

末梢化学受容器による循環調節と麻酔

白幡 真知子*

1. はじめに

生体が全身のストレスにさらされた時、循環系の機能は、ストレスの中枢への影響及びその局所作用によって大きく変化する。循環中枢の活動状態は種々の末梢性受容器からの情報に大きく依存しており、末梢化学受容器はその中でも重要な役割を担っている。

主な末梢化学受容器としては、頸動脈小体と大動脈小体がある。頸動脈小体は、その位置から大動脈小体より研究しやすいため、その機能や呼吸循環反射作用についてよりよく知られている。本論文では的を頸動脈小体に絞り、化学受容のメカニズム、末梢化学受容器刺激の循環系への影響、頸動脈小体の機能に対する麻酔薬の影響、頸動脈小体刺激による循環系の反応に対する麻酔薬の影響について、最近の知見を加えながら概説する。

2. 頸動脈小体の機能と化学受容のメカニズム

頸動脈小体は、総頸動脈が内頸動脈と外頸動脈に分岐する部分に存在するほぼ球形の感覚器官で (Fig. 1) 動脈血中の P_{O_2} , P_{CO_2} , pH の変化に敏感に反応する。 Pa_{O_2} の低下, Pa_{CO_2} の上昇, pH の低下は、求心神経である carotid sinus nerve (舌咽神経の枝) 中 chemoreceptor 成分の神経活動の増加に変換され、延髄孤束核へ送られる。この他、chemoreceptor からの神経活動はニコチン、シアン、アセチルコリン等により増加し、また低血圧によっても増加することが知られてい

る^{12,13}。 CO_2 の重要性については最近の研究で再認識されているが^{7,14}、ここでは、古典的な生

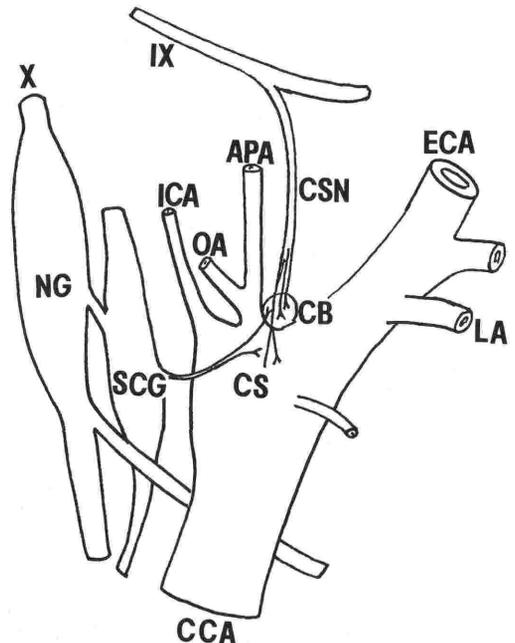


Fig. 1 The location and the innervation of the carotid body. The carotid body (CB) is located near the bifurcation of the common carotid artery (CCA) to the internal and external carotid arteries (ICA and ECA, respectively). It is innervated by the carotid sinus nerve (CSN), a branch of the glossopharyngeal nerve (IX), and a sympathetic branch from the superior cervical ganglion (SCG). APA, ascending pharyngeal artery; CS, carotid sinus; LA, lingual artery; NG, nodosa ganglion of the vagus (X); OA, occipital artery.

*Departments of Environmental Health Sciences and Anesthesiology/Critical Care Medicine
The Johns Hopkins University, 615 N. Wolfe Street,
Baltimore, MD 21205, USA

理学の教科書, 多くの麻酔科学の教科書が頸動脈小体の CO_2 に対する反応を過少評価していることを指摘しておきたい。

頸動脈小体の主な構成要素として, type I cell (glomus cell), type II cell (sustentacular cell), carotid sinus nerve の神経末端, 血管, 交感神経末端等がある。Type I cell は数も多く, carotid sinus nerve 終末との間にシナプスを形成し, また, type I cell 相互の間にシナプスを形成している。Type I cell の中には多数の小胞がみられ, アセチルコリン, ドーパミン, サブスタンス P 等の神経伝達物質が存在する²⁶⁾。Patch clamp 法を使った最近の生理学的研究から, type I cell には Na, K, Ca, Cl channel が存在し, 活動電位を発生することもわかってきた^{11, 20, 22, 44, 45, 48)}。これらの研究結果を基に, 現在では type I cell が化学受容細胞として重要視されている。Hypoxia や hypercapnia は type I cell からの神経伝達物質の放出をひきおこし, それが求心性線維の受容器に結びついて, carotid sinus nerve の活動電位を発生させると考えられる。何が興奮性の神経伝達物質であるかについては研究者の間で意見の一致をみていないが^{12, 13)}, 私達はアセチルコリンが有力候補であると考えている¹⁶⁾。

神経組織において神経伝達物質が放出されるためには, 細胞内カルシウムの上昇が必須であることはよく知られている^{2, 27)}。Hypoxia によって type I cell 内のカルシウムが上昇することが報告されている^{6, 33, 39)}。カルシウム上昇の機序については, Ca channel に重きを置くか^{32, 39, 43)}あるいは細胞内カルシウム貯蔵部の役割に重きを置く⁶⁾かによって, 研究者の間で意見がわかる。Fig. 2 は私達の仮説を模式化したものだが, hypoxia や hypercapnia は type I cell の脱分極とそれにひき続く Ca channel の活性化をひきおこし, 細胞外液中のカルシウムイオンが細胞内に流入することによって細胞内カルシウムの上昇, 神経伝達物質の放出がおこると考える。

この仮説を支持する実験結果は Fig. 4, Fig. 5 に示されているが, 結果を説明する前に実験方法について簡単に触れる。実験はネコを用い, 麻酔下に人工呼吸を行ない頸部を露出, 十分なヘパリン化の後, Fig. 3 に示すようにカテーテルの挿入, 動脈分枝の結さつを行なった。Chemoreceptor

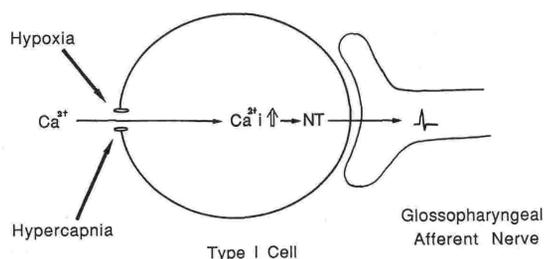


Fig. 2 Our simplified hypothesis for chemotransduction in the carotid body. Hypoxia or hypercapnia depolarizes the type I cell and activates voltage-gated calcium channels to induce the entry of calcium into the type I cell, which is followed by the release of neurotransmitters (NT) and the increase in sensory nerve activity.

からの神経活動は baroreceptor 活動の混入を防ぐため baroreceptor の神経末端を破壊した後 carotid sinus nerve の whole bundle から持続的に記録した。頸動脈小体の灌流は主に自然な血流によっているが, 必要時に, 総頸動脈と外頸動脈をクランプし, 頸動脈小体を体循環から切り離し, 種々の Krebs 液で灌流した^{40, 43)}。

Fig. 4 は, 頸動脈小体が hypoxia に反応するためには細胞外液中のカルシウムが必要であることを示している。まずネコを 8%酸素で人工呼吸すると, chemoreceptor 神経活動は上昇する。Systemic hypoxia 3分で神経活動はほぼ最大値に達するのでこの値を100%として表わした。ここで頸動脈小体を hypoxic Krebs 液 ($\text{Po}_2=30$ mmHg) で灌流した場合 (白丸) chemoreceptor 神経活動に大きな変化はない。しかし同程度の hypoxia であっても calcium-free Krebs 液の灌流 (黒丸) では, 神経活動は高い値を保つことができず減少した。

同様の実験を Ca channel blocker を使って行なった。Fig. 5A は頸動脈小体の hypoxia ($\text{Po}_2=30$ mmHg) に対する反応へのベラパミルの影響をまとめたものである。ベラパミルはその濃度に従って hypoxia の反応を抑制することが明らかに示された。Fig. 5B は頸動脈小体の hypercapnia ($\text{Pco}_2=70$ mmHg) に対する反応への影響をみたものだが, ベラパミルは hypercapnia の反応も

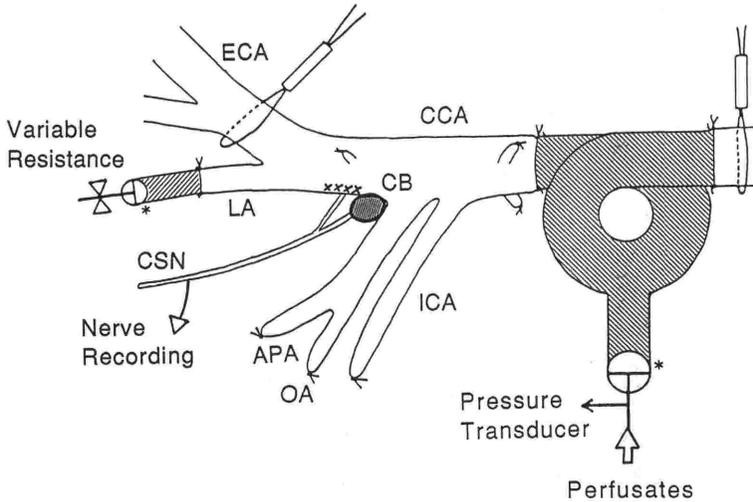


Fig. 3 Experimental setup for selective perfusion of the carotid body (CB) and carotid sinus nerve (CSN) recording. As described previously⁴⁰⁾, catheters were inserted into the common carotid artery (CCA) and the lingual artery (LA). For selective perfusion of the carotid body snares around CCA and external carotid artery (ECA) were occluded, and the lingual catheter was opened. Modified Krebs Ringer bicarbonate solution (KRB, in mM: 139 Na, 3.5 K, 1.8 Ca, 0.6 Mg, 126 Cl, 19 HCO₃, 20 glucose) was perfused at a rate of 7 to 8 ml/min with a peristaltic pump. Perfusates were exposed to several kinds of gas mixtures. Except for the perfusion period (usually 90 sec), the carotid body received its own natural blood supply. Carotid chemoreceptor neural activity was recorded from whole carotid sinus nerve in which baroreceptor activity had been eliminated. APA, ascending pharyngeal artery; ICA, internal carotid artery; OA, occipital artery; *, three way stopcocks.

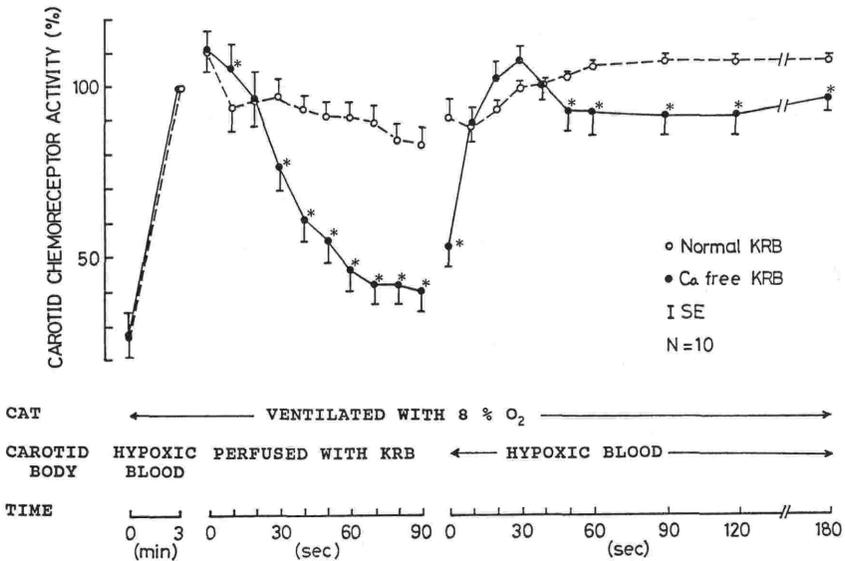
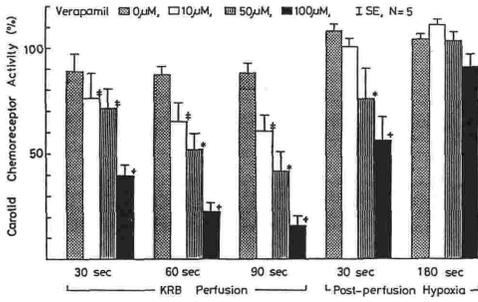


Fig. 4 Time course of carotid chemoreceptor response to hypoxia, perfusion with KRB or calcium-free KRB exposed to 95% N₂ and 5% CO₂. Maximal chemoreceptor response to hypoxia before perfusion was expressed as 100%. *, significantly different from control KRB perfusion (p < 0.05).

A. DOSE-DEPENDENT INHIBITION OF HYPOXIC RESPONSE BY VERAPAMIL



B. DOSE-DEPENDENT INHIBITION OF HYPERCAPNIC RESPONSE BY VERAPAMIL

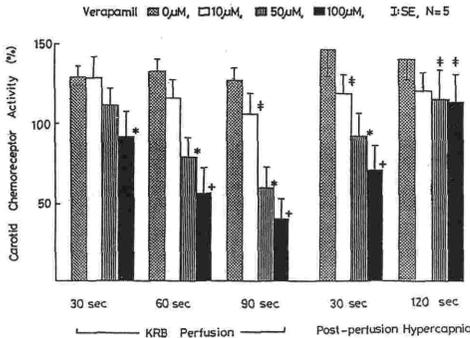


Fig. 5 Dose-dependent effect of verapamil (a calcium channel blocker) on chemoreceptor responses to hypoxia and hypercapnia. Carotid chemoreceptor activity was expressed as percent of pre-perfusion maximal chemoreceptor activity under hypoxia. +, significantly different from 0, 10, 50 μM; *, significantly different from 0, and 10 μM; ‡, significantly different from 0 μM.

同様に抑制することがわかる。他の Ca channel blocker (ニフェジピン, ジルチアゼム) も hypoxia や hypercapnia への反応に対し同様の効果のみせた。以上の結果から, hypoxia や hypercapnia 時の chemoreceptor 活動の上昇には Ca channel の活性化が必要であることが示唆された。ベラパミルやジルチアゼムは Na channel を抑制することも知られているが, この点に関する考察は既に発表済の論文に譲る⁴³⁾。

さてこの実験結果から臨床医として気になるのは, 不整脈治療や降圧目的で使用される Ca channel blocker の量で chemoreceptor 神経活動が抑

制されるかということである。実験で効果のみせた最低濃度が 10 μM と臨床使用量 (therapeutic plasma level: 3-80 nM³⁰⁾ よりかなり高いところから, 臨床には問題にならないと考えることもできる。しかし, 実験での灌流時間が90秒であるのに比し, 臨床使用では, 頸動脈小体は長時間 Ca channel blocker にさらされることになるので, この点に関しては更に研究が必要であろう。

ところで, hypoxia や hypercapnia はどの様な機序で Ca channel を活性化するのだろうか。Fig. 6 は頸動脈小体における化学受容のメカニズムについての私達の総合的な仮説だが, hypoxia と hypercapnia は異なった機序で Ca channel の活性化をひき起こすと考えられる。Hypoxia への反応には細胞の metabolism, 特に ATP レベルが関与していることが古くから示唆されている (metabolic hypothesis)^{12, 13)}。一方, hypercapnia については細胞内 pH の変動が重要な因子として考えられるが, type I cell 内の pH の調節には HCO₃⁻ イオンを介した機構が目目をあびつつある^{7, 37)}。Type I cell に存在することが知られている HCO₃⁻-permeable Cl channel も pH の調節に一役買っている可能性がある^{42, 44)}。Cl channel blocker である 9-AC (9-anthracenecarboxylic acid) を含んだ hypoxia 又は hypercapnia の Krebs 液で頸動脈小体を灌流すると, hypercapnia の反応は 9-AC の濃度に従って抑制され, 4 mM では hypercapnia の反応は完全に消失した。一方, hypoxia への反応は多少抑制されたが, 完全なブロックはみられなかった (Fig. 7)。この実験結果から hypercapnia の反応には Cl channel が正常に機能している必要があることが示唆された。Hypoxia の反応には他のメカニズムの関与があると考えられる。

Type I cell の K channel は hypoxia によって抑制されることが示されている^{10, 20, 22, 23, 45)}。最近 acidosis によっても抑制されることが報告された⁴⁶⁾。K channel の働きは, hypoxia, hypercapnia 双方の反応が統合される第一段階にあたるのかもしれない (Fig. 6)。

以上述べた頸動脈小体の化学受容のメカニズムについてまとめてみる。

(1) 頸動脈小体は動脈血中 Po₂ の低下, Pco₂ の上昇, pH の低下によって刺激され, 情報は

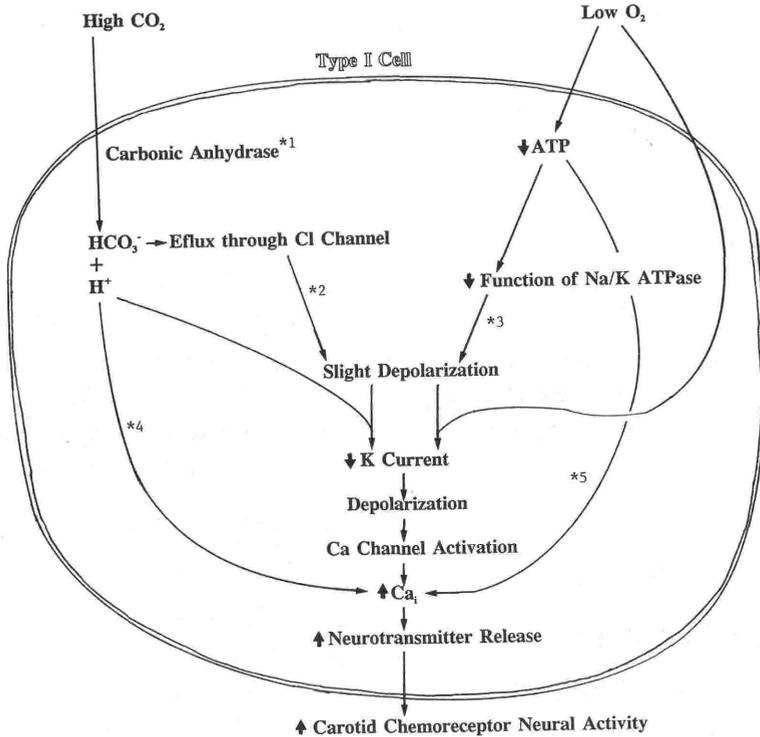


Fig. 6 Our overall hypothesis describing carotid body chemotransduction. There is substantial evidence suggesting that two separate mechanisms are involved in the chemoreception of hypoxia vs hypercapnia. During hypoxia or hypercapnia the increase in cytosolic calcium in the neurons is provided by the influx of calcium through VGCC after undergoing depolarization. *1 : The carbonic anhydrase is reported to be present in the type I cell⁽³¹⁾. *2 : It has been shown that efflux of HCO_3^- ions through Cl channels is associated with the depolarization of the crayfish muscle⁽²¹⁾. *3 : Depression of Na/K ATPase has been reported to depolarize the squid giant axon⁽⁴⁹⁾. *4 : Acidosis affects Ca-buffering and Ca-sequestering system⁽²⁸⁾. *5 : A decrease in ATP depresses the calcium sequestering or extruding mechanisms⁽²⁸⁾.

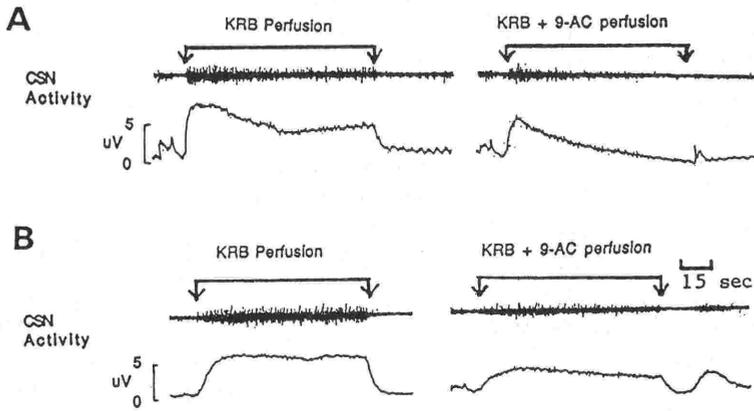


Fig. 7 Effects of 9-anthracenecarboxylic acid (9-AC, 4 mM) on carotid chemoreceptor neural responses to hyperoxic hypercapnic KRB perfusion (A) and to normocapnic hypoxic KRB perfusion (B). In each set of experiment, a raw trace of carotid sinus nerve (CSN) activity (upper trace) and integrated activity (lower trace) are shown.

carotid sinus nerve の神経活動の増加に変換されて中枢へ伝達される。

- (2) Type I cell が化学受容の場であり、その脱分極、ひき続く Ca channel の活性化、神経伝達分質の放出が chemoreceptor 神経活動の上昇をひきおこすと考えられる。
- (3) Hypoxia と hypercapnia の化学受容メカニズムは同一ではない。Hypoxia への反応には ATP レベルの関与が示唆されている。Hypercapnia への反応には、細胞内 pH が重要な役割を担っていると考えられ、Cl channel の機能は hypercapnia への反応と密接に結びついている。
- (4) Hypoxia と hypercapnia の化学受容メカニズムの共通項として、K channel の抑制、Ca channel の活性化が示唆されている。

3. 末梢化学受容器刺激の循環系への影響

末梢化学受容器刺激により循環系に変動がおこることは古くから知られてきた。しかし数多くの研究にもかかわらず、個々のパラメーターがどう動くかについては、研究者の間で意見の一致をみないことが多い。解析をむずかしくしている一つの理由としては、末梢化学受容器刺激によってひきおこされる呼吸器系の変動が、循環系に二次的

反射をひきおこすことがあげられる。また、実験手技、末梢化学受容器の刺激の種類 (hypoxic hypoxia, CO hypoxia, 薬物刺激等)、刺激の程度 (過度の hypoxia は頸動脈小体からの神経活動をかえって抑制する^{12,13)}、種差、麻酔薬の影響も無視できない要因である。詳細な議論については他に優れた総説があるのでそれに譲るが^{8,15)}、一般に、肺血管抵抗および冠血管抵抗の減少、総末梢血管抵抗の増加が観察される。心機能への影響は議論がわかれるが、心拍数の減少が広く認められている。また、頸動脈小体刺激によって hypoxic pulmonary vasoconstriction の抑制がおこるのは¹⁷⁾、麻酔科医にとって興味深い。

4. 頸動脈小体の機能に対する麻酔薬の影響

Table 1 に、現在までに報告されている、麻酔薬の頸動脈小体の影響についてまとめて示す。複数の研究者によって調べられたのは halothane だけだが、その結果は三者三様で、共通しているのは normoxia 下での神経活動 (basal activity) が減少する点だけである。これらの研究での問題点としては、基礎麻酔と halothane の相互作用の他 chemoreceptor 神経活動の変動が halothane の直接効果だけでなく、halothane 投与による血圧低下の効果をも反映していることがあげられる (低

Table 1. Effects of anesthetics on carotid chemoreceptor neural activity.

ANESTHETICS	DOSE	BASAL ACTIVITY	O ₂ RESPONSE	CO ₂ RESPONSE	EXPERIMENTAL CONDITIONS	REF
HALOTHANE	1-4%	↓	AT HIGH O ₂ ↓ AT LOW O ₂ →	↓	CAT PENTOBARBITAL	5
	0.5-1%	↓	↓	↓	CAT DECEREBRATED	9
	0.5-1%	↓ (CAT), → (RABBIT)	→	→	CAT, RABBIT PENTOBARBITAL	34
ENFLURANE	0.6-1.0%	↓	AT HIGH O ₂ ↓ (CAT) AT LOW O ₂ ↓ (RABBIT)	→	CAT, RABBIT PENTOBARBITAL	34
ISOFLURANE	0.5-1.0%	↓ (CAT) → (RABBIT)	↓ (CAT) → (RABBIT)	→	CAT, RABBIT PENTOBARBITAL	34
THIOPENTAL	3-6 mg/min, i. a. 16 mg/min, i. a.	↑ NO DISCHARGE	↑	(-)	CAT, RABBIT PENTOBARBITAL	35
ETOMIDATE	0.3-0.6 mg/min, i. a.	↑	↑	↑	CAT PENTOBARBITAL	35
PROPOFOL	1.5-3.0 mg/min, i. a.	↓	↓	↓	CAT, RABBIT PENTOBARBITAL	35

Upward, downward and horizontal arrows indicate increase, decrease and no change in carotid chemoreceptor neural activity, respectively. REF. indicates reference numbers.

血圧は chemoreceptor 神経活動を増加させる)。Halothane の全身への影響を避けることができる私達の perfusion technique を使った実験では、halothane は hypoxia への反応を抑制した。一方、hypercapnia への反応については抑制、興奮、二相性の反応がみられ、一致した傾向はみられなかった。

この様に単に halothane 一つをとってみても一致した結果が得られない理由として、神経組織において麻酔薬が種々の ion channel 活動を修飾することがあげられる。Table 2 は神経細胞に存在する ion channel の活動に及ぼす麻酔薬の影響をまとめたものである。ここでの的を halothane に絞ってみても、halothane は、K, Cl, Na channel に働くことが報告されている^{3, 18, 19, 29}。また、同じ Cl channel に対しても、channel の活動状態によって効果が異なることが示されている²⁹。既

に述べた様に頸動脈小体の機能は種々の ion channel の活動状態に依存しているので、麻酔下での頸動脈小体の機能は、与えられた麻酔薬のそれぞれの ion channel に対する効果のバランスによって修飾されると説明することができる。

麻酔薬の ion channel に対する影響はごく最近になって研究がはじめられたばかりであり、頸動脈小体への影響を含め、これからの研究が待たれる分野である。

5. 頸動脈小体刺激による循環反射への麻酔薬の影響

末梢化学受容器の刺激によって、反射性に呼吸・循環系の機能の変動がおこることはよく知られており、呼吸反射についてはたくさんの仕事なされているが、循環反射への影響については未知の部分が多い。系統的な研究としては Zimpfer

Table 2. Effects of anesthetics on ionic currents in neurons.

ANESTHETICS	DOSE	AFFECTED CURRENTS	TISSUES	REF
HALOTHANE	0.63%	↑ $I_{K(An)}$	SNAIL PARIETAL GANGLION	18
	0.86 mM	↑ $I_{Cl(GABA)}$ *	RAT DRG	29
	(2 MAC)	↓ $I_{Cl(GABA)}$ †		
	5 mM	↓ I_{Na}	SQUID GIANT AXON	19
	32 mM	↓ I_{Na}	CRAYFISH GIANT AXON	3
ISOFLURANE	0.96 Mm	↑ $I_{Cl(GABA)}$ *	RAT DRG	29
	(2 MAC)	↓ $I_{Cl(GABA)}$ †		
ENFLURANE	1.89 mM	↑ $I_{Cl(GABA)}$ *	RAT DRG	29
	(2 MAC)	↓ $I_{Cl(GABA)}$ †		
METHOXY-FLURANE	3 mM	↓ I_{Na}	SQUID GIANT AXON	19
ETHER	100 mM	↓ I_{Na}	SQUID GIANT AXON	19
	100 mM	↓ I_{Na}	CRAYFISH GIANT AXON	3
		↓ I_K		
DIAZEPAM	20 nM	↑ $I_{Cl(GABA)}$	MOUSE SPINAL CORD NEURON	47
KETAMINE	1-3 mM	↓ I_K	RAT HIPPOCAMPAL NEURON	38
		↓ I_A		
ETOMIDATE	10-100 μ M	↑ $I_{Cl(GABA)}$	RAT, CAT, DRG	36
PENTOBARBITAL	30-1000 μ M	↑ $I_{Cl(GABA)}$	FROG DRG	1
	0.66 mM	↓ I_{Na}	HUMAN BRAIN CORTICAL NEURON	14
	60-3000 μ M	↑ $I_{Cl(GABA)}$	RAT, CAT DRG	36
	50 μ M	↑ $I_{Cl(GABA)}$	MOUSE SPINAL CORD NEURON	24
α -CHLORAROSE	0.6-1 mM	↑ $I_{Cl(GABA)}$	RAT, CAT DRG	36

Upward, downward and horizontal arrows indicate increase, decrease and no change in ionic currents, respectively. REF. indicates reference numbers. DRG, dorsal root ganglion;*, nonsensitized; †, sensitized.

Table 3. Effects of anesthetics on carotid chemoreceptor reflex in dogs.

ANESTHETICS	DOSE	BASAL LEVEL			RESPONSES TO CB STILUMATION			REF
		HR (beats/min)	MAP (mmHg)	MIR (mmHg/ml/min)	HR	MAP	MIR	
NONE		85	110	0.95	↓↓	↑↑	↑↑	4, 25, 50, 51
HALOTHANE	1%	108	91	0.77	SLIGHTLY ↓	SLIGHTLY ↑	↑	50
	2%	114	66	0.67 ABOLISHED			
ENFLURANE	2%	109	82	0.47	→	↑	↑	4
	4%	117	57	0.33 ABOLISHED			
FENTANYL	4 μg/kg, iv	79	106	1.10	↓	↑	↑	25
	8 μg/kg, iv	67	112	1.42	SLIGHTLY ↓	↑	↑	
MORPHINE	2 mg/kg, iv	69	111	1.15	↓	↑	↑	51
PENTOBARBITAL	25 mg/kg, iv	123	109	0.70	SLIGHTLY ↓	→	→	50
α-CHLORALOSE	100 mg/kg, iv	73	126	1.06	↓	↑	↑	50

The effects of anesthetics on circulatory chemoreflex have not been extensively studied. One group has examined several anesthetics using chronically instrumented dogs. Two weeks prior the experiment a catheter into the abdominal artery, a catheter in the common carotid artery, and a probe of a magnetic flow meter around the iliac artery were implanted. During the experiment the dogs were intubated, and then consciously paralyzed and ventilated. The carotid body (CB) was stimulated by intra-arterial injection of nicotine (0.2-0.4 μg/kg). Upward, downward and horizontal arrows indicate increase, decrease and no change in each parameter. HR: heart rate, MAP: mean arterial pressure, MIR: mean iliac resistance. REF. indicates reference numbers.

らによって行なわれた一連の慢性実験があるのみである。Table 3 は彼らの結果をまとめたものである。無麻酔では、頸動脈小体刺激（ニコチンの頸動脈内注入）によって心拍数低下、動脈圧上昇、腸間膜血管抵抗減少がみられ、これらをパラメーターとして麻酔薬の影響をみると、調べられた全ての麻酔薬で反射の抑制あるいは消失が認められた。

麻酔薬は反射弓の構成要素全てに影響を及ぼすため、彼らの実験から麻酔薬の作用機序について考察することは無理があるが、臨床上意味するところは大きい。種差（イヌと人間）、ニコチン刺激は自然の刺激、すなわち hypoxia, hypercapnia, acidosis と同じとみなせるか等の問題はあっても、麻酔下、あるいは麻酔薬の効果の残存している覚醒時には、患者が hypoxia や hypercapnia に陥っても循環系の変動がみられない可能性を示している。従って、麻酔薬の影響下では、循環系が安定しているからといって換気が適当であると判断してはならないと言えよう。

6. まとめ

以上、頸動脈小体の生理を中心にして話を進め

てきたが、末梢化学受容器による循環調節についての理解の一助となれば幸いである。麻酔薬の効果については未知の部分が多く、全身レベル、細胞レベル共に今後の研究に期待したい。

稿を終わるにあたり、実験の遂行に多大の協力をいただいた Dr. Robert S. Fitzgerald 並びに臨床医として貴重な助言を下された井出徹博士に深く感謝します。

引用文献

- 1) Akaike, N., K. Hattori, N. Inomata, et al.: γ -aminobutyric-acid- and pentobarbitone-gated chloride currents in internally perfused frog sensory neurons. *J. Physiol.* 360:387-396, 1985.
- 2) Augustine, G. J.: Calcium action in synaptic transmitter release. *Ann. Rev. Neurosci.* 10: 633-693, 1987.
- 3) Bean, B. P., P. Shrager, and D. A. Goldstein: Modification of sodium and potassium channel gating kinetics by ether and halothane. *J. Gen. Physiol.* 77:233-253, 1981.
- 4) Beck, A., M. Zimpfer, and G. Raberger: Inhibition of the carotid chemoreceptor reflex by enflurane in chronically instrumented dogs. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 321: 145-148, 1982.

- 5) Biscoe, T. J., and R. A. Millar: Effects of inhalation anaesthetics on carotid body chemoreceptor activity. *Brit. J. Anaesth.* **40**:2-12, 1968.
- 6) Biscoe, T. J. and M. R. Duchon: Responses of type I cells dissociated from the rabbit carotid body to hypoxia. *J. Physiol.* **428**:39-59, 1990.
- 7) Buckler, K. J., R. D. Vaughan-Jones, C. Peers, et. al.: Intracellular pH and its regulation in isolated type I carotid body cells of the neonatal rat. *J. Physiol.* **436**:107-129, 1991.
- 8) Daly, M. D. B.: Interactions between respiration and circulation. In: *Handbook of Physiology. The Respiratory System. Control of Breathing. Sect. 3, Vol II, Part 2.* edited by A. Fishman, N. S. Cherniack, and J. G. Widdicombe, Williams & Willkins, Baltimore, 1986, p. 529-594.
- 9) Davies, R. O., M. W. Edwards, Jr., and S. Lahiri: Halothane depresses the response of carotid body chemoreceptors to hypoxia and hypercapnia in the cat. *Anesthesiology* **57**:153-159, 1982.
- 10) Delpiano, M. A. and Hescheler, J.: Evidence for a Po_2 -sensitive K^+ channel in the type I cell of the rabbit carotid body. *FEBS Lett.* **249**:195-198, 1989.
- 11) Duchon, M. R., K. W. T. Caddy, G. C. Kirby, et. al.: Biophysical studies of the cellular elements of the rabbit carotid body. *Neuroscience* **26**:291-311, 1988.
- 12) Eyzaguirre, C., R. S. Fitzgerald, S. Lahiri, et. al.: Arterial chemoreceptors. In: *Handbook of Physiology. The Cardiovascular System. Peripheral Circulation and Organ Blood Flow. Sect. 2, Vol III, Part 2.* edited by J. T. Shepherd and R. M. Abboud, Williams & Willkins, Baltimore, p. 557-621, 1983.
- 13) Fidone, S. J., and C. Gonzalez: Initiation and control of chemoreceptor activity in the carotid body. In *Handbook of Physiology. The Respiratory System. Control of Breathing. Sect 3, Vol II, Part 1.* edited by A. P. Fishman, N. S. Cherniack and J. G. Widdicombe, Williams & Willkins, Baltimore, p. 247-312, 1986.
- 14) Fenkel, C., D. S. Duchon, E. Recio-Pinto, et. al.: Pentobarbital suppresses human brain sodium channels. *Molecular Brain Research* **6**:211-216, 1989.
- 15) Fitzgerald, R. S., and S. Lahiri: Reflex responses to chemoreceptor stimulation. In: *Handbook of Physiology. The Respiratory System, Sect. 3, Vol. II, Part 1,* edited by A. P. Fishman, N. S. Cherniack, J. G. Widdicombe, Williams & Willkins, Baltimore, p. 313-362, 1986.
- 16) Fitzgerald, R. S. and Shirahata, M.: The role of acetylcholine in the chemoreception of hypoxia by the carotid body. In: *Arterial Chemoreception,* edited by G. Eyzaguirre, S. Fidone, R. S. Fitzgerald, S. Lahiri, D. McDonald, eds., Springer-Verlag, New York, p. 124-130, 1990.
- 17) Fitzgerald, R. S., G. A. Dehghani, J. S. K. Sham, et. al.: Peripheral chemoreceptor modulation of the pulmonary vasculature in the cat. *J. Appl. Physiol.* in press.
- 18) Franks, N. P. and W. R. Lieb: Volatile general anesthetics activate a novel neuronal K^+ current. *Nature* **333**:662-664, 1988.
- 19) Haydon, D. A., and B. W. Urban: The effects of some inhalation anaesthetics on the sodium current of the squid giant axon. *J. Physiol.* **341**:429-439, 1983.
- 20) Hescheler, J., Delpiano, M. A., Acker, H. et al.: Ionic currents on type I cells of the rabbit carotid body measured by voltage-clamp experiments and the effect of hypoxia. *Brain Research* **486**:79-88, 1989.
- 21) Kaila, K., M. Pasternack, J. Saarikoski, et. al.: Influence of GABA-gated bicarbonate conductance on potential, current and intracellular chloride in crayfish muscle fibers. *J. Physiol.* **416**:161-181, 1989.
- 22) López-Barneo, J., J. R. López-López, J. Ureña, et al.: Chemotransduction in the carotid body: K^+ current modulated by Po_2 in type I chemoreceptor cells. *Science* **241**:581-582, 1988.
- 23) López-López, J., C. González, J. Ureña, et. al.: Low Po_2 selectively inhibits K channel activity in chemoreceptor cells of the mammalian carotid body. *J. Gen. Physiol.* **93**:1001-1015, 1989.
- 24) MacDonald, R. L., C. J. Rogers, and R. E.: Twyman, Barbiturate regulation of kinetic properties of the $GABA_A$ receptor channel of mouse spinal neurons in culture. *J. Physiol.* **417**:483-500, 1989.
- 25) Mayer, N., M. Zimpfer, G. Raberger, and A. Beck: Fentanyl inhibits the canine carotid chemoreceptor reflex. *Anesth. Analg.* **69**:756-762, 1989.
- 26) McDonald, D. M.: Peripheral chemoreceptors: structure-function relationships of the carotid body. In: *The regulation of Breathing. Part I,* edited by T. F. Hornbein, New York, Dekker, 1981, p. 105-319.
- 27) Miller, R. J.: Calcium signalling in neurons. *TINS* **11**:415-419, 1988.
- 28) Moody, W. Jr.: Effects of intracellular H^+ on the electrical properties of excitable cells, *Ann. Rev. Neurosci.*, **7**:257-278, 1984.
- 29) Nakahiro, M., J. Z. Yeh, E. Brunner, et. al. General anesthetics modulate GABA receptor channel complex in rat dorsal root ganglion neurons. *FASEB J.* **3**:1850-1854, 1989.
- 30) Nayler, W.: *Calcium Antagonists.* Academic Press, New York, 1988.
- 31) Nurse, C. A.: Carbonic anhydrase and neuronal enzymes in cultured glomus cells of the carotid body of the rat. *Cell Tissue Res.* **261**:65-71, 1990.
- 32) Obeso, A., S. Fidone and C. Gonzalez: Pathways for calcium entry into type I cells: significance for the secretory response. In: *Chemoreceptors in Respiratory Control.* edited by J. A. Ribeiro and D. J. Pallot, Croom Helm, London, p. 91-97, 1987.

- 33) Pietruschka, F.: Calcium influx in cultured carotid body cells is stimulated by acetylcholine and hypoxia. *Brain Research*, **347**:140-143, 1985.
- 34) Ponte, J., and C. L. Sadler: Effect of halothane, ebfluerane and isoflurane on carotid body chemoreceptor activity in the rabbit and the cat. *Br. J. Anaesth.* **62**:33-40, 1989.
- 35) Ponte, J., and C. L. Sadler: Effect of thiopentone, etomidate and propofol on carotid body chemoreceptor activity in the rabbit and the cat. *Br. J. Anaesth.* **62**:41-45, 1989.
- 36) Robertson, B: Actions of anaesthetics and avermectin on GABA_A chloride channels in mammalian dorsal root ganglion neurons. *Br. J. Pharmacol.* **98**:167-176, 1989.
- 37) Rocher, A., A. Obeso, C. Gonzalez, and B. Herberos: Ionic mechanisms for the transduction of acidic stimuli in rabbit carotid body glomus cells. *J. Physiol.* **4**:533-548, 1991.
- 38) Rothman, S.: Noncompetitive N-methyl-D-aspartate antagonists affect multiple ionic currents. *J. Pharmacol. Exp. Thera.* **246**:137-246, 1988.
- 39) Sato, M., K. Ikeda, K. Yoshizaki, and H. Koyano: Response of cytosolic calcium to anoxia and cyanide in cultured glomus cells of newborn rabbit carotid body. *Brain Research* 1991, in press.
- 40) Shirahata, M., S. Andronikou, and S. Lahiri: Differential effects of oligomycin on carotid chemoreceptor responses to O₂ and CO₂ in the cat. *J. Appl. Physiol.* **63**:2084-2092, 1987.
- 41) Shirahata, M. and R. S. Fitzgerald: The presence of CO₂/HCO₃ is essential for hypoxic chemotransduction in the *in vivo* carotid body. *Brain Research*, **545**:297-300, 1991.
- 42) Shirahata, M. and R. S. Fitzgerald: Essential role of chloride channels on hypercapnic chemotransduction in cat carotid body. *FASEB J.*, **5**:A1120, 1991.
- 43) Shirahata, M. and R. S. Fitzgerald: Dependency of hypoxic chemotransduction in cat carotid body on voltage-gated calcium channels. *J. Appl. Physiol.*, September, 1991, in press.
- 44) Stea, A., and C. A. Nurse: Chloride channels in cultured glomus cells of the rat carotid body. *Am. J. Physiol.* **257**:C174-C181, 1989.
- 45) Stea, A. and C. A. Nurse: Whole-cell and perforated-patch recordings from O₂-sensitive rat carotid body cells grown in short- and long-term culture. *Pflugers Arch.* **418**:93-101.
- 46) Stea, A., and C. A. Nurse: International symposium on arterial chemoreception, Neurobiology and cell physiology of chemoreception, (abstract) Chieti, Italy, 1991.
- 47) Twyman, R. E., C. J. Rogers, R. L. MacDonald: Differential regulation of γ -aminobutyric acid receptor channels by diazepam and phenobarbital. *Ann. Neurol.* **25**:213-220, 1989.
- 48) Ureña, J., J. López-López, C. González, et. al.: Ionic currents in dispersed chemoreceptor cells of the mammalian carotid body. *J. Gen. Physiol.* **93**:979-999, 1989.
- 49) Weer, P. D., and D. Geduldig.: Contribution of sodium pump to resting membrane potential of squid giant axon. *Am. J. Physiol.*, **235**:C55-C62, 1978.
- 50) Zimpfer, M., S. P. Sit, and S. F. Vatner: Effects of anesthesia on the canine carotid chemoreceptor reflex. *Circ. Res.* **48**:400-406, 1981.
- 51) Zimpfer, M., A. Beck, N. Mayer, et. al.: Effects of morphine on the control of the cardiovascular system by the carotid-sinus-reflex and by the carotid chemoreflex. *Anesthesist* **32**:60-66, 1983.

Control of Circulation by Arterial Chemoreceptors and Anesthesia

Machiko Shirahata

Departments of Environmental Health Sciences
and Anesthesiology/Critical Care Medicine
The Johns Hopkins University, Baltimore, USA

The peripheral arterial chemoreceptors have long been known to have a significant influence on cardiovascular responses to hypoxia, hypercapnia and acidosis. The peripheral arterial chemoreceptors are the carotid body and the aortic body. A decrease in O_2 tension, an increase in CO_2 tension, and a decrease in pH in the arterial blood increase neural activities from these receptors. The signal is transferred to and integrated in the central nervous system *via* nucleus tractus solitarius. When a spontaneously breathing animal is exposed to hypoxia, increases in heart rate, cardiac output, arterial blood pressure, and total peripheral resistance are generally observed. There are some disagreements among the investigators about the direct effects of peripheral arterial chemoreceptors on these changes in cardiovascular parameters. In general, a decrease in heart rate and an increase in total peripheral resistance are accepted as the direct effects of arterial chemoreceptor stimulation.

Most studies exploring the chemotransducing mechanisms have been carried out on the carotid body, because anatomically it is relatively easy to approach. Although the mechanisms of chemotransduction are poorly understood, most carotid body researchers agree that the Type I cells in the carotid body play a fundamental role in the chemotransducing process. In our hypothesis hypoxia, hypercapnia, and acidosis depolarize the Type I cells, allowing an activation of voltage-gated calcium channels (VGCC) with subsequent release of neurotransmitters from these cells. This

hypothesis was tested using selective perfusion technique of the carotid body. Selective perfusion of the carotid body with hypoxic or hypercapnic Krebs solution increased chemoreceptor neural activity as much as systemic hypoxia or hypercapnia, when the PO_2 , P_{CO_2} and pH of the solution were matched to the arterial blood. On the other hand, chemoreceptor neural activity was significantly attenuated during a selective perfusion of the carotid body with a hypoxic calcium-free Krebs solution, hypoxic Krebs solutions containing VGCC blockers (nifedipine, verapamil, diltiazem), or hypercapnic Krebs solutions containing VGCC blockers. These results support our hypothesis. Our recent work suggests the involvement of chloride channels for hypercapnic chemotransduction. In addition, the possibility that potassium channels play a role for hypoxic chemotransduction has been suggested by several laboratories.

Anesthetics could influence the function of the carotid body by affecting channel activities in the Type I cells or in the afferent nerves. Recent neurophysiological studies have started revealing that anesthetics modify the channel kinetics of the Na, K, Ca or Cl channels in nerve cells. However, up to now, there have been no studies concerning the effects of anesthetic effects on the ion channels in the Type I cells or the afferent sinus nerve. Chemoreceptor neural activity seems certainly to be affected by the anesthetics. The effects of halothane, enflurane, isoflurane, ether, etomidate, propofol, and thiopental have been reported. Halothane is the only anesthetic

which was studied by more than one investigator, and the results have been inconsistent. More studies are needed.

The effects of anesthetics on cardiovascular reflexes by the carotid body would be very complex, because the anesthetics would work on the carotid body, central nervous system, the heart and the vessels. Although not many

studies have been conducted, most clinically used anesthetics seem to depress the cardiovascular chemoreflex. During anesthesia or even during the recovery phase from anesthesia the anesthesiologist should not use the stability of cardiovascular parameters as an index of the adequacy of respiration in the patient.

Key words: Carotid body, hypoxia, hypercapnia, ion channels, reflex