

## iPRECIOマイクロインフュージョンポンプと浸透圧ポンプを用いた比較： 長期間(4週間)のアンジオテンシンII 連続投与と慢性高血圧誘発

Michigan State University, East Lansing MI, Bridget Seitz, Hannah Garver, Greg Fink

### 要約 /Summary

本研究では、慢性高血圧をもたらすために、覚醒下のアダルト・ラットにおいて実行される長期間の皮下アンジオテンシンII注入プロトコルにおいて、iPRECIOマイクロインフュージョンポンプをテストしました。

このプロトコルは、埋込み可能な浸透圧ポンプを使用した際、非常に再現性が高く、iPRECIOポンプの機能を既存技術と比較するための優れた様式です。

両種のポンプは、予想する高血圧をもたらす、iPRECIOポンプを用いた方では、より急速に高血圧が始まると共に、より高い動脈圧を維持しました。iPRECIOポンプは信頼性が高く使い易いことが立証されたと共に、データは、iPRECIOポンプが浸透圧ポンプより効率的で、慢性実験で耐用性が良好なことを示唆します。

### 序論 /Introduction

全身系動脈高血圧は、世界的な関心事です。高血圧の動物モデルは適切に特徴づけられており、ラットは高血圧の進行に関与するか、それから生じる生理的機序を特定するのに用いられる標準モデルになりました。Fink研究室の主な研究の焦点は、高血圧 - 特に交感神経が循環器系の調節にどのように影響を及ぼすか - の病理学です。

Fink研究室と他の研究室で使用され、一貫して再現される高血圧モデルは、ホルモン・アンジオテンシンIIがどのように交感神経機能に影響するかについて焦点を合わせた、慢性のアンジオテンシンII注入モデルです。Fink研究室の最終的な目的は、心血管疾患の新しい治療のアプローチを開発するために新しいモデルを使用することです。

本研究では、慢性高血圧をもたらすために、アンジオテンシンIIを、覚醒下のアダルト・ラットに14日以上投与する、慢性の皮下注入プロトコルにおいて、iPRECIOポンプをテストしました。

前述のように、このプロトコルは、既知の結果を用いてiPRECIOポンプの機能を既存技術と比較するための優れた様式である、埋込み可能な浸透圧ポンプを使用して拡張的に実施されました。

実験の結果、いずれのタイプのポンプも予測される高血圧を引き起こしましたが、iPRECIOポンプはより急速に高血圧を引き起こし、より高い動脈圧を維持することが証明されました。

iPRECIOポンプは信頼性が高く、使い易いことが証明されたと共に、浸透圧ポンプより効率的で、慢性実験での耐用性が高いことが示唆されました。

### 材料と方法 /Materials and Methods

このプロトコルでは、

- 1)最大4週間の連続注入法のために埋め込まれるときの、iPRECIOポンプの信頼性と耐久性
  - 2)経皮的にポンプに複数回、投与液を再充填することの容易さと信頼性
- について検討しました。

本実験は、7匹のSD(Sprague Dawley)ラット(体重:300-325g)を用いて行われました。動脈圧計測のために、ラジオテレメトリー送信器(PA-C40, DSI)が、すべてのラットに埋め込まれました。

3日間のコントロール期間の後、iPRECIOポンプが、すべてのラットに埋め込まれました。

すべてのポンプは、皮下で、150ng/kg/minの注入速度を生成するために、アンジオテンシンIIが充填されました。

Fink研究室で以前、Alzetミニ浸透圧ポンプを使用して得た結果データが、比較目的のために使用されました。

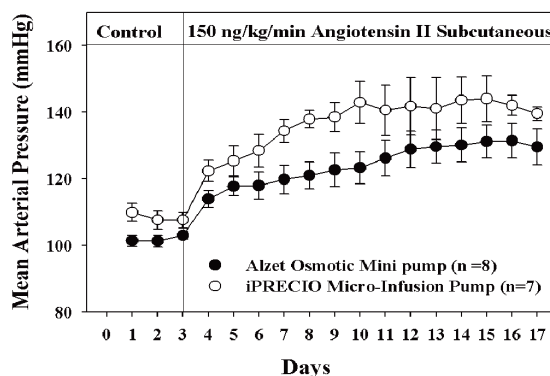


図1:

両方のポンプによるアンジオテンシンIIの皮下注入は、予想される慢性高血圧の進行をもたらしました。iPRECIOポンプでは、Alzetポンプに比べ、より急速に高血圧が始まり、より高い動脈圧レベルが維持されているように見えました。

## 外科的処置 /Surgical Procedures

## [ ラジオテレメトリーの埋込み ]

全身麻酔の下、送信器カテーテルの先端は、大腿動脈を経由して腹部大動脈に挿入されました。送信器本体は、腹部に沿って皮下ポケットに留置されました。すべての切開は、層で閉じられました。全ての動物は、7日間のリハビリ期間を与えられました。ラットは、個々のPlexiglasケージに收容され、ラジオテレメトリー・レシーバ(RPC-1、DSI)の上に配置されました。動脈血圧は、実験の全体を通じて10分毎に10秒間記録されました。市販のラジオテレメトリー・データ取得プログラム(Dataquest、DSI)が、遠隔で動脈圧をモニターするために用いられました。

## [iPRECIOマイクロインフュージョンポンプの埋込み]

3日間のコントロール期間の後、肩甲骨下の内側背面を切開し、iPRECIOポンプ用のポケットが作成されました。アンジオテンシンIIが充填されたポンプが、周囲の筋肉と縫合されました。注入液がポンプ周辺で貯留しないよう、ポンプに接続されるカテーテルのために、別のポケットが作成されました。すべての切開は閉じられ、縫合されました。各ポンプは、個々にラットに割り当てられ、設定された注入速度5.0  $\mu$ l/hrでの即時注入開始を行うため、iPRECIOマネジメントソフトウェアにてプログラムされました。再充填の日付と量は、実験の全体を通じて厳密に固守されました。

## 結果 /Results

iPRECIOポンプによるアンジオテンシンIIの皮下注入は、予想される慢性高血圧の発症に至りました。

iPRECIOポンプの使用では、浸透圧ポンプの使用時に比べ、より急速に高血圧が発症するように見えると共に、より高い動脈圧レベルを維持しました。(図1)

浸透圧ポンプは、14日間だけ使用することができました。

iPRECIOポンプは、経皮的な再充填の後、4週間の持続注入の間、高いレベルの動脈圧を維持しました。(図2)

ポンプへの注入液の再充填に困難さはありませんでした。また、ラットは、ポンプの存在に対して耐性がありました。

## 討論 /Discussion

iPRECIOマイクロインフュージョンポンプは、信頼性が高く、使用が容易です。アンジオテンシンII注入の間生じる血圧のレベルに基づき、iPRECIOポンプの効率は、浸透圧ポンプのそれを超えるように見えます。ポンプは、ラット(体重:少なくとも300g)において、長期間(少なくとも1ヵ月)耐性が良好です。

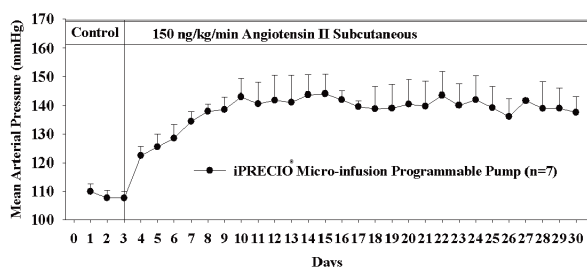


図2:

Alzetポンプは、14日間のみ使用することができました。iPRECIOポンプは、経皮的な再充填の後、4週間の持続注入の間、高いレベルの動脈圧を維持しました。

Michigan State University, East Lansing MI  
Bridget Seitz, Hannah Garver, Greg Fink

**Summary:** *This study tested the iPRECIO<sup>®</sup> pump in a chronic subcutaneous angiotensin II infusion protocol run in conscious adult rats to produce chronic hypertension. This protocol has been very reproducible when using an implantable osmotic pump, representing an excellent modality for comparing the function of iPRECIO to existing technology. Both pump types led to the expected hypertension with the iPRECIO pump initiating hypertension more rapidly, and maintaining a higher level of arterial pressure. iPRECIO proved reliable and easy to use and data suggests iPRECIO is more efficient than osmotic pumps and is well tolerated in chronic study.*

## Introduction

Systemic arterial hypertension is a global concern. Animal models of hypertension are well characterized and the rat has become a standard model used to identify physiological mechanisms that either contribute to or result from the development of hypertension. A major focus of the Fink lab is studying the pathology of hypertension, specifically how sympathetic nerves affect regulation of the cardiovascular system. A hypertension model used and replicated consistently in this and other labs is a chronic angiotensin II infusion model that focuses on how the hormone angiotensin II influences sympathetic nerve function. The ultimate goal of the Fink lab is to use novel models to develop new therapeutic approaches to cardiovascular disease.

This study tested the iPRECIO<sup>®</sup> pump in a chronic subcutaneous infusion protocol in which angiotensin II was administered over 14 days in conscious adult rats to produce chronic hypertension. As mentioned, this protocol has been performed extensively using an implantable osmotic pump, representing an excellent modality for comparing the function of iPRECIO to existing technology with known outcomes. At the conclusion of the iPRECIO study it was evident that both pump types led to the expected hypertension with the iPRECIO pump initiating hypertension more rapidly, and maintaining a higher level of arterial pressure. iPRECIO proved reliable and easy to use

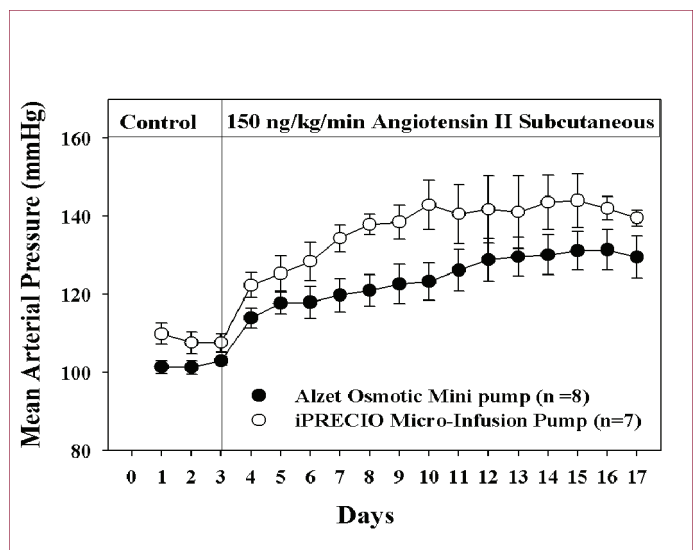


and data suggests iPRECIO is more efficient than osmotic pumps and is well tolerated in a chronic study.

## Materials and Methods:

This protocol examined 1) the reliability and durability of the iPRECIO pump when implanted for a continuous infusion of up to 4 weeks, 2) the ease and dependability of multiple refilling of the pump transcutaneously.

The study was conducted in seven Sprague Dawley rats weighing 300-325 grams. Radiotelemetry transmitters



**Figure 1:** Subcutaneous infusion of angiotensin II by both pumps led to the expected development of chronic hypertension. The iPRECIO pump appeared to initiate hypertension more rapidly, and maintain a higher level of arterial pressure than the Alzet pump.

(PA-C40, DSI) for measuring arterial pressure were implanted in all rats. After a 3-day control period, iPRECIO micro-infusion pumps were implanted in all rats. All pumps were filled with angiotensin II to produce an infusion rate of 150 ng/mg/min subcutaneously. Previously obtained data from the Fink laboratory using the Alzet mini-osmotic pump were used for comparison purposes.

## Surgical Procedures:

### Radiotelemetry implantation

Under general anesthesia, the tip of the transmitter catheter was inserted into the abdominal aorta by way of the femoral artery. The body of the transmitter was placed in a subcutaneous pocket along the abdomen. All incisions were closed in layers. All animals were given 7 days to recover. Rats were housed in individual Plexiglas® cages and placed on radiotelemetry receivers (RPC-1, DSI). The arterial blood pressure was recorded for 10 seconds every 10 minutes throughout the experiment. A commercially available radiotelemetry data acquisition program (Dataquest, DSI) was used to remotely monitor the arterial pressure.

### iPRECIO micro-infusion pump implantation

After the 3 day control period, a medial dorsal incision below the scapula was made and a pocket created for the iPRECIO micro-infusion pump. The pump, which was filled with angiotensin II, was sutured in place to surrounding muscle. A separate pocket was created for the

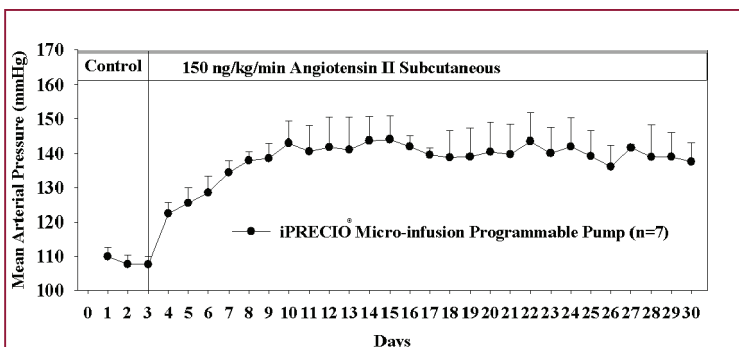
catheter attached to the pump. This was done so that infusate would not pool around the infusion pump. All incisions were sutured closed. Each pump was individually assigned to a rat and programmed into the iPRECIO management software for the *Instant* infusion mode at a set infusion rate of 5.0 ul/hr. Refill dates and volumes were strictly adhered to throughout the study.

## Results:

Subcutaneous infusion of angiotensin II by the iPRECIO pumps led to the expected development of chronic hypertension. The iPRECIO pump appeared to initiate hypertension more rapidly and maintained a higher level of arterial pressure than the osmotic pump (figure 1). The osmotic pump could only be used for 14 days. The iPRECIO pump, after transcutaneous refills, maintained an elevated level of arterial pressure for four weeks of continuous infusion (figure 2). No difficulties were experienced with filling the pumps and the rats tolerated the pump's presence well.

## Discussion

The iPRECIO micro-infusion pump is reliable and easy to use. Efficiency of the iPRECIO pump appears to exceed that of osmotic pumps, based on the level of blood pressure produced during Angiotensin II infusion. The pumps are well-tolerated for long periods of time (at least a month) by rats weighing at least 300g.



**Figure 2:** The Alzet pump could only be used for 14 days. The iPRECIO pump, after transcutaneous refills, maintained an elevated level of arterial pressure for 4 weeks of continuous infusion.