yamabe 등(1973)은 신경 전달 물질인 노르에피네프린 함량과 합성 효소 활성이 정상 쥐와 선천성 고혈압 쥐 사이에 유의성 있는 차이가 없음을 보고하였다. 또한 Hano 등(1989)도 노르에피네프린 함량, 유리 및 uptake 모두 정상 혈압 쥐와 유사한 정도임을 보고하였다. 그러나 관찰부위를 뇌교/연수(pons/medulla)로 좁혀 살펴본 연구에서는 노르에피네프린 uptake 증가(Myers 등, 1981)와 합성효소 dopamine β -hydroxylase 활성 증가(Nagaoka와 Lovenberg, 1977) 등이 정상 혈압 쥐와 유의성 있는 차이를 나타낸다고 보고하였다. 수용체 변화는 혈압 조절 중추가 있는 것으로 알려진 연수 부위에서 α_1 -, α_2 - 및 β -수용체 모두 정상 혈압 쥐와 차이를 보이지 않았으며(Cantor 등, 1981; Gheyouché 등, 1980), 뇌교에서는 α_2 -와 β -수용체 결합 정도는 차이를 나타내지 않았으나(Cantor 등, 1981; Gheyouché 등, 1980), α_1 -수용체 경우는 유의성 있는 차이가 없다는 보고(Cantor 등, 1981)와 함께 결합 정도가 증가(Gheyouché 등, 1980) 하였다는 보고도 있다.

좀더 세분하여 각 nuclei별로 수행된 연구 결과를 살펴보면 압수용체를 통해 신경성 조절을 매개하는 nucleus tractus solitarius(NTS)에서의 노르아드레날린성 신경계 활성 특성에 관한 연구에서는 Pullen 등(1985)이 어린 선천성 고혈압 쥐에서 α_1 -수용체 결합 밀도 증가를 보고하였으며, 또한 이들은 고혈압이 완전히 발생한 성숙한 선천성 고혈압 쥐에서는 정상 혈압 쥐와 α_1 -수용체 결합 정도가 유사하다고 보고하였다. 그러나 성숙한 선천성 고혈압 쥐에서 α_1 -수용체 결합 정도가 증가했다는 보고(Huchet 등, 1983)도 있다. 그리고 신경 전달 물질인 노르에피네프린의 함량이나 교체율은 정상 혈압 쥐와 동일한 정도를 보였다(Koulu 등, 1986c)는 보고와 함께 노르에피네프린 함량이 적다(Yao 등, 1989)는 보고도 있다. 이 부위에서 합성 효소인 dopamine β -hydroxylase 활성은 정상 혈압 쥐와 동일함이 보고되었다(Saavedra 등, 1978; 1975). 따라서 이들 결과로는 NTS가 선천성 고혈압 쥐의 병소로 작용할 가능성은 제시되었으나 정확히 작용한다고 할 수는 없다. NTS lesion시 혈압 조절 중추에 disinhibition이 일어나 sympathetic outflow가 증가되어 혈압이 상승하는 것을 보아 NTS가 혈압 조절 중추에 대해 억제 작용을 함을 알 수 있다. 또한 NTS에

노르에피네프린을 microinjection하면 혈압이 강하(De Jong, 1974)하는 것을 보아 노르아드레날린성 신경계가 NTS로 연결되어 NTS를 관할하는 것으로 추정되며 그 역할을 담당하는 노르아드레날린성 신경 활성화가 저하된 결과가 아닐까하는 가설이 있으나 아직은 증명되지 못했다.

Locus coeruleus(LC) 부위는 두뇌 중 가장 큰 카테콜아민성 신경계 세포체 모임으로 전기 자극시 혈압이 상승(Kawamura 등, 1988, 1978; Drolet와 Gauthier, 1984)하며 그 효과는 시상하부에 α_2 -수용체 효능제 전처리(Gurtu 등, 1984)나 6-OHDA(Drolet와 Gauthier, 1985), guanethidine(Gurtu 등, 1984) 전처리에 의해 억제된다. 또한 노르에피네프린 등을 microinjection하면 혈압 강하 효과가 나타난다(Sved와 Felsten, 1987; Sinha 등, 1984). 혈압 조절 중추로 알려진 시상하부와 NTS로 innervation하며 또한 NTS로부터 정보를 받기도 한다. 이로써 LC 부위는 NTS, 시상하부와 함께 혈압 조절에 참여함을 알 수 있다. 노르아드레날린성 신경계 활성을 알아보면 고혈압이 완전히 발생하기 전인 어린 선천성 고혈압 쥐에서는 노르에피네프린 함량의 차이가 없다(Yao 등, 1989; Koulu 등, 1986c; Fujino, 1984; Saavedra 등, 1978)는 보고와 증가(Winternitz 등, 1984) 되었다는 보고가 있으며, 교체율(Koulu 등, 1986c)과 α_1 , α_2 -수용체 결합 밀도는 정상 혈압 쥐에 비해 증가(Luque 등, 1991; Pullen 등, 1985) 되었으며, 합성 효소인 tyrosine hydroxylase, dopamine β -hydroxylase 활성은 저하(Luque 등, 1991; Saavedra 등, 1978, 1975)된 결과도 있으며 유의성 있는 차이가 없다(Nagatsu 등, 1976)는 결과도 있다. 그와는 달리 고혈압이 완전히 발생한 성숙한 선천성 고혈압 쥐에서는 노르에피네프린 함량(Koulu 등, 1986c; Fujino, 1984; Winternitz 등, 1984; Saavedra 등, 1978), 교체율(Koulu 등, 1986c) 및 합성 효소 tyrosine hydroxylase, dopamine β -hydroxylase(Luque 등, 1991; Saavedra 등, 1978)와 α_1 -수용체 결합 정도(Pullen 등, 1985; Huchet 등, 1983) 모두 정상 혈압 쥐와 유의성 있는 차이를 보이지 않았다. 이상의 결과를 보면 대체로 locus coeruleus 부위에서의 노르아드레날린성 신경계 활성이 혈압이 완전히 상승하기 전인 어린 선천성 고혈압 쥐에서는 정상 혈압 쥐와 차이를 보였으나 혈압이 완전히 상승한 선천성 고혈압 쥐에서는 정상 혈압 쥐와 신경 활성 차이를 보이지 않으므로 이 부위에서 노르아드레날린성 신경 활성화는 혈압이 상승하는 단계 즉, 고혈압 발생에 기여할 것으로 생각된다. 1988년 Kawamura 등은 성숙한 선천성 고혈압 쥐와 정상 혈압 쥐의 locus coeruleus 부위를 전기 자극한 후에 혈압 변동과 locus coeruleus discharge 정도를 측정된 결과 discharge 정도와 혈압 변동이 일치하지 않는 결과를 보고함으로써 성숙한 선천성 고혈압 쥐에서는 locus coeruleus가 혈압에 관여하는 sympathetic tone을 조절하지 않을 가능성을 시사하였다.

혈압 조절에 일부 참여하는 중뇌(midbrain) 부위에서의 연구 결과는 다음과 같다. Gheyouché 등(1980)은 성숙한 선천성 고혈압 쥐에서 α_1 -수용체 결합 밀도 증가를 보고한 반면, Cantor 등(1981)과 Yamada 등(1985)은 정상 혈압 쥐와 동일함을 보고하였다. α_2 -수용체 연구에서는 성숙한 선천성 고혈압 쥐와 동일 연령의 정상 혈압 쥐의 결합 정도가 동일함이 보고되었다(Cantor 등, 1981; Gheyouché 등, 1980). 또한 β -수용체 연구에서도 고혈압이 발생하기 전인 어린 선천성 고혈압 쥐와 고혈압이 완전히 발생한 성숙한 선천성 고혈압 쥐 모두 정상 혈압 쥐와 동일한 결합 정도를 보여 유의성 있는 차이가 없음이 보고되었다(Yamada 등, 1985; Gheyouché 등, 1980). 그러나 이러한 수용체 연구만으로는 이 부위에서의 노르아드레날린성 신경 활성 특이성이 선천성 고혈압 쥐에서 고혈압 발생 및 유지에 기여하는지는 알 수 없기에 좀 더 다양한 종류의 연구가 수행되어야 할 것이다.

혈압 조절의 고위 중추로 생각되는 시상하부에서의 연구 결과들을 살펴 보면 Fujino(1984)는 신경 전달 물질인 노르에피네프린의 함량이 혈압이 상승하기 전인 어린 선천성 고혈압 쥐에서는 정상 혈압 쥐에 비해 작으며 고혈압이 발생한 후에도 그 차이가 관찰됨을 보고(Fujino, 1984; Saavedra 등, 1978)하였다. 그러나 1989년 Hano 등은 이와 반대로 어린 선천성 고혈압 쥐와 고혈압이 완전히 발생한 성숙한 선천성 고혈압 쥐 모두에서 함량의 차이를 보이지 않은 관찰 결과를 보고하였다. 또한 이들은 노르에피네프린 유리의 경우에는 어린 선천성 고혈압 쥐에서 증가를, 성숙한 선천성 고혈압 쥐에서는 유의성 있는 차이가 없음을, 그리고 uptake 실험에서도 유리 실험의 경우와 동일한 결과를 보고하였다. 노르에피네프린 uptake 실험은 Myers 등(1981)도 선천성 고혈압 쥐에서 정상 혈압 쥐에 비해 증가된 결과를 보고하였다. 그러나 이들의 결과에서 보면 고혈압이 발생하기 전인 어린 선천성 고혈압 쥐에서도 정상 혈압 쥐에 비해 증가되었다. 어린 선천성 고혈압 쥐에서 신경 전달 물질 합성 효소 중 속도 제한 효소(rate-limiting enzyme)인 tyrosine hydroxylase(TH) 활성은 정상 혈압 쥐와 비교해 유의성 있는 차이가 없다는 보고(Nagatsu 등, 1976)와 활성이 더 증가되었다는 보고(Nagaoka와 Lovenberg, 1977)가 있으며, 노르에피네프린을 합성하는 효소인 dopamine β -hydroxylase(DBH) 활성 역시도 증가(Nagaoka와 Lovenberg, 1977), 감소(Saavedra 등, 1978) 및 유의성 있는 차이가 없다(Nagatsu와 Lovenberg, 1976)는 보고들로 시상하부에서의 노르에피네프린 합성에 참여하는 효소 활성 연구로는 이들이 고혈압 발생에 기여하는지 알 수 없다. 그 반면 수용체 연구에서는 고혈압이 발생하기 전인 어린 선천성 고혈압 쥐와 고혈압이 완전히 발생한 성숙한 선천성 고혈압 쥐 모두에서 α_1 -수용체 함량 증가(Pullen 등, 1985; Yamada 등, 1985; Huchet 등, 1983; Cantor 등, 1981)가 일관성 있게 보고되고 있어

이것이 선천성 고혈압 쥐의 유전적 소인 즉, 혈압 상승 및 고혈압 유지에 기여하는 원인일 것으로 추정되고 있다. 그러나 α_2 - 및 β -수용체는 시상하부에서는 정상 혈압 쥐와 동일한 결합 밀도를 갖는 것으로 보고(Yamada 등, 1985; Cantor 등, 1981; Gheyouché 등, 1980)되고 있다.

시상하부는 선천성 고혈압 쥐 연구에서 가장 일관성이 있는 결과를 보이는 부위로 노르에피네프린 합성 효소 연구는 선천성 고혈압 쥐에서의 역할에 대한 정확한 정보를 주지 못하고 있으나 함량, 유리, uptake 및 수용체 연구 결과는 선천성 고혈압 쥐의 시상하부부위의 노르아드레날린성 신경계가 정상 혈압 쥐에 비해 신경 전달 물질 함량은 감소하고 uptake는 증가되어 신경 활성이 저하되어 있으며 이에 따라 α_1 -수용체가 증가되어 나타나는 up-regulation을 보이는 것으로 해석할 수 있다. 따라서 이것은 고혈압과 연관을 가질 가능성을 시사하고 있다. 그리고 이러한 특이성은 어린 선천성 고혈압 쥐와 성숙한 선천성 고혈압 쥐 모두에서 나타나므로 시상하부에서의 특이성은 고혈압 발생 및 유지에 기여할 것으로 생각된다.

두뇌로 들어오는 모든 정보를 종합하는 부위인 대뇌 피질(cerebral cortex)에서의 연구 결과를 살펴보면 다음과 같다. 신경 전달 물질인 노르에피네프린의 함량 변화는 성숙한 선천성 고혈압 쥐에서 관찰되지 않았고(Yamabe 등, 1973), uptake는 어린 선천성 고혈압 쥐와 성숙한 선천성 고혈압 쥐에서 모두 정상 혈압 쥐에 비해 증가(Myers 등, 1981)되어 나타났다. 또한 어린 선천성 고혈압 쥐의 α_1 -수용체 결합 정도가 차이가 없고(Pullen 등, 1985), β -수용체 연구에서는 결합 정도가 감소(Myers 등, 1981) 되었다는 결과도 보고되었고 차이가 없다(Gheyouché 등, 1980)는 결과 역시도 보고되었다. 성숙한 선천성 고혈압 쥐에서는 α_2 -수용체는 결합 정도가 변화가 없었고(Yamada 등, 1985), α_1 -수용체 연구에서는 증가(Pullen 등, 1985; Huchet 등, 1983) 또는 차이 없음(Gheyouché 등, 1980)이 보고되었다. 그 반면 β -수용체 결합 정도는 감소(Myers 등, 1981) 또는 차이 없음(Yamada 등, 1985; Gheyouché 등, 1980)이 보고되었다. 그러나 대뇌 피질에서의 대부분의 차이들은 인위적으로 고혈압을 유발시킨 후천성 고혈압 쥐에서도 나타나 이것이 고혈압의 원인이기보다는 고혈압의 이차적인 결과일 가능성이 있다.

소뇌(cerebellum) 부위에서는 노르에피네프린의 uptake 증가(Myers 등, 1981)와 α_1 -, α_2 - 및 β -수용체 모두 결합 정도가 정상 혈압 쥐와 차이가 없음(Yamada 등, 1985; Gheyouché 등, 1980)이 보고되었다.

Clonidine의 혈압 강하 효과에서의 opioid의 역할

연수에 존재하는 노르아드레날린 신경계의 α -수용체를 자극하면 교감 신경성 긴장도가 감소하고 혈압이 저하된다. 또한 opioid 수용체를 자극할 경우도 이와 동일한 효과가 나타나 이들 상호간의 유사성이 발견되었다(Far-

sang 등, 1980). 그리고 naloxone이 clonidine의 혈압 강하 효과와 빈맥 효과를 차단(Farsang와 Kunos, 1979)함이 보고되어 이들 system간의 상호 작용이 예상되었다.

Farsang 등(1980)은 clonidine의 효과는 yohimbine과 naloxone 모두에 의해 차단되었으나, morphine의 효과는 naloxone에 의해서만 차단되었고 yohimbine은 차단효과를 나타내지 못하였음을 보고한 바 있다. 이 연구 결과는 clonidine이 α -수용체에 작용한 후에 opioid system이 관여했을 가능성을 시사하고 있다. 또한 clonidine 투여시 plasma에서 β -endorphin양이 증가(Kunos 등, 1981)됨이 보고되었고, β -endorphin 항체를 뇌실내 투여함으로써 clonidine의 혈압 강하 효과가 차단(Ramirez-Gonzalez 등, 1983)됨도 보고되었다.

이들 연구로부터 opioid 특히 β -endorphin 유리에 α -수용체가 중요한 역할을 담당할 가능성을 발견할 수 있으며 노르아드레날린성 신경계와 opioid system간의 상호 작용 가능성 역시도 연구 대상이 될 필요성을 인지할 수 있다.

중추 도파민성 신경계

6-Hydroxydopamine(6-OHDA)을 뇌실내에 투여하였을 때 선천성 고혈압 쥐에서는 고혈압 발생이 억제되었다(Erinoff 등, 1975; Haeusler 등, 1972). 그러나 6-OHDA 투여에 따라 모든 카테콜아민 즉, 노르에피네프린, 에피네프린, 도파민 모두 고갈되기에 이들 중 어느 신경계가 고혈압 발생에 기여하는지는 정확히 알 수 없다. 이를 파악하기 위해 고혈압과 가장 관련이 많은 것으로 알려진 노르아드레날린성 신경계를 선택적으로 고갈시키기 위해 forebrain으로 연결되는 ascending fiber bundle이 지나가는 중뇌(midbrain)에 6-OHDA를 국소 주입하여 에피네프린과 도파민에는 영향을 주지않고 노르에피네프린만을 고갈시켰다. 그러나 혈압은 6-OHDA를 처리하지 않은 대조군인 선천성 고혈압 쥐와 유사한 시간 경로로 상승하였다(Van den Buuse 등, 1984b). 이 연구 결과는 forebrain의 노르아드레날린성 신경계가 고혈압 발생에 기여하지 않을 가능성을 시사하였다. 그 다음으로 hindbrain의 카테콜아민성 신경계가 고혈압 발생에 관여하는지를 알아 보기 위하여 cistern에 6-OHDA를 투여하여 이 부위의 카테콜아민을 고갈시킨 결과 혈압 강하 효과는 있었으나 그 강하 정도가 작게 나타났다(Van den Buuse 등, 1986a). 이 결과는 hindbrain의 카테콜아민성 신경계가 혈압 상승에 일부 기여하나 이것이 혈압 상승 원인의 전부는 아닐 것으로 생각된다. Van den Buuse 등(1986b)은 hindbrain의 카테콜아민 중 노르에피네프린만을 고갈시키는 specific neurotoxin DSP-4를 이용하여 노르아드레날린성 신경계와 고혈압과의 상관성을 알아본 결과를 보고한 바 있다. DSP-4의 1회 투여에 의해 노르에피네프린이 거의 고갈되고 에피네프린과 도파민도 약간 고갈된 경우에는 혈압은 약간 저하된 반면,

DSP-4 반복 투여에 의해 노르에피네프린만이 아니라 에피네프린과 도파민 역시도 많이 고갈된 경우에는 혈압이 현저히 저하되었다. 따라서 이 때의 강압 효과는 노르에피네프린만의 고갈에 의한 것이 아님을 알 수 있고, 노르에피네프린보다는 도파민과 에피네프린이 관련될 가능성을 시사하고 있다.

Van den Buuse 등(1986a)은 6-OHDA 투여에 따른 고혈압 발생 억제 효과를 관찰하는 연구의 계속으로 도파민 uptake 차단제인 GBR-12909 전처리에 따른 6-OHDA 효과의 반전을 관찰하여 고혈압 발생에 도파민성 신경계가 관여함을 보였으며 또한 이들은 노르아드레날린성 신경 섬유 다발이 지나가는 ventral tegmental area (VTA)와 도파민 신경계가 많은 substantia nigra 부위를 전기 자극에 의해 손상시켜 이에 따른 혈압 변동을 관찰함으로써 고혈압 발생에 노르에피네프린보다는 도파민이 관여함을 다시금 보여 주었다.

혈압 조절과 관련하여 도파민 신경계는 노르아드레날린성 신경계에 비해 많은 연구가 진행되지 않았다. 고혈압 발생 단계인 어린 선천성 고혈압 쥐에서의 도파민 신경계의 신경 활성을 연구한 결과들을 살펴보면 대뇌 피질, 시상하부, striatum, nucleus accumbens 부위의 도파민 uptake 감소(Myers 등, 1981)가 보고되었으며, 도파민 함량은 locus coeruleus에서는 정상 혈압 쥐에 비해 증가되었고 시상하부, A1 cell body와 nucleus tractus solitarius 및 raphe nucleus에서는 유의성 있는 차이가 없음(Yao 등, 1989; Koulu 등, 1986c; Fujino, 1984)이 보고되었다. 도파민 합성 효소인 tyrosine hydroxylase (TH) 활성은 선천성 고혈압 쥐의 striatum 부위에서 증가(Nagaoka와 Lovenberg, 1977)되었으며, 시상하부 부위에서는 Nagatsu 등(1976)이 차이 없음을 보고한 반면, Nagaoka와 Lovenberg(1977)는 증가됨을 보고하였다. 그 밖에 caudate nucleus, substantia nigra, C1, C2 cell bodies, locus coeruleus에서는 정상 혈압 쥐와 유사한 효소 활성이 관찰되었다(Nagatsu 등, 1976; Renaud 등, 1976).

성숙한 선천성 고혈압 쥐에서는 대뇌 피질에서의 도파민 함량(Van den Buuse 등, 1984b; Versteeg 등, 1976; Yamabe 등, 1973)과 시상하부에서의 도파민 유리(Tuomisto 등, 1983)가 증가된 반면 대뇌 피질과 striatum 그리고 시상하부에서의 도파민 uptake는 감소(Myers 등, 1981)된 결과가 보고되었다. 뇌간 부위에서는 도파민 함량이 정상 혈압 쥐와 차이를 보이지 않았고(Yamabe 등, 1973), locus coeruleus에서도 함량의 차이를 보이지 않았다(Koulu 등, 1986c). 신경과 신경 사이에 정보 전달을 담당하는 전두 피질, striatum(Chiu 등, 1982; Le Fur 등, 1981), 및 mesolimbic area(Chiu 등, 1984) 그리고 hypothalamus 특히 posterior hypothalamus(Lim 등, 1989)에서 수용체 밀도의 증가를 관찰하였다.

중추 아드레날린성 신경계

두뇌 중 아드레날린성 신경계는 주로 뇌간(brainstem)

에 위치하고 노르아드레날린성, 도파민성 신경계에 비해 분포 정도가 미약하여 이에 관한 연구가 활발하지 못하였다. 그러나 Ross 등(1984)에 의해 혈압 조절 중추가 연수의 망상체 부위 중 area C1 즉, 아드레날린성 신경 세포체 모입입이 보고된 후 그 중요성이 부각된 바 있다(Granata 등, 1985; Ross 등, 1985, 1984a, 1984b). Rostral ventrolateral medulla(RVLM)은 NTS에서 정보를 받으며 시상하부로 정보를 보내고 있어 시상하부와 RVLM에서의 아드레날린성 신경계 활성이 연구 대상이 되고 있다(Dev 등, 1992; Takayama와 Miura, 1992; Cravo 등, 1991; Routledge와 Marsden, 1987).

시상하부는 많은 다양한 신경들이 존재하기 때문에 상대적으로 분포가 낮은 아드레날린성 신경계의 신경 활성을 생화학적 방법으로 연구하는데 많은 제약이 따른다. 따라서 이제까지 대부분의 연구들은 쥐보다는 좀더 몸집이 큰 고양이를 연구대상으로하여 전기 생리학적 방법(Chan 등, 1990; Smith와 Barron, 1990; Routledge와 Marsden, 1987)과 약물학적 방법(Baccafusco와 Magri, 1990; Ernsberger 등, 1990; Eliash 등, 1988; Kubo 등, 1986) 등을 이용하여 시상하부와 연수의 RVLM의 신경회로가 혈압 조절에 중요하며 그것이 아드레날린성 신경계임을 보고하고 있다. RVLM 역시도 area A1과 아주 근접하고 있어 이 두가지 부위를 분리하여 생리학적 연구를 수행하기가 어려운 상황이다.

노르에피네프린에서 에피네프린을 합성시키는 효소인 phenylethanolamine *N*-methyl transferase(PNMT)가 아드레날린성 신경계의 활성 지표로 사용되는데 RVLM 부위인 area C1를 포함하여 시상하부, median eminence, area postrema, locus coeruleus에서 정상 혈압 쥐와 차이가 없다고 보고(Renaud 등, 1984; Saavedra 등, 1978, 1975)되었고 어린 선천성 고혈압 쥐의 area A1, A2(NTS), C2 부위에서는 정상 혈압 쥐보다 높은 활성이 보고(Saavedra 등, 1978, 1975) 되었다. 1984년 Fujino는 신경 전달 물질인 에피네프린 함량 측정 결과 어린 선천성 고혈압 쥐의 area A1 부위에서만 정상 혈압 쥐보다 에피네프린을 많이 가지고 있고, 시상하부, median eminence, locus coeruleus, area A2(NTS) 부위에서는 어린 쥐와 성숙한 쥐 모두 정상 혈압 쥐와 동일한 수준의 에피네프린을 갖는다고 보고하였다.

중추 세로토닌성 신경계

심혈관계를 조절하는 중추로 알려진 연수와 시상하부에는 카테콜아민성 신경계 외에 세로토닌성 신경계가 분포하고 있다(Dahlstrom와 Fuxe, 1964). 또한 정상 혈압 쥐에서 혈압 변동 유발에 따라 세로토닌 신경 활성이 변화함이 보고되었다(Echizen와 Freed, 1984). 연수의 B1과 B3 groups을 자극하였을 때 혈압이 상승하고 이 부위에 α -methyldopa를 미세주입하였을 때 혈압이 강하하는 것을 관찰하였다. 그리고 5,7-dihydroxytryptamine으로 세로토닌성 신경계를 파괴시키면 이 효과들이 약

화되어 혈압 조절에 중추 세로토닌성 신경계가 참여함을 시사(Choy와 Chalmers, 1984)하였다.

선천성 고혈압 쥐의 세로토닌성 신경계의 활성 특성을 연구한 결과들은 다음과 같다.

우선 고혈압이 완전히 발생하기 전인 어린 선천성 고혈압 쥐에서의 연구들을 살펴보면 뇌간(brainstem) 부위 중 A1-C1 cell bodies groups, nucleus tractus solitarius, locus coeruleus, nucleus raphe magnus, nucleus raphe pallidus에서 세로토닌의 교체율이 증가(Koulu 등, 1986a, 1986b)됨이 관찰되었으며, *in vivo* 실험에서는 시상하부와 뇌간에서 세로토닌 합성 속도 증가(Smith 등, 1979)가 관찰되었다. 그러나 합성을 담당하는 tryptophan hydroxylase 활성은 시상하부에서만 증가되어 나타났고 뇌간에서는 정상 혈압 쥐와 유의성 있는 차이가 없었다(Nagaoka와 Lovenberg, 1977).

이상의 결과는 대체로 어린 선천성 고혈압 쥐의 시상하부와 뇌간 부위에서는 정상 혈압 쥐에 비해 중추 세로토닌성 신경 활성이 증가된 것을 시사하며 이러한 특성이 중추 카테콜아민성 신경계와 함께 고혈압 발생에 기여할 것으로 생각할 수 있다.

혈압이 완전히 상승한 성숙한 선천성 고혈압 쥐에서는 시상하부 부위에서 세로토닌 함량 증가가 보고되었고, 중추 세로토닌성 신경의 가장 큰 핵인 nucleus raphe를 비롯하여 forebrain과 뇌교/연수 부위에서는 정상 혈압 쥐와 동일한 세로토닌 함량을 보였으며(Koulu 등, 1986b; Howe 등, 1981), 시상하부와 nucleus raphe에서의 세로토닌 교체율 정도(Koulu 등, 1986a) 및 대뇌 피질과 해마에서의 세로토닌 수용체 결합 특성(Chiu 등, 1984)은 정상 혈압 쥐와 유사함이 보고되었다. 또한 약물학적 연구에서는 세로토닌 수용체 길항약 투여로 선천성 고혈압 쥐에서 혈압 강하 효과가 나타났다는 보고(Wolf 등, 1981)와 나타나지 않았다는 상반된 보고(Cohen 등, 1983)가 있다.

중추 세로토닌성 신경계가 고혈압에 기여하는지의 여부에 대해서는 논쟁이 많다. 그러나 위와 같은 연구 결과들을 통해 성숙한 선천성 고혈압 쥐에서 시상하부를 제외한 부위에서의 중추 세로토닌성 신경계가 고혈압 유지에 기여할 역할의 중요성은 크지 않을 것으로 보이며 시상하부에서의 세로토닌성 신경 활성이 지니는 혈압 조절 기능에 관해서는 계속적인 연구가 필요한 실정이다.

연구에서의 문제점

선천성 고혈압 쥐를 대상으로 고혈압 발생 원인 규명을 위한 연구가 많이 이루어졌으며 그 결과들이 중추 신경계의 다양한 부위에서 신경계가 고혈압 발생 및 유지에 관여할 가능성은 제시하였으나 연구 결과의 다양성과 부분적인 일관성의 결핍으로 인하여 그들이 어떤 기전으로 혈압을 상승시키는지에 대한 정확한 정보는 주지 못하고 있다.

이러한 연구들의 문제점을 몇 가지 지적하자면 첫째,

선천성 고혈압 쥐는 본태성 고혈압의 동물 모델만이 아니라 행동 과잉(hyperactivity)이라는 특징도 지니는 동물 모델이므로 단순히 대조군인 정상 혈압 쥐와 비교하여 관찰된 신경계 현상의 차이를 고혈압과 관련된 결과로만 판단하는 것은 연구 결과의 해석에 오류를 남길 가능성이 있다. 이 문제를 해결하기 위해서는 정상 혈압이면서 행동 과잉 현상도 가지는 쥐를 대조군으로 사용하든지 아니면 단순 비교가 아니라 그 때 나타난 결과를 실험 당시의 혈압 변동과 연관시켜 알아보는 연구가 수행되어야 하겠다.

둘째, 선천성 고혈압 쥐 자체가 polygenic하게 고혈압이 유발되며 또한 외부 환경 영향을 많이 받고 있다. 따라서 각 연구자가 사용하는 선천성 고혈압 쥐의 상태가 모두 다를 수 있기에 이 또한 결과가 다양하게 나오는 원인 중 하나일 가능성을 고려하여야 한다.

셋째, 선천성 고혈압 쥐는 Wistar Kyoto rat(WKY)에서 나온 strain이기에 유전적으로 WKY와 유사하다. 그러기에 대조군으로 WKY를 사용하는 것이 원칙일 것이다. 대부분의 연구에서 대조군으로 WKY를 사용하고 있으나 일부 연구자들은 wistar를 대조군으로 사용함으로써 선천성 고혈압 쥐와 wistar에서의 실험 결과가 고혈압과 관여되는 것인지 아니면 선천성 고혈압 쥐와 wistar 간의 단순 유전자 차이에 의한 것인지를 선별 확인하는데 어려움을 겪는 경우가 자주 있는 편이다.

앞으로의 연구 방향

기존의 연구에서 생화학적 연구 결과들은 전기 생리학 연구 결과에 비해 결과 해석이 모호한 점이 많았다. 전기 생리학 연구 역시 특정 두뇌 부위가 혈압 조절에 관여한다는 것은 명확히 할 수 있으나 그 부위의 어떤 특정 신경계가 그 역할을 담당하는지를 명쾌히 밝히는 데는 한계성을 지닌다. 이러한 생화학적, 전기 생리학 연구의 한계를 극복하기 위해서는 결과 판정의 지표 선정에 신중해야 하며 약물학적 연구기법 역시도 접목되어야 할 것으로 생각된다.

혈압 반응을 보는 연구들외에는 대부분의 연구들이 *in vitro*에서 수행되는데 *in vitro* 실험결과들이 전부 *in vivo* 현상으로 확대 해석되는 것은 또 다른 문제점으로 인식되고 있다. 그러한 예로 신경 전달 물질의 함량 저하가 바로 그 신경계의 활성 저하로 연결되는 것은 무리가 있다. 또한 대상 신경 조직 부위를 비교적 크게 절제하여 실험하는 경우에는 미세한 부위 또는 신경핵 등에서의 중요한 변화들이 희석되어 나타나지 않거나 동일 부위라도 조직 절제 방법에 차이가 있어서 이로 인한 결과의 차이가 야기될 수 있다. 이러한 문제점을 최소화 하기 위해서는 연구 대상 부위를 좁혀 특정 부위에서의 작은 변화를 찾아낼 수 있는 방법, *in vivo* 실험 그리고 실험결과가 혈압과 연계되는 것인지를 파악할 수 있는 분명한 지표가 설정된 연구가 수행되는 것이 유용한 연구 결과를 제공할 것이다.

참고문헌

- Abrams, W.B. (1984). In summary: Satellite symposium on central alpha-adrenergic blood pressure regulating mechanisms. *Hypertension* **6**, II87-II93.
- Bishop, S. P. and Detweiler, D. K. (1979). Systemic hypertension. In *Spontaneous animal models of human disease*. (Andrews, E. J., Ward, B. C. and Altman, N. H., Ed.), pp. 50-56. Academic Press, New York.
- Buccafusco, J. J. and Magri, V. (1990). The pressor response to spinal cholinergic stimulation in spontaneously hypertensive rats. *Brain Res. Bull.* **25**, 69.
- Cantor, E. H., Abraham, S. and Spector, S. (1981). Central neurotransmitter receptors in hypertensive rats. *Life Sci.* **28**, 519-526.
- Chalmers, J. P. (1975). Brain amines and models of experimental hypertension. *Circ. Res.* **36**, 469-480.
- Chalmers, J. P., Petty, M. A. and Reid, J. L. (1979). Participation of adrenergic and noradrenergic neurones in central connections of arterial baroreceptor reflexes in the rat. *Circ. Res.* **45**, 516-522.
- Chan, R. K. W., Chan, Y. S. and Wong, T. M. (1990). Cardiovascular responses to electrical stimulation of ventrolateral medulla of the spontaneously hypertensive rat. *Brain Res.* **522**, 99-106.
- Chiu P., Rajakuma G., Chiu S., Kwan C. Y., and Mishra R. K. (1982). Enhanced [³H]-spiroperidol binding in the striatum of SHR. *Eur. J. Pharmacol.* **82**, 243.
- Chiu, P., Rajakumar, G., Chiu, S., Kwan, C. Y. and Mishra, R. K. (1984). Differential changes in central serotonin and dopamine receptors in SHR. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiat.* **8**, 665-668.
- Chiueh, C. C. and Thoa, N. B. (1976). Turnover of hypothalamic catecholamine of SHR. Fourth international catecholamine symposium 1455-1457.
- Choy, V. J. and J, Chalmers. (1984). Importance of central serotonin neurons in the hypotensive action of methyl dopa in the rat. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **11**, 37-44.
- Ciriello, J. (1983). Brainstem projections of aortic baroreceptor afferent fibers in the rat. *Neurosci. Lett.* **36**, 37-42.
- Cohen, M. L., Fuller, R. W. and Kurz, K. D. (1983). LY53857, a selective and potent serotonergic (5-HT₂) receptor antagonist, does not lower blood pressure in the spontaneously hypertensive rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **227**, 327-332.
- Cravo, S. L., Morrison, S. F. and Reis, D. J. (1991). Differentiation of two cardiovascular regions within caudal ventrolateral medulla. *Am. J. Physiol.* **261**, R985-R994.
- Dahlstrom, A. and Fuxe, K. (1965). Experimentally induced changes in the intraneuronal amine levels of bulbospinal neuron systems. *Acta Physiol. Scand. Suppl.* **64**, 7-36.
- De Jong, W. (1974). Noradrenaline: central inhibitory control of blood pressure and heart rate. *Eur. J. Pharmacol.* **29**, 179-181.
- Dev, B. R., Mason, P. A. and Freed, C. R. (1992). Drug-induced changes in blood pressure lead to changes in extracellular concentrations of epinephrine, dihydroxyphenylacetic acid, and 5-hydroxyindoleacetic acid in the rostral ventrolateral medulla of the rat. *J. Neurochem.* **58**, 1386-1394.
- Dibona, G. F. (1977). Neurogenic regulation of renal tubular sodium reabsorption. *Am. J. Physiol.* **233**, F73-F81.
- Drolet, G. and Gauthier, P. (1984). Peripheral mechanism of the pressor response induced by electrical stimulation of the locus coeruleus in rats. *Fed. Proc. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.* **43**, 1020.
- Drolet, G. and Gauthier, P. (1985). Peripheral and central mechanism of the pressor response elicited by stimulation of the locus coeruleus in the rats. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **63**, 599-605.
- Echizen, H. and Freed, C. R. (1984). Altered serotonin and norepinephrine metabolism in rat dorsal raphe nucleus after drug-induced hypertension. *Life Sci.* **34**, 1581-1589.
- Eliash, S., Urea, G. and Cohen, S. (1988). The antihypertensive effect of ethylcholine aziridinium (AF64A), a cholinergic neurotoxin, in spontaneously hypertensive rats, following administration into the posterior hypothalamus. *Life Sci.* **42**: 1669-1674.
- Erinoff, L., Heller, A. and Oparil, S. (1975). Prevention of hypertension in the SHR: effects of differential central catecholamine depletion. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **150**, 748-754.
- Ernsberger, P., Giuliano, R., Willette, R. N. and Reis, D. J. (1990). Role of imidazole receptors in the vasodepressor response to clonidine analogs in the rostral ventrolateral medulla. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **253**: 408-418.
- Farsang, C. and Kunos, G. (1979). Naloxone reverses the antihypertensive effect of clonidine. *Br. J. Pharmacol.* **67**, 161-164.
- Farsang, C., Ramirez-Gonzalez, M. D., Mucci, L. and Kunos, G. (1980). Possible role of an endogenous opiate in the cardiovascular effects of central alpha adrenoceptor stimulation in spontaneously hypertensive rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **214**, 203-208.
- Fujino, K. (1984). Brain catecholamines in spontaneously hypertensive and DOCA-salt hypertensive rats. *Acta Med. Okayama* **38**, 325-340.
- Gheyouche, R., Le Fur, G., Colotte, O., Burgevin, M. C. and Uzan, A. (1980). Evidence of an increase in brain postsynaptic receptors in spontaneously hypertensive rats. *Communications J. Pharm. Pharmacol.* **32**, 366-369.
- Goldstein, D. S. and Lake, C. R. (1984). Plasma norepinephrine and epinephrine levels in essential hypertension. *Fed. Proc.* **43**, 57-61.
- Granata, A. R., Ruggiero, D. A., Park, D. H., Joh, T. H. and Reis, D. J. (1985). Brainstem area with C1 epinephrine neurons mediates baroreflex vasodepressor responses. *Am. J. Physiol.* **248**, H547-H567.
- Gurtu, S., Pant, K. K., Sinha, J. N. and Bhargava, K. P. (1984). An investigation in to the mechanism of cardiovascular responses elicited by electrical stimulation of locus coeruleus and subcoeruleus in the cat. *Brian Res.* **301**, 59-64.
- Haeusler, G., Gerold, M. and Thoenen, H. (1972). Cardiovascular effects of 6-hydroxydopamine injected into a lateral brain ventricle of the rat. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* **274**, 211-228.
- Hano, T., Jeng, Y. and Rho, J. (1989). Norepinephrine release

- and reuptake by hypothalamic synaptosomes of SHR. *Hypertension* **13**, 250-255.
- Howe P. R. C., Stead B. H., and Chalmers J. P. (1981). Central 5-hydroxytryptamine and tryptophan hydroxylase in hypertensive rats. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **8**, 408.
- Huchet, A. M., Huguet, F., Ostermann, G., Bakri-logeais, F., Schmitt, H. and Narcisse, G. (1983). Central alpha 1-adrenoceptors and cardiovascular control in normotensive and SHR. *Eur. J. Pharmacol.* **95**, 207-213.
- Judy, W. V., Watanabe, A. M., Henry, D. P., Besch, H. R., Murphy, W. R. and Hockel, G. M. (1976). Sympathetic nerve activity role in regulation of blood pressure in the SHR. *Circ. Res. (Supp. II)* **38**, II21-II29.
- Juskevich, J. C., Robin, D. S. and Whitthorn, D. (1978). Effect of hypothalamic stimulation in spontaneously hypertensive and Wistar Kyoto rats. *Eur. J. Pharmacol.* **51**, 429-439.
- Kawamura, H., Gunn, C. G. and Frohlich, E. D. (1978). Cardiovascular alteration by nucleus locus coeruleus in spontaneously hypertensive rats. *Brain Res.* **140**, 137-147.
- Kawamura, H., Maki, M., Higashi, H., Komatsu, K., Mitsubayashi, H., hara, K., Tomori, H. and Hatano, M. (1988). Diminished sympathetic excitation of locus coeruleus noradrenergic neurons in the conscious mature spontaneously hypertensive rats. *J. Hypertension* **6**, S518-S520.
- Koulu, M., Saavedra, J. M., Bjelogric, N., Niwa, M., Agren, H. and Linnoila, M. (1986a). Serotonin turnover in discrete hypothalamic nuclei and mesencephalic raphe nuclei of young and adult SHR. *Brain Res.* **379**, 257-263.
- Koulu M., Saavedra J. M., Niwa M., Scheinin M., and Linnoila M. (1986b). Association between increased serotonin metabolism in rat brainstem nuclei and development of SHR. *Brain Res.* **381**, 257.
- Koulu, M., Saavedra, J. M., Niwa, M. and Linnoila, M. (1986c). Increased catecholamine metabolism in the locus coeruleus of young SHR. *Brain Res.* **369**, 361-364.
- Kubo, T., Goshima, Y., Ueda, H. and Misu, Y. (1984). Presynaptic modulation of norepinephrine release in th hypothalamus and brainstem of SHR. *Jpn. Heart J.* **25**: 853.
- Kubo, T. J., Nagra, J., Kihara, M. and Misu, Y. (1986). Cardiovascular effects of L-glutamate and gamma-aminobutyric acid injected into the rostral ventrolateral medulla in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Arch. Int. Pharmacodyn.* **279**, 150.
- Kunos, G., Farsang, C. and Ramirez-Gonzales, M. D. (1981). β -Endorphin: possible involvement in the antihypertensive effect of central alpha-receptor activation. *Science* **211**, 82-84.
- Le Fur, G., Guilloux, F., Kabouche, M., Mitrani, N., Ferris, O. and Uzan, A. (1981). Central dopaminergic neurons during development of genetic and DOCA-salt hypertension in the rat. *Developmental Brain Res.* **1**, 153-163.
- Lim, D. K., Ito, Y., Hoskins, B., Rockhold, R. W. and Ho, I. K. (1989). Comparative studies of muscarinic and dopamine receptors in three strains of rat. *Eur. J. Pharmacol.* **165**, 279-287.
- Lokhandwala, M. F. and Eikenburg, D. C. (1983). Presynaptic receptors and alterations in norepinephrine release in spontaneously hypertensive rats. *Life Sci.* **33**, 1527-1742.
- Luque, J. M., Guillamon, A. and Hwang, B. N. (1991). Quantitative autoradiographic study on tyrosine hydroxylase mRNA with in situ hybridization and alpha2-adrenergic receptor binding in the locus coeruleus of SHR. *Neurosci. Lett.* **131**: 163-166.
- Myers, M. M., Whittemore, S. R. and Hendley, E. D. (1981). Changes in catecholamine neuronal uptake and receptor binding in the brains of SHR. *Brain Res.* **220**: 325-338.
- Nagaoka, A. and Lovenberg, W. (1977). Regional changes in the activities in the aminergic biosynthetic enzymes in the brains of hypertensive rats. *Eur. J. Pharmacol.* **43**: 297-306.
- Nagatsu, T., Ikuta, K., Numata, Y., Kato, T., Sano, M., Nagatsu, I., Umezawa, H. and Takeuchi, T. (1976). Vascular and brain dopamine beta-hydroxylase activity in young spontaneously hypertensive rats. *Science* **191**, 290-291.
- Okamoto, K. (1972). *Spontaneous hypertension; its pathogenesis and complications.* pp. 136. Springer-Igaku Shoin, Tokyo.
- Okamoto, K. and Aoki, K. (1963). Development of a strain of spontaneously hypertensive rats. *Jpn. Cir. J.* **27**, 282-293.
- Pillippu, A., Rosenberg, W. and Przuntek, H. (1973). Effect of adrenergic drugs on pressor responses to hypothalamic stimulation. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **273**, 373-386.
- Pillippu, A., Demmeler, R. and Roensberg, G. (1974). Effects of centrally applied drugs on pressor responses to hypothalamic stimulation. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **282**, 389-400.
- Pullen, G. L., Oltmans, G. A., Berenbaum, S. A. and Hansen, T. R. (1985). Alpha1-adrenergic receptor binding in the SHR. *Hypertension* **7**, 333-339.
- Qualy, J. M. and Westfall, T. C. (1988). Release of norepinephrine from the paraventricular hypothalamic nucleus of hypertensive rats. *Am. J. Physiol.* **254**, H993-H1003.
- Ramirez-Gonzales, M. D., Tchakarov, L., Garcia, R. M. and Kunos, G. (1983). β -Endorphin acting on the brainstem is involved in the antihypertensive action of clonidine and α -methyl dopa in rats. *Circ. Res.* **53**, 150-157.
- Reid, J. L. and Rubin, P. C. (1989). Catecholamines and blood pressure. In *Handbook of experimental pharmacology* (Trendelenburg, U. and Weiner, N., Ed.), vol. 90/II, pp. 319-356. Berlin Heidelberg: Springer-verlag, Berlin.
- Reis, D. J. and Fuxe, K. (1968). Adrenergic innervation of the carotid sinus. *Am. J. Physiol.* **215**, 1054-1057.
- Renaud, B., Denoroy, L., Vincent, M., Fourniere, S., Pujol, J. F. and Sassard, J. (1984). Catecholamine synthesizing enzymes in a new strain of SHR. Fourth international catecholamine symposium. 1449-1451.
- Rhoades, R. and Pflanzner, R. (1989). *Human physiology.* pp. 576-617, Philadelphia: Saunders college publishing.
- Ross, C. A., Ruggiero, D. A. and Reis, D. J. (1981). Afferent projections to cardiovascular portions of the nucleus of the tractus solitarius in the rat. *Brain Res.* **223**, 402-408.
- Ross, C. A., Ruggiero, D. A., Park, D. H., Joh, T. H., Sved, A. F., Fernandez-Pardal, J., Saavedra, J. M. and Reis D. J. (1984a). Tonic vasomotor control by the rostral ventrolateral medulla: effect of electrical or chemical stimulation of the area containing C1 adrenaline neurons on arterial pressure, heart rate, and plasma catecholamines and vasopre-

- ssin. *J. Neurosci.* **4**, 174-495.
- Ross, C. A., Ruggiero, D. A., Joh, T. H., Park, D. H. and Reis, D. J. (1984b). Rostral ventrolateral medulla: selective projections to the thoracic autonomic cell column from the region containing C1 adrenaline neurons. *J. Comparative Neurol.* **228**, 168-185.
- Ross, C. A., Ruggiero, D. A. and Reis, D. J. (1985). Projections from the nucleus tractus solitarius to the rostral ventrolateral medulla. *J. Comparative Neurol.* **242**, 511-534.
- Routledge, C. and Marsden, C. A. (1987). Electrical stimulation of the C1 region of the rostral ventrolateral medulla of the rat increases mean arterial pressure and adrenaline release in the posterior hypothalamus. *Neurosci.* **20**, 457-466.
- Saavedra, J. M., Grobecker, H. and Axelrod, J. (1975). Adrenaline-forming enzyme in brainstem: Elevation in genetic and experimental hypertension. *Science* **191**, 483-484.
- Saavedra, J. M., Grobecker, H. and Axelrod, J. (1978). Changes in central catecholaminergic neurones in the SHR. *Circ. Res.* **42**, 529-534.
- Schedl, H. P., Miller, D. L., Pape, J. M., Horst, R. L. and Wilson, H. D. (1984). Calcium and sodium transport and vitamin D metabolism in the spontaneously hypertensive rat. *J. Clin. Invest.* **73**, 980-986.
- Smith M. L., Browning R. A., and Myera J. H. (1979). *In vivo* rate serotonin synthesis in brain and spinal cord of young SHR. *Eur. J. Pharmacol.* **53**, 301.
- Smith, J. K. and Barron, K. W. (1990). The rostral and caudal ventrolateral medulla in young spontaneously hypertensive rats. *Brain Res.* **506**, 153-158.
- Sinha, J. N., Sharma, D. K., Gurtu, S., Pant, K. K. and Bhargava, K. P. (1984). Nucleus locus coeruleus: evidence for alpha1-adrenoceptor mediated hypotension in the cat. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **326**, 193-197.
- Sved, A. F. and Felsten, G. (1987). Stimulation of the locus coeruleus decreases arterial pressure. *Brain Res.* **414**, 119-132.
- Takayama, K. and Miura, M. (1992). Difference in distribution of glutamate-immunoreactive neurons projecting into the subretrofacial nucleus in the rostral ventrolateral medulla of SHR and WKY: a double-labeling study. *Brain Res.* **570**, 259-266.
- Tuomisto, L., Yamatodani, A., Dietl, H., Waldman, U. and Philippu, A. (1983). *In vivo* release of endogenous catecholamines, histamine and GABA in the hypothalamus of wistar kyoto and SHR. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **323**, 183-187.
- Van den Buuse, M., Versteeg, D. H. G. and De Jong, W. (1984 a). Role of dopamine in the development of spontaneous hypertension. *Hypertension* **6**, 899-905.
- Van den Buuse, M., de Kloet, E. R., Versteeg, D. H. G. and de Jong, W. (1984b). Regional brain catecholamine levels and the development of hypertension in the SHR: the effect of 6-hydroxydopamine. *Brain Res.* **301**, 221-229.
- Van den Buuse, M., Versteeg, D. G. and De Jong, W. (1986a). Brain dopamine depletion by lesions in the substantia nigra attenuates the development of hypertension in the SHR. *Brain Res.* **368**, 69-78.
- Van den Buuse, M., Versteeg, D. H. G. and De Jong, W. (1986 b). Brain noradrenaline and development of hypertension: the effect of treatment with central 6-hydroxydopamine or DSP-4. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **13**, 469-476.
- Van Zwieten, P. A. (1973). The central action of antihypertensive drugs mediated via central alpha-receptors. *J. Pharm. Pharmacol.* **25**, 89-95.
- Versteeg, D. H. G., Palkovits, M., Van der Gugten, J., Wijnen, H. L. M. L. M., Smeets, G. W. M. and De Jong, W. (1976). Catecholamine content of individual brain regions of spontaneously hypertensive rats. *Brain Res.* **112**, 429-434.
- Winternitz, S. R., Wyss, J. M. and Oparil, S. (1984). The role of the hypothalamic area in the pathogenesis of hypertension in SHR. *Brain Res.* **324**, 51-58.
- Witzleb, E. (1983). Function of the vascular system. In *Human Physiology*, (Schmidt, R. F. and Thews, G. Ed.), pp. 397-455, Springer-Verlag, Berlin.
- Wolf, W. A., Kuhn, D. M. and Lovenberg, W. (1981). Pressor effects of dorsal raphe stimulation and intrahypothalamic application of serotonin in the spontaneously hypertensive rat. *Brain Res.* **208**, 192-197.
- Yamabe, H., De Jong, W. and Lovenberg, W. (1973). Further studies on catecholamine synthesis in the SHR: catecholamine synthesis in the CNS. *Eur. J. Pharmacol.* **22**, 91-98.
- Yamada, S., Ishima, T., Ashizawa, N., Hayashi, M., Tomita, T. and Hayashi, E. (1985). Specific increase of hypothalamic alpha1-adrenoceptors in spontaneously hypertensive rats: Effect of hypotensive drugs treatment. *Brain Res.* **344**, 127-133.
- Yamada, S., Ashizawa, N., Nakayama, K., Tomita, T. and Hayashi, E. (1989). Decreased density of alpha2-adrenoceptors in medulla oblongata of SHR. *Cardiovas. Pharmacol.* **13**, 440-446.
- Yamori, Y., Matsumoto, M., Yamabe, H. and Okamoto, K. (1969). Augmentation of spontaneous hypertension by chronic stress in rats. *Jpn. Circ. J.* **33**, 399-409.
- Yamori, Y. and Okamoto, K. (1974). Spontaneous hypertension in the rat, a model of human "essential" hypertension. *Proc. 80th Cong. Soc. Int. Med.* **168**.
- Yao, H., Matsumoto, T., Hirano, M., Kuroki, T., Tsutsumi, T., Uchimura, H., Nakamura, K. and Fujishima, M. (1989). Involvement of brainstem noradrenergic neurons in the development of hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Neurochem. Res.* **14**, 75-79.