

1470

EFEITOS DO PENTOBARBITAL SÓDICO E DO ENFLUORANO SOBRE A CIRCULAÇÃO SANGÜÍNEA HEPÁTICA: FLUXOMETRIA ELETRROMAGNÉTICA E MANOMETRIA

Estudo Experimental no Cão (*)

DR. JOSÉ RENATO COLOGNESI E.A. (**)

DR. WILLIAM SAAD HOSSNE (***)

Em 18 cães. anestesiados previamente com pentobarbital sódico para preparação cirúrgica, cateterismos e instalação dos aparelhos, foi estudada a ação do pentobarbital sódico (7,5 mg/kg) e do enflorano (1,5 — 2%) na circulação do fígado.

Foram estudados, em 4 momentos (antes, 15 min., 30 min., e 60 min. após a administração do anestésico) os seguintes atributos:

- APR 1977
- a) *Por determinação direta: fluxo na artéria hepática, fluxo na veia porta, pressão média na aorta abdominal, pressão arterial média periférica, pressão na cava caudal, pressão portal.*
 - b) *Por determinação indireta: fluxo total, gradiente-artério-cava, gradiente porto-cava, resistência no território da artéria hepática, resistência no território da veia porta, resistência total.*

Baseados nos resultados obtidos, concluímos que nas condições em que estudamos:

1. *O pentobarbital sódico não determina alterações significantes na circulação hepática.*

2. *O enflorano produz diminuição do fluxo hepático total às custas da redução do fluxo portal, sem alterar o fluxo arterial hepático; diminui a resistência hepática total devido à queda da resistência no leito arterial do fígado, sem alterar a resistência portal; diminui o gradiente artério-cava e porto-cava em consequência da redução da pressão na aorta abdominal e da pressão portal, visto que a pressão na cava caudal não se altera significativamente. Ocorre também queda da pressão média periférica.*

O papel desempenhado pelo fígado na metabolização e excreção, através da bile, das substâncias empregadas em

(*) Parte da Tese de doutoramento apresentada à Faculdade de Ciências Médicas e Biológicas de Botucatu.

(**) Professor Assistente Doutor da Disciplina de Anestesiologia da FCMBB e Especialista em Anestesiologia.

(***) Professor Titular do Departamento de Cirurgia da FCMBB.

anestesiologia e a importante ação da circulação hepática nas adaptações sistêmicas (ela contribue com 30-40% do retorno venoso ao coração, segundo Greenway & Lawson, ⁽¹¹⁾) justificam o interesse, cada vez maior, de se pesquisar as ações dos agentes anestésicos sobre esse órgão e sobre sua circulação.

Várias teorias têm sido apresentadas tentando explicar os efeitos tóxicos de alguns agentes anestésicos sobre o fígado; apesar de hoje se aceitar que a causa mais provável dessa hepatotoxicidade seja uma sensibilização à droga, já se sugeriu a hipótese de que o agente anestésico, determinando uma diminuição do fluxo sanguíneo hepático, seria responsável pela hipóxia celular, levando à lesão hepática.

Por outro lado, com o progresso da engenharia eletrônica aplicada à Medicina e o conseqüente emprego da fluxometria eletromagnética, surgiu a possibilidade de se determinar, direta e separadamente, os fluxos na artéria hepática e veia porta, o que é impossível com as técnicas indiretas de determinação de fluxo hepático.

Assim, empregando a técnica da fluxometria eletromagnética para a determinação dos fluxos na artéria hepática e veia porta, procuramos determinar os efeitos do pentobarbital sódico e do enflorano sobre a circulação hepática.

METODOLOGIA

Foram utilizados 18 cães, de idade variável, sem raça definida, cujos pesos variaram de 15 a 24 kg.

Foram criados 2 grupos experimentais, com 6 animais em um grupo e 12 em outro. Cada experiência foi dividida em duas fases, separadas uma da outra por um intervalo de tempo variável de 45 a 60 min. Durante a primeira fase, comum aos dois grupos, os cães eram anestesiados com pentobarbital sódico (30 mg/kg), submetidos a cirurgia, eram feitos os cateterismos e instalados os aparelhos; administrava-se então a 1ª dose complementar de pentobarbital sódico (7,5 mg/kg), pois o cão começava a apresentar sinais de superficialização da anestesia e necessitávamos de um tempo para estabilização dos parâmetros cardiocirculatórios do animal. Na segunda fase, após os registros iniciais e sob a ação do agente anestésico correspondente ao seu grupo, eram feitos os registros dos atributos cuja investigação foi programada.

GRUPO I — O anestésico utilizado neste grupo foi o mesmo nas duas fases, isto é, o pentobarbital sódico. Na segunda fase a dose foi de 7,5 mg/kg (2ª dose complementar).

GRUPO II — O anestésico empregado na segunda fase foi o enflorano (concentração de 1,5 a 2%). A vaporização do enflorano foi feita num vaporizador calibrado Takaoka (Etranec).

A respiração controlada foi instalada após a 1ª dose complementar, tendo-se utilizado um ventilador Takaoka, modelo 850 ciclado a volume constante.

O volume corrente foi determinado em função do peso do animal (P), expresso em kg, multiplicado pela constante 14,5, i.é, $VC = 14,5 \times P$. Essa constante foi estabelecida em experiências prévias, realizadas na fase de padronização.

Do valor total, 75% era ar atmosférico e 25% O₂ adicional.

A frequência respiratória variou de 11 a 12 respirações/min.

Foram estudados os seguintes atributos:

— Por determinação direta: Fluxo na artéria hepática e na veia porta, pressão média na aorta abdominal, pressão na cava caudal, pressão portal, pressão arterial média periférica.

— Por determinação indireta: Fluxo hepático total, gradiente artério-cava, gradiente porto-cava, resistência no território da artéria hepática, resistência no território da veia porta e resistência total.

RESULTADOS

Todos os atributos foram estudados em 4 momentos:

— Momento "antes" — correspondente ao primeiro registro, antes do uso da droga anestésica.

— Momentos 15 min., 30 min. e 60 min. — correspondentes a 15, 30 e 60 minutos após o início da administração da droga.

A medida e desvio padrão dos valores obtidos em cada momento, no grupo I, para os diversos atributos estão indicados na tabela I.

A análise de variância não mostrou diferença estatisticamente significativa entre os momentos ($P > 0,05$), tendo havido, entretanto, diferença significativa entre cães ($P \leq 0,001$; apenas na resistência hepática total ($P \leq 0,01$).

No grupo II, a média e desvio padrão dos valores obtidos em cada momento, estão indicados na tabela II.

Nos atributos assinalados com asterístico, a análise de variância mostrou diferença estatisticamente significativa entre momentos ($P \leq 0,001$) e entre cães ($P \leq 0,001$). Os demais não apresentaram diferença estatisticamente signi-

TABELA I

GRUPO I — MÉDIA E DESVIO PADRÃO DOS VALORES OBTIDOS EM CADA MOMENTO PARA OS DIVERSOS ATRIBUTOS ESTUDADOS

Atributos	Antes	15 min.	30 min.	60 min.
Fluxo na art. hepática	84,4 ± 46,3	92,2 ± 45,3	90,0 ± 41,8	82,7 ± 26,1
Fluxo na veia porta	676,7 ± 250,7	637,3 ± 134,6	612,4 ± 164,1	570,7 ± 164,2
Fluxo hepático total	760,7 ± 254,8	729,5 ± 153,9	702,3 ± 176,9	653,4 ± 155,5
Pressão média na aorta abdominal	112,4 ± 22,1	103,7 ± 19,1	113,0 ± 21,7	116,1 ± 27,7
Pressão na veia porta	6,53 ± 1,01	6,56 ± 2,48	6,87 ± 2,66	6,99 ± 0,96
Pressão na cava caudal	-0,97 ± 1,10	-0,77 ± 1,10	-0,83 ± 1,22	-0,05 ± 1,18
Gradiente A-C	113,4 ± 22,9	104,5 ± 19,5	115,2 ± 20,1	118,7 ± 26,2
Gradiente P-C	7,48 ± 1,93	7,33 ± 3,39	7,71 ± 3,69	7,94 ± 1,90
Resistência hepática	1,62 ± 0,68	1,40 ± 0,73	1,53 ± 0,69	1,55 ± 0,48
Resistência portal	1,19 ± 0,38	1,22 ± 0,66	1,36 ± 0,90	1,47 ± 0,51
Resistência hepática total	1,63 ± 0,68	1,41 ± 0,73	1,55 ± 0,70	1,56 ± 0,48
Pressão arterial periférica média	111,8 ± 18,7	103,0 ± 16,5	111,4 ± 18,4	114,3 ± 23,9

TABELA II

GRUPO II — MÉDIA E DESVIO PADRÃO DOS VALORES OBTIDOS EM CADA MOMENTO PARA OS DIVERSOS ATRIBUTOS ESTUDADOS

Atributos	Antes	15 min.	30 min.	60 min.
Fluxo na art. hepática	106,6 ± 51,2	109,0 ± 42,3	124,1 ± 46,1	132,9 ± 92,92
Fluxo na veia porta *	737,0 ± 300,0	525,6 ± 195,3	523,8 ± 179,2	535,0 ± 170,5
Fluxo hepático total *	843,6 ± 320,3	635,1 ± 221,4	647,8 ± 198,0	668,3 ± 199,0
Pressão média na aorta abdominal *	123,0 ± 21,7	74,3 ± 17,3	67,8 ± 14,3	71,8 ± 14,9
Pressão na veia porta *	4,88 ± 2,68	3,26 ± 1,69	3,47 ± 1,44	3,50 ± 1,42
Pressão na veia caudal	-0,89 ± 1,09	-0,84 ± 1,06	-0,82 ± 1,04	-0,68 ± 0,95
Gradiente A-C *	123,9 ± 21,6	74,7 ± 17,2	68,3 ± 14,0	72,0 ± 15,0
Gradiente P-C *	5,77 ± 2,78	4,10 ± 1,70	4,34 ± 1,48	4,18 ± 1,49
Resistência hepática	1,45 ± 0,77	0,76 ± 0,31	0,60 ± 0,20	0,78 ± 0,51
Resistência portal	0,79 ± 0,45	0,84 ± 0,32	0,90 ± 0,36	0,84 ± 0,32
Resistência hepática total *	1,45 ± 0,77	0,77 ± 0,31	0,61 ± 0,20	0,79 ± 0,51
Pressão arterial periférica média *	115,6 ± 19,2	70,7 ± 17,3	64,8 ± 14,0	68,2 ± 14,2

ficante entre momentos ($P > 0,5$), tendo havido diferença significativa entre cães ($P \leq 0,001$).

O teste de Duncan mostrou que houve queda dos valores dos atributos aos 15, 30 e 60 minutos após o início da inalação do anestésico; não houve diferença significativa entre os valores encontrados aos 15, 30 e 60 minutos.

DISCUSSÃO

Para o estudo da circulação do fígado, a metodologia empregada, por diferentes autores, é extensa e variada, o que determina o aparecimento, na literatura, de conceitos que freqüentemente se contradizem. As diferenças de metodologia podem ser observadas principalmente nas técnicas anestésicas utilizadas nas cirurgias realizadas e nas técnicas de medidas de fluxo e de pressões empregadas no estudo do território hepático. Por isso, consideramos válido tecer, de início, considerações sobre a metodologia por nós adotada.

1. *Grupos Experimentais* — Tendo em vista a grande variabilidade dos valores circulatórios entre os cães (⁴), fizemos de cada animal seu próprio controle. A metodologia, por nós empregada, exigia uma abordagem cirúrgica relativamente longa e, portanto, necessitávamos de uma técnica anestesiológica adequada. Escolhemos como anestésico o pentobarbital sódico, baseados em dados da literatura. (^{8,9,15,19}); e na experiência adquirida com esse agente anestésico no Departamento de Cirurgia, ao qual pertencemos. A dose utilizada (30 mg/kg de peso) administrada por via venosa foi suficiente para a realização de todo o ato cirúrgico.

Visto que o trauma cirúrgico pode determinar vasoconstrição por estimulação simpática e a manipulação das vísceras abdominais pode causar estimulação vagal e inibição simpática, levando a um acúmulo de sangue na área esplâncnica com queda do débito cardíaco e hipotensão (²⁰), houve necessidade de se estabelecer um período de estabilização das condições cardio-circulatórias do animal. Estabelecemos esse período em torno de 45-60 minutos após a administração da 1.^a dose complementar de pentobarbital, pois observamos que o fluxo hepático e o fluxo portal apresnavam aumento gradativo logo após a implantação das sondas fluxométricas, estabilizando-se depois de 20 a 30 minutos.

Escolhemos como método de estudo a fluxometria eletromagnética por oferecer maior precisão e permitir a avaliação, separadamente, dos fluxos na artéria hepática e veia porta e não apenas o fluxo hepático total. Visando a obtenção de medidas do fluxo arterial destinado apenas ao fígado,

ligamos a artéria gastroduodenal cranial, junto à sua emergência, conforme recomendado por vários autores (12,13,17), 1968.

2. *Análise dos Resultados* — Grupo I — Este grupo teve duas finalidades principais:

1. Observar as eventuais alterações que o pentobarbital determinaria nos atributos a serem estudados.

2. Servir de controle para o grupo II.

Observamos que aos 15, 30 e 60 minutos após a administração de 7,5 mg/kg de pentobarbital sódico a 3%, correspondente a segunda dose complementar do anestésico, não houve variação significativa em todos os atributos estudados.

Grupo II — Fluxo na artéria hepática: Nas condições em que o enflorano foi estudado e nos momentos programados, observamos que o fluxo na artéria hepática não se alterou significativamente após o início da inalação do anestésico. Como o gradiente pressórico no leito da artéria hepática diminuiu significativamente, em todos os momentos, às custas das quedas na pressão aórtica abdominal (a pressão na cava caudal não se alterou de maneira significativa), a manutenção do fluxo arterial hepático, em níveis que não diferiram entre si, só poderia ocorrer se a resistência no leito arteriolar também diminuísse. Verificamos essa diminuição em todos os momentos após o início da inalação do anestésico.

Podemos supor que, qualquer uma das seguintes causas, isolada ou conjuntamente, poderia determinar queda na resistência arteriolar:

1. Ação direta do enflorano na musculatura lisa das arteríolas hepáticas, diminuindo o seu tonus.

2. Diminuição da atividade simpática.

3. Ação das catecolaminas sobre os receptores beta.

4. Diminuição do fluxo portal e conseqüente redução da resistência no leito arterial hepático (10,14).

Fluxo na veia porta: Diminuiu significativamente em todos os momentos estudados, enquanto que a resistência portal não se alterou de maneira significativa. Essa diminuição do fluxo portal poderia ser explicada por diminuição na pressão sistêmica. Existem entretanto, outros mecanismos que devem ser considerados:

1. A estreita relação que existe entre as condições do leito esplâncnico e o fluxo e pressão portais (uma vasoconstrição esplâncnica diminui o fluxo portal).

2. Se considerarmos a inibição simpática determinada pelo enflorano (23), a diminuição no fluxo portal decorreria de uma queda na resistência periférica e redução na pressão

de perfusão. Em ambos os casos teríamos diminuição do fluxo portal.

O primeiro mecanismo se assemelha à ação do ciclopropano (liberando catecolaminas) e o segundo à ação do halotano (18).

Fluxo hepático total: A determinação do fluxo hepático total pela soma dos fluxos na artéria hepática e veia porta estaria sujeita a erro devido às colaterais arteriais que suprem o fígado e que tem capacidade de responderem a alterações no suprimento sanguíneo hepático (3); entretanto, Drapanas e col. (6) não encontraram diferença significativa no fluxo hepático total determinado com fluxômetro eletromagnético e pelo método do "Clearance" da bromossulfaleína.

Sendo o fluxo hepático total igual à soma dos fluxos na artéria hepática e veia porta, grandes reduções no fluxo venoso portal não podem ser compensadas agudamente pelo fluxo na artéria hepática, mesmo que a artéria se dilate ao máximo (3) e, assim o fluxo total também diminui. Ao contrário de uma situação de "stress" fisiológico, os anestésicos geralmente impedem que ocorram alterações hemodinâmicas compensatórias em cada componente da circulação (2).

A queda do fluxo total acompanhou a diminuição do fluxo portal e, da mesma maneira que este, aquele também se manteve mais ou menos constante nos momentos estudados, com valores que dependem do fluxo total antes da anestesia.

Pressão média na aorta abdominal e pressão arterial média periférica: As quedas nas pressões, determinadas pelo enflorano, foram mais ou menos paralelas nos dois locais onde foram medidas. A hipotensão observada pode ser devida, em parte à ação direta do anestésico sobre a musculatura miocárdica (21), e, em parte à redução da atividade simpática (23) levando a uma diminuição da resistência periférica. Não podemos, até o momento, descartar uma provável ação direta do enflorano sobre a musculatura lisa dos vasos.

Pressão portal: As quedas observadas na pressão portal, após o início da inalação do anestésico, provavelmente, foram consequência direta da ação do enflorano, visto que quaisquer variações determinadas por outros fatores já deveriam ter acontecido no período que separou a primeira da segunda fase da experiência; os valores controles correspondem à somática daquelas alterações.

Como a resistência portal e a pressão na cava caudal não se alteraram significativamente, a queda da pressão portal decorreu da diminuição do fluxo portal.

Resistência na circulação hepática: Em nossa experiência, calculamos os valores das resistências através da relação

P/F (P é a variação de pressão e F é o fluxo), visto que estávamos interessados em estudar mais as variações das resistências, por ação do enflorano, que os valores absolutos das mesmas.

Podemos verificar que, durante a anestesia com enflorano, a resistência no leito arterial hepático diminui significativamente enquanto que a resistência portal não variou. A resistência hepática total, calculada pela soma das duas resistências anteriores, também diminui significativamente após o início da inalação do anestésico. A diminuição da resistência no leito arteriolar pode ter sido determinada por um ou mais dos fatores já enunciados. A invariabilidade da resistência portal deve ter ocorrido por dois motivos que passamos a discutir:

1. Os vasos portais poderiam já estar quase que totalmente dilatados ou com seus esfíncteres e comunicações abertos por estímulos prévios à inalação do anestésico. Dessa maneira, eles funcionariam como tubos praticamente rígidos e daí o fluxo seria diretamente proporcional ao gradiente. Esse fato explicaria os baixos valores controles, encontrados por nós, para as resistências portais.

As resistências arteriais provavelmente também tenham sido afetadas pelos mesmos fatores, embora menos intensamente, devido à sua capacidade autorreguladora, o que também explicaria os valores controles obtidos por nós para as resistências arteriais hepáticas.

Entre os fatores capazes de levar aos fenômenos acima mencionados, poderíamos incluir o pentobarbital sódico (22) e o trauma cirúrgico.

Como fator capaz de aumentar a resistência esplâncnica cita-se a ventilação artificial (7). Quando o trauma é muito intenso e a perda sangüínea acentuada, pode desenvolver-se no fígado, principalmente do cão, um fenômeno conhecido por bloqueio ao débito hepático, que torna o órgão azulado, tenso e com hipertensão portal (23).

Como não observamos esse fato, nossos valores para a resistência estão abaixo daqueles que eventualmente tenham sido calculados, sem se considerar esse problema.

Lesões dos plexos nervosos simpáticos poderiam também determinar queda nas resistências vasculares. Embora não tivéssemos testado a integridade do plexo nervoso hepático e nervos esplâncnicos, não acreditamos que os mesmos tivessem sofrido lesão maior, considerando-se o cuidado com que os vasos foram dissecados.

2. A passividade do leito portal (1,5,10,14,17) aliada ao valor quase que desprezível de sua resistência hidráulica, po-

deriam ser responsáveis pela variabilidade praticamente nula da resistência portal, de tal maneira que à queda do fluxo, observou-se redução da pressão portal.

Gradientes pressóricos: O gradiente pressórico é definido como a relação entre a variação de pressão entre dois pontos e a distância que os separa. Como para cada experiência, a distância era praticamente constante, em todos os momentos, as dependências entre o fluxo e o gradiente e entre os fluxos e a variação de pressão foram iguais: daí termos considerado o gradiente pressórico apenas como variação de pressão entre dois pontos.

Bauereisen e col. (1) assinalaram que tanto no gato como no cão, a pressão na cava caudal era o fator mais importante do débito venoso hepático. Entretanto, nós verificamos que, sob a ação do enflurano, a pressão na cava caudal não se alterou de maneira significativa provavelmente devido ao equilíbrio entre o retorno venoso e o débito cardíaco, ambos diminuídos, o primeiro por redução no fluxo hepático total, e o segundo por depressão miocárdica determinada pelo enflurano.

Dessa maneira, os gradientes dependeram apenas das pressões na aorta abdominal e na veia porta.

CONCLUSÕES

No cão, nas condições experimentais empregadas, com base nos resultados obtidos, podemos concluir que:

1. O pentobarbital sódico não determina alterações significantes nos fluxos na artéria hepática e na veia porta, no fluxo hepático total, nas pressões médias, na aorta abdominal, na veia porta e na veia cava caudal, nos gradientes pressóricos artério-cava e porto-cava, nas resistências nos pressórios da artéria hepática e veia porta e na resistência hepática total. Também não altera a pressão arterial média periférica.

2. O enflurano, de um modo geral, não altera o fluxo na artéria hepática, a pressão na cava caudal e resistência portal. Diminui significativamente o fluxo na veia porta, o fluxo hepático total, a pressão arterial sistêmica, a pressão portal, o gradiente artério-cava, o gradiente porto-cava e a resistência no leito da artéria hepática.

Os dados obtidos mostram que o enflurano apresenta comportamento que o inclui entre os anestésicos que determinam redução do fluxo hepático, embora o faça de maneira aparentemente diferente da dos demais anestésicos, uma vez que o fluxo portal é afetado sem alteração do fluxo arterial.

Este fato demonstra a presença de seu mecanismo regulador, no leio arterial, ativo durante a anestesia com enflurano.

SUMMARY

EFFECTS OF SODIUM PENTOBARBITAL AND OF ENFLURANE ON HEPATIC BLOOD CIRCULATION. ELECTROMAGNETIC FLUXOMETRY AND MANOMETRY (EXPERIMENTAL STUDY IN DOG)

In 18 dogs, previously anesthetized with sodium pentobarbital for the surgical preparation, catheterism and monitoring, the action of sodium pentobarbital (7.5 mg/kg) and enflurano (1.5 - 2%) in the liver circulation was studied.

Measurements of the following parameters were made in four different times (before, 15, 30 and 60 minutes after the drug administration:

a) By direct determination: hepatic artery flow, portal vein flow, mean pressure of the abdominal aorta, peripheral arterial pressure (mean), pressure in the caudal cava vein, portal pressure;

b) By indirect determination: total flow, arterial-cava gradient, portal-cava gradient, resistance in the hepatic artery territory, resistance in the territory of the portal vein, total resistance.

Based on the results, we concluded that in the experiment's conditions:

1. Sodium pentobarbital doesn't change significantly the hepatic circulation.
2. Enflurane produces a fall in the total hepatic flow, by reducing the portal flow, without alterations of the hepatic arterial flow; diminish the total hepatic resistance by diminishing the arterial resistance without alterations of the portal resistance; diminish the arterial-cava gradient in consequence of the reduction of the abdominal aorta pressure and of the portal pressure, it seems that the caudal cava pressure is not altered. It also occurs a fall in the peripheral mean pressure.

REFERÊNCIAS

1. Bauereisen E, Lutz J, Ohnhaus E E, Peiper V — DruckStromstärke — Beziehungen der Porta-Lebervenen — Strombahn bei Hunden und Katzen. Pfluegers Arch Ges Physiol, 289:246-54, 1966.
2. Bender A D & Horvath S M — Responses of the hepatic circulation to various pharmacologic agents: a review. Am J Dig Dis, 10:228-238, 1965.
3. Brauer R W — Autoregulation of blood flow in the liver. Circulation Res, 15:213-221, 1964. Suplemento, 1.
4. Carvalho I — Estudo preliminar da hemodinâmica do sistema porta no cão. Sorocaba, Faculdade de Medicina de Sorocaba da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, 1960. 47 p. Tese de doutoramento.
5. Dal Palu C — Fisiologia della circolazione epatosplancica. Atti Soc Ital Cardiol, 1:171-211, 1967.
6. Drapanas T, Kluge D N, Schenk Jr W S — Measurement of hepatic blood flow by bromsulphalein and by the electromagnetic flowmeter. Surgery 48: 1017-1021, 1960.
7. Epstein R M, Deutsch S, Cooperman L H, Clement A J, Price H L — Splanchnic circulation during halothane anesthesia and hypercapnia in normal man. Anesthesiology, 27:654-661, 1966.
8. Evringhan A, Brenneman E M, Horvath S M — Influence of sodium pentobarbital on splanchnic blood flow and related functions. Am J Physiol 197: 624-626, 1959.
9. Gilmore J P — Effect of anesthesia and hepatic sampling site upon hepatic blood flow. Am J Physiol, 195:465-468, 1958.

10. Goldberg A H — Anesthesia and hepatic blood flow. *Int Anesthesiol Clin*, 8:315-327, 1970.
11. Greenway C V, Lawson A E — Beta-adrenergic receptors in the hepatic arterial bed of the anesthetized cat. *Can J Physiol Pharmacol* 47:415-419, 1969.
12. Griffen Jr W O, Levitt D G, Ellis C J, Lifson N — Intrahepatic distribution of hepatic blood flow: single-input studies. *Am J Physiol*, 218:1474-1479, 1970.
13. Hopkinson B R & Schenk Jr W G — The electromagnetic measurement of liver blood flow and cardiac output in conscious dogs during feeding and exercise. *Surgery*, 63:970-975, 1968.
14. Kock N G, Hahnloser P, Roding B, Schenk Jr W G — Interaction between portal venous and hepatic arterial blood flow: an experimental study in the dog. *Surgery*, 72:414-419, 1972.
15. MacCannell K L — The effect of barbiturates on regional blood flows. *Can Anaesth Soc J*, 16:1-16, 1969.
16. Messmer K, Brendel W, Devens K, Reulen H J — Druckabhängigkeit der Lederdurchblutung. *Pfluegers Arch Ges Physiol*, 289:75-90, 1966.
17. Messmer K, Devens K, Brendel W, Kraemer M — Sur la regulation de la circulation hepatique. *Rev Int Hepat*, 16:829-833, 1966.
18. Papper E M — The physiology of anesthesia. *Surg Clin North Am*, 45:377-391, 1965.
19. Pratt E B, Holmes J H, Sheid H G — Effects of anesthetics on liver blood flow. *Am J Physiol*, 171:758, 1958.
20. Savolainen V P — Splanchnic blood flow during anesthesia. *Int Anesthesiol Clin*, 7:368-391, 1969.
21. Shimosato S, Sugai N, Iwatsuki N, Etsten B E — The effect of ethrane on cardiac muscle mechanics. *Anesthesiology*, 30:513-518, 1969.
22. Shoemaker Jr C P — A study of hepatic hemodynamics in the dog. *Circ Res*, 15:216-233, 1964.
23. Skovsted P & Price H L — The effects of ethrane on arterial pressure, preganglionic sympathetic activity and barostatic reflexes. *Anesthesiology*, 36:257-262, 1972.