

# 血圧低下はどこまで容認できるか

— 肝臓から —

貝沼 関 志\*

## 緒 言

術中の肝血流を考える場合、routineの麻酔計画では直接に測定する方法をとらないため、体血圧からやむを得ず肝血流を推定せざるを得ない。今回の課題は、血圧から肝血流を推定し、それにより逆に肝血流から血圧の限界値を推定すること、である。しかし、一般的に血圧からは血流はわからず、血流から血圧を一律に決定することはできないのは、循環生理学のイロハである。さらに肝血流と体血圧の関係になると、十分な理論的論考に乏しく臨床データはさらに無きに等しい。したがって本稿では最近報告された動物実験のデータを手がかりとせざるを得ない。

さて、そのデータに基づいて血圧から肝血流についての推定がされたとして、つぎに、肝血流がいったいどの程度にまで低下すると肝について危機的状況になるのか、についても我々は充分に知らない、またどの程度にまでどのくらいの時間低下すると危険なのかについては更に知らないし、十分な基礎的ないしは臨床的データに乏しい。我々は以前、臨床において肝静脈血酸素飽和度(ShvO<sub>2</sub>)持続測定法を開発し<sup>1)</sup>、300例以上の肝切除術や大動脈手術に応用し、その成績と予後との関係についても、データを蓄積し報告してきた。一方、肝酸素需給バランスの面から、また肝静脈中ケトン体比変化の面から、肝酸素消費量が肝酸素供給量依存に移行する限界値を動物実験で導いた報告<sup>2)</sup>がある。

今回これらのデータをもとに、ShvO<sub>2</sub>、肝酸素供給量、ケトン体比の各限界値から肝血流の限界

値を推定し、さらに、その肝血流限界値に基づき血圧の限界値を推定するという、二重の操作を行うことで、この問題に迫りたいと思う。従ってこの論考には、①動物実験の基礎的データをヒトに応用する、②正常成人を前提にするためにいくつかの“おおよそありそうな”仮定を置いている、という大きなふたつの限界がある。先述したように、体血圧のみから個別臓器の肝血流を推定することは、科学としての医学としては学問として無謀な試みといえる。しかし、我々は臨床医であり、臨床は無謀な問いかけを生命の名の下に要求するものである。実際、臨床医は肝血流について問題がある症例の臨床現場では日常茶飯事に、血圧から肝血流についての推定を行い、それに基づいて医学的な判断を下すことを迫られる。そこには医療の固有の問題があるが、また、さらにそこにこそ現場の医療人としての存在意義があるとも言える。その際の思考過程の手がかりとして、本稿は意味を持つと思われる。

## 肝循環の特徴

全身循環から見た肝循環の特徴を羅列すると、①低血圧時の肝血流の優先的な減少(血流再分布)②肝動脈、門脈二重支配③Hepatic arterial buffer response④肝血流 autoregulation⑤肝動脈の神経支配⑥門脈血流の内臓血流依存性、などがあげられよう。

一般的に出血時には相対的に脳や心へより多くの血液が流れ、腹部臓器の血流は心拍出量の減少率以上に低下する、とされるが、肝に関しては肝動脈と門脈でその反応が大きく異なることはGreenway<sup>3)</sup>やSlater<sup>4)</sup>の動物実験で報告された。すなわちcatとdogの出血実験において門脈血流は

\*藤田保健衛生大学医学部麻酔科・救命救急センター

出血とともに低下するが肝動脈血流は血圧が80 mmHgまで低下せず、逆に増加傾向を示した、というものである。

その後、門脈系と肝動脈系は血流調節機序が異なること、門脈系には血流自己調節能が無いこと、門脈血流は主として腸管血流など preportal factor によって決定されること、肝動脈血流は肝臓の酸素需要による調節を受けていないこと、肝臓は血流減少、酸素供給の減少に対して、酸素摂取率の増加によって対応すること、などが明らかにされてきた。Lautt らはこれらの仕事を総合し Hepatic arterial buffer response (HABR) の概念を提出している<sup>5,6)</sup>。すなわち、肝は肝血流の調節を門脈血流でなく肝動脈血流を通じて行っていること、門脈血流の増減に対応してそれを代償するような方向へ肝動脈血流が増減すること、それには肝動脈の血管抵抗部位である肝動脈終末枝の近傍で産生されたアデノシンが関与していること、という概念である。すなわち、アデノシンは Glisson 鞘内にある Mall 腔で絶えず産生され、また絶えず門脈血流によって洗い流されていること、門脈血流が低下すると Mall 腔内のアデノシン濃度が上昇し、近接する肝動脈終末枝を拡張させ、肝動脈血流を増加させ、逆に門脈血流が増加すると Mall 腔内のアデノシン濃度が低下し肝動脈終末枝が拡張せず肝動脈血流が低下する、ということになる。さらに Ezzat は Lautt とともに<sup>7)</sup>、HABR と肝血流の pressure-flow autoregulation は本質的に同一の現象であり、HABR が肝血流調節の中核的な機序であることを指摘している。

### 肝循環の圧—流量関係の報告

肝循環の圧—流量関係についての詳細な報告は筆者の渉猟した限りでは Johns Hopkins から Ayuse, Robotham らが最近報告したものが<sup>8)</sup>ある。彼らは、ブタの遊離肝標本を用いて肝動脈にバルーンを挿入して膨らませることにより肝動脈血流を低下させると門脈血流はほとんど変化しなかったが、上腸間膜動脈に挿入して門脈血流を低下させると肝動脈血流が増加することを観察した。これより門脈血流が正常時と低下時(≒0)のときの肝動脈血流の圧—量関係、肝動脈血流が正常時と低下時(=0)の門脈血流の圧—量関係を求めた式が提出されている。

これによると、

$$\text{HABF (肝動脈血流量)} (\text{ml/kg}) \times 10.0 + 13.4 = \text{mBP (平均血圧)}$$

PVBF (門脈血流量) が0に減少すると(原文では2.1 ml)

$$\text{HABF} \times 6.2 + 12.2 = \text{mBP}$$

$$\text{PVBF (ml/kg)} \times 0.12 + 4.6 = \text{mBP}$$

HABF が0に減少すると

$$\text{PVBF (ml/kg)} \times 0.12 + 4.3 = \text{mPVP (平均門脈圧)}$$

という結果を得ている。HABR は通常門脈血流の低下に伴う肝動脈血流量の増加を言うのであるが、この場合肝動脈血流量が低下することによって門脈血流が切片分のみであるが僅かに増加している、という結果となっている。今回、この結果をヒトに適用することにより、体血圧低下時の肝血流の変化を想定することとした。ヒトでのデータが無いことなどから、この動物実験の適用は当然問題があるが、表題の課題に医療の側から答える形では、現時点での最上のシミュレーションと考えるので、この結果が臨床の実際に当然そのまま当てはまることではないことを前提に、結果を出した。しかし、HABR のおおよその概念と効果を見るうえで、また本稿の趣旨からも、有効な方法と考える。

### 肝循環の圧—流量関係のシミュレーション

仮定初期値を以下のように設定する。これは通常の成人男子を想定して我々の自験データおよび諸家の報告に基づくものである。

体重 65 kg, Pao<sub>2</sub> 90 mmHg, Sao<sub>2</sub> 98%, Ppvo<sub>2</sub> (門脈血酸素分圧) 44 mmHg, Spvo<sub>2</sub> (門脈血酸素飽和度) 80%, HABF 500 ml/min = 7.69 ml/kg/min,

PVBF 1000 ml/min, Hvo<sub>2</sub> (肝酸素消費量) 40 ml/min, mPVP = 7 mmHg,

平均血圧は上記の式にあてはめて、 $7.69 \times 10 + 13.4 = 90.3$  mmHgとなる。

PVBF が1000から0になったとすると HABF =  $(90.3 - 12.2) / 6.2 = 12.6$  ml/kg/minとなり PVBF が1 ml/min減少する毎に HABF は  $(12.60 - 7.69) / 1000 = 0.00491$  ml/kg/min; すなわち0.319 ml/min 増加することになる。ここで門脈圧は平均血圧と直線関係で低下する、と前提する。

これで血圧が低下した時の HABF の動きは図

1 のようになる。このグラフより HABR が存在しない場合は血圧13.3 mmHgで HABF は 0 になること, HABR が存在する場合は門脈血流量が減ることにより肝動脈血流量が増加し血圧64.3 mmHgで HABF は650 ml/minでピークとなり, その後は HABF 自体の低下により減少する事が分かる。

同様に血圧が低下した時の PVBF の動きは図2 のようになる。このグラフより HABR が存在し

ない場合は血圧64.3 mmHgで PVBF は 0 になること, HABR が存在する場合は肝動脈血流量が減ることにより PVBF が僅かに増加方向をたどる。

以上の HABF と PVBF を合計したものを THBF として図3 に示した。HABR が存在しない場合は血圧64.3 mmHgで PVBF が 0 になるので血圧低下に伴う THBF の減少の傾きは低下する。HABR が存在する場合も同様であるが主に

### mBP vs HABF

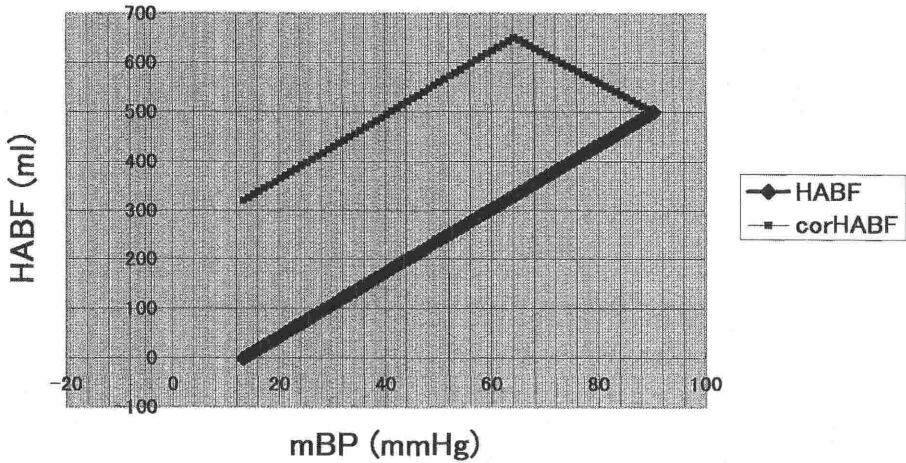


図1 平均血圧 (mBP) と肝動脈血流量 (HABF) の関係  
細線は HABR が存在する時, 太線は HABR が存在しない時

### mBP vs PVBF

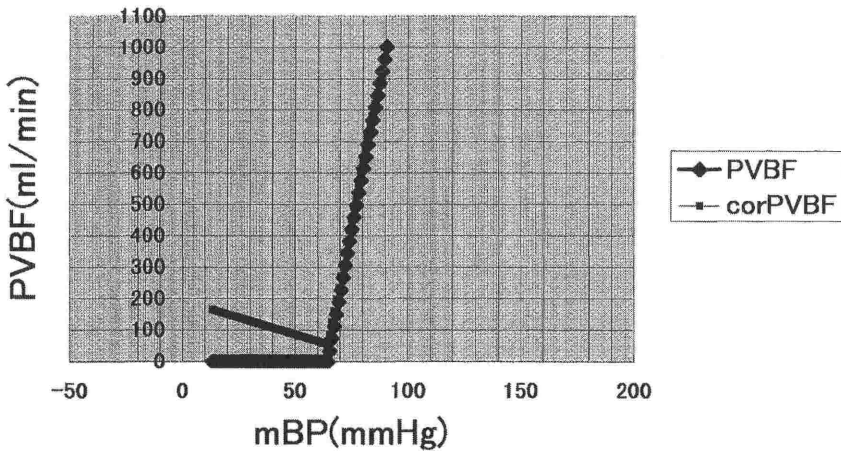


図2 平均血圧 (mBP) と門脈血流量 (PVBF) の関係  
細線は HABR が存在する時, 太線は HABR が存在しない時

## mBP vs THBF

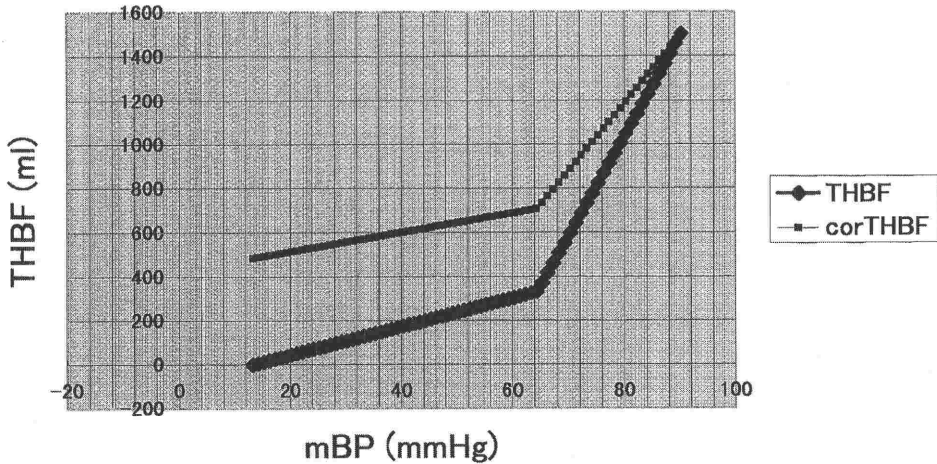


図3 平均血圧 (mBP) と全肝血流量 (THBF) の関係  
細線は HABR が存在する時, 太線は HABR が存在しない時

HABR による HABF 増加のため THBF ははるかに高い位置にある。血圧12 mmHgに近くなると HABR が存在しない場合は THBF は 0 となるが、HABR が存在する場合は THBF は 500 ml/min 近くあることに注意されたい。

### 肝循環の圧-酸素供給量関係のシミュレーション

次に以上の結果に基づいて肝酸素供給量に議論を進める。

ここで、前項と同様に通常の成人男子を想定し我々の自験データおよび諸家の報告に基づいて以下のように仮定する。

Pao<sub>2</sub> 90 mmHg, SaO<sub>2</sub> 98%, PpvO<sub>2</sub> (門脈血酸素分圧) 44 mmHg, SpvO<sub>2</sub> (門脈血酸素飽和度) 80%, Hb 10 g/dl 以上よりこれで血圧が低下した時の肝動脈経由の肝酸素供給量(DhaO<sub>2</sub>)の動きは図4のようになる。このグラフより HABR が存在しない場合は血圧13.3 mmHgで DhaO<sub>2</sub> は 0 になること、HABR が存在する場合は門脈血流量が減ることにより肝動脈血流量が増加し血圧 64.3 mmHg で DhaO<sub>2</sub> は 87.2 ml/min でピークとなり、その後は HABF 自体の低下により減少する事が分かる。

同様に血圧が低下した時の PVBF の動きは図5のようになる。このグラフより HABR が存在し

ない場合は血圧64.3 mmHgで PVBF は 0 になること、HABR が存在する場合は肝動脈血流量が減ることにより門脈経由の肝酸素供給量 (DpvO<sub>2</sub>) が僅かに増加方向をたどる。

以上の DhaO<sub>2</sub> と DpvO<sub>2</sub> を合計したものを D(ha+pv)O<sub>2</sub> として図6に示した。HABR が存在しない場合は血圧64.3 mmHgで DpvO<sub>2</sub> が 0 になるので血圧低下に伴う D(ha+pv)O<sub>2</sub> の減少の傾きは低下する。HABR が存在する場合も同様であるが主に HABR による HABF 増加のため D(ha+pv)O<sub>2</sub> ははるかに高い位置にある。血圧12mmHgに近くなると HABR が存在しない場合は D(ha+pv)O<sub>2</sub> は 0 となるが、HABR が存在する場合は D(ha+pv)O<sub>2</sub> は 60 ml/min 以上近くあることに注意されたい。

### 肝循環の圧-ShvO<sub>2</sub>関係のシミュレーション

ところで、以前著者らは Anesthesiology 誌に肝切除術83例の経験から術中の肝静脈血酸素飽和度が低下した場合、術後 aminotransferase がある限界値より有意に上昇するポイント、術後肝不全発生頻度が有意に多くなるポイントについて報告した<sup>9)</sup>。それは、ShvO<sub>2</sub>が10%以下の時間が1分以上、20%以下の時間が11分以上、30%以下の時間が31分以上、40%以下の時間が51分以上、50%以下の時間が181分以上というものである。

### mBP vs Dhao<sub>2</sub>

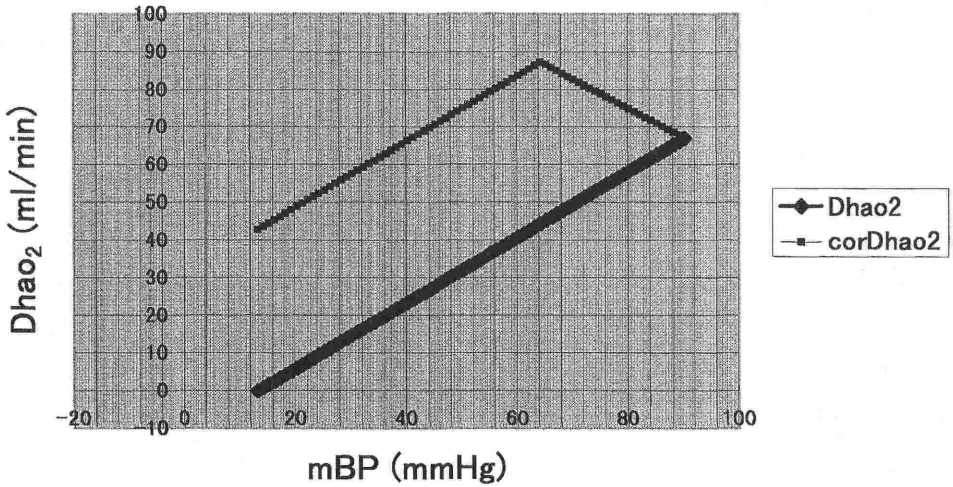


図4 平均血圧 (mBP) と肝動脈を經由する肝酸素供給量 (Dhao<sub>2</sub>) の関係  
 細線は HBR が存在する時, 太線は HBR が存在しない時

### mBP vs Dpvo<sub>2</sub>

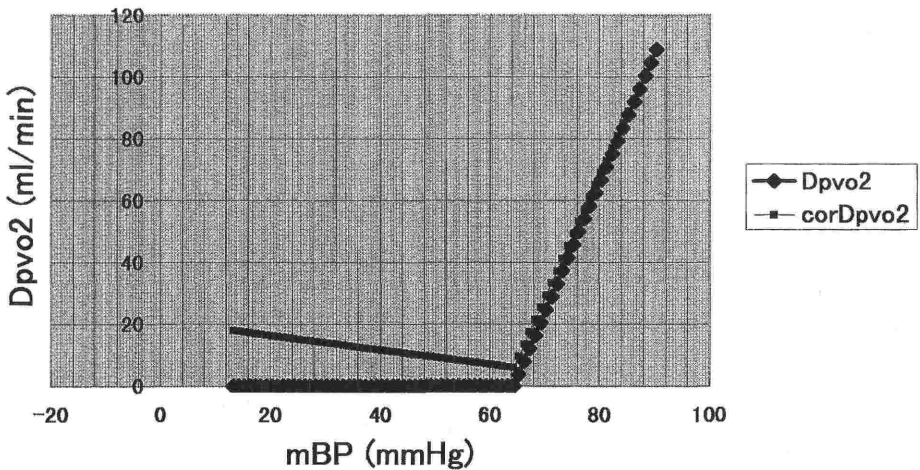


図5 平均血圧 (mBP) と門脈を經由する肝酸素供給量 (Dpvo<sub>2</sub>) の関係  
 細線は HBR が存在する時, 太線は HBR が存在しない時

ここで、前項と同様に通常の成人男子を想定し我々の自験データおよび諸家の報告に基づいて肝酸素消費量を40 ml/minと仮定する。これに基づき、前項に導いた肝動脈からの酸素供給量と門脈からの酸素供給量を合計したもの、から肝酸素供給量を差し引くことにより Shvo<sub>2</sub>を導くことがで

きる。ここでは肝酸素消費量が一定であることを前提にしている。これにより血圧と Shvo<sub>2</sub>の関係を見たグラフが図7である。

HBR が存在しない場合は血圧64.3 mmHgで門脈血流量が0になりさらに60 mmHgを切ると図6の肝酸素供給量が40ml/min以下になるので、

## mBP vs D(ha+pv)O<sub>2</sub>

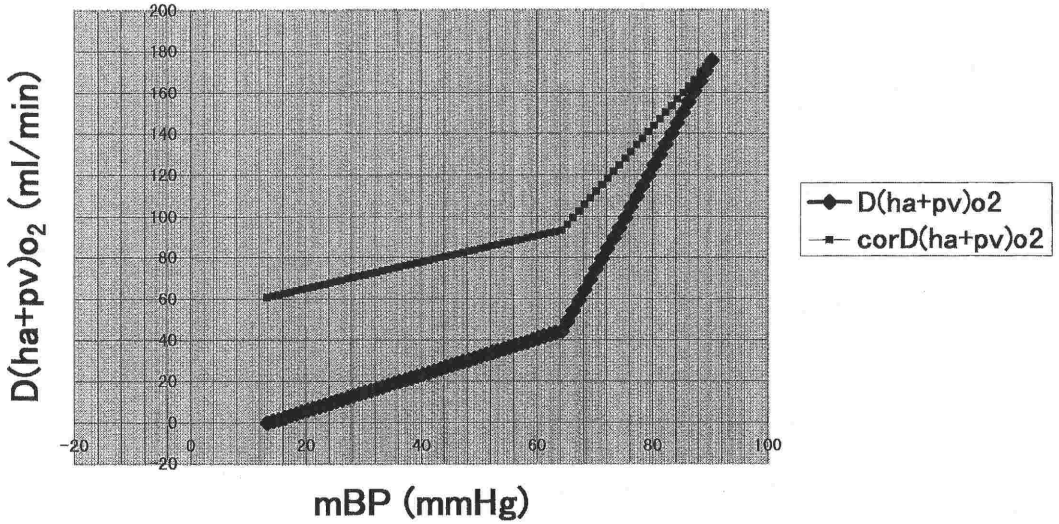


図6 平均血圧 (mBP) と全肝肝酸素供給量 (D(ha+pv)O<sub>2</sub>) の関係  
細線は HBR が存在する時, 太線は HBR が存在しない時

## mBP vs Shvo<sub>2</sub>(%)

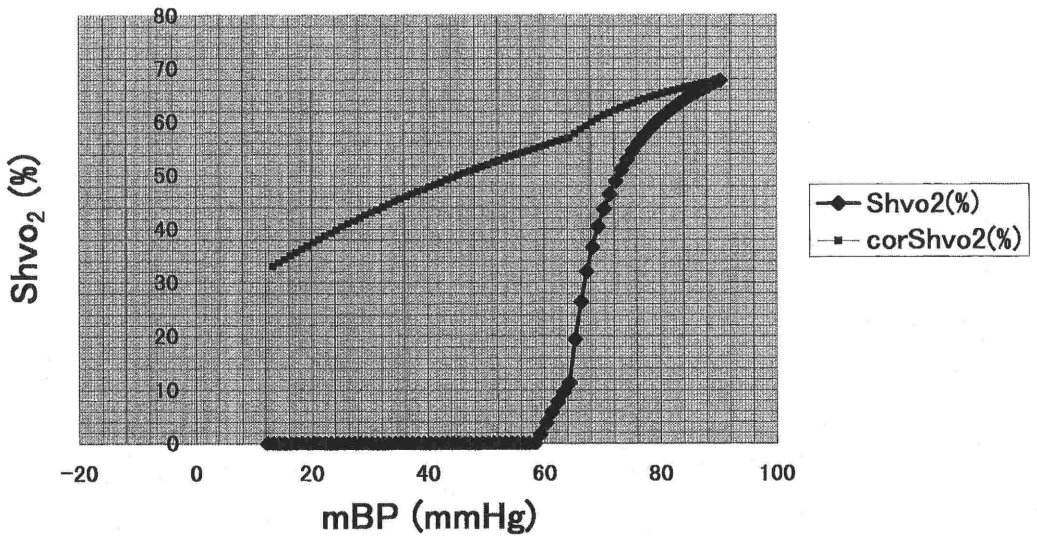


図7 平均血圧 (mBP) と肝静脈酸素飽和度 (Shvo<sub>2</sub>) の関係  
細線は HBR が存在する時, 太線は HBR が存在しない時

Shvo<sub>2</sub>は0になってしまう。HBRが存在する場合は門脈血流量が0になってもHBRによるHABF増加のため動脈血の酸素含有量の大きさが

充分に有効に働いてShvo<sub>2</sub>は格段に高く保たれることがわかる。血圧60 mmHgはおろか20 mmHg以下になってもShvo<sub>2</sub>は充分30%台の後半である。こ

れは我々の日常の肝切除術でのモニタリング結果の臨床的な印象とも合致するものである。まさに HABR は  $ShvO_2$  を高く保つために存在したのではないかと考察したくなるような結果、である。

### 血圧低下はどこまで容認できるか

#### — $ShvO_2$ のデータから —

さて、図7で先の  $ShvO_2$  の限界値から血圧の限界値を導くことができる。まず何らかの病態のために HABR がまったく存在しない場合は、血圧 64.3 mmHg 以下 ( $ShvO_2$  10% 以下に対応) が延べ1分以上、血圧 65.3 mmHg 以下 ( $ShvO_2$  20% 以下に対応) が延べ11分以上、血圧 67.3 mmHg 以下 ( $ShvO_2$  30% 以下に対応) が延べ31分以上、血圧 69.3 mmHg 以下 ( $ShvO_2$  40% 以下に対応) が延べ51分以上、血圧 73.3 mmHg 以下 ( $ShvO_2$  50% 以下に対応) が延べ181分以上続いた症例でそれ以下の時間にとどまった症例より有意に術後 aminotransferase の上昇、肝不全発症頻度の増加が見込まれる、ということになる。次に HABR が標準的な程度に存在する時は、血圧 13.3 mmHg 以下 ( $ShvO_2$  30% 以下に対応) が延べ31分以上、血圧 25.3 mmHg 以下 ( $ShvO_2$  40% 以下に対応) が延べ51分以上、血圧 45.3 mmHg 以下 ( $ShvO_2$  50% 以下に対応) が延べ181分以上続いた症例でそれ以下の時間にとどまった症例より有意に術後 aminotransferase の上昇、肝不全発症頻度の増加が見込まれる、ということになる。血圧 13.3 mmHg 以下の ( $ShvO_2$  20% 以下に対応) の場合は、HABR がそれ以降どのように作用するかが不明のため、血圧 13.3 mmHg 以下のある値が1分以上、血圧 13.3 以下のある値が11分以上ついた場合が限界値、と言うにとどまる。

### 血圧低下はどこまで容認できるか—肝酸素消費量の酸素供給量依存限界値のデータから—

Pittsburgh の Schilichitig, Nemoto らのグループは<sup>2)</sup> イヌでの出血実験で肝酸素供給量 ( $HDO_2$ ) と酸素消費量 ( $HvO_2$ ) の関係を調べ肝酸素供給量が  $5.02 \pm 1.64$  ml/100 g 肝重量/min 以下になると肝酸素消費量が肝酸素供給量依存性になることを見出した。今回このデータを適用する。通常の成人男子での肝重量を 1.35 kg とすると、 $HDO_2 = 5.02 \times 13.5 = 67.78$  ml/min が限界値となる。この結果から、HABR が存在しない場合、図6により、

血圧 68.3 mmHg が限界値ということになる。また、HABR 標準的な程度の存在する場合、図6より血圧 24.3 mmHg が限界値ということになる。

### 血圧低下はどこまで容認できるか

#### — 肝静脈中ケトン体比のデータから —

Schilichitig らは<sup>2)</sup> 上記のイヌでの出血実験で肝酸素供給量 ( $HDO_2$ ) と肝静脈中ケトン体比の関係を同時に調べ肝酸素供給量が  $3.05 \pm 13.5$  ml/100 g 肝重量/min 以下になると肝酸素消費量が肝酸素供給量依存性になることを見出した。上記と同様に、通常の成人男子での肝重量を 1.35 kg とすると、 $HDO_2 = 3.05 \times 13.5 = 41.18$  ml/min が限界値となる。この結果から、HABR が存在しない場合、図6により、血圧 60.3 mmHg が限界値ということになる。また、HABR 標準的な程度の存在する場合、図6より血圧 13.3 mmHg が限界値ということになる。

### 病態の存在した場合の HABR

病態が存在した場合、HABR が何らかの障害をうけるのは容易に想像できるが、それについて調べた報告は少ない。出血時に関しては冒頭で紹介したように Greenway<sup>3)</sup> や Slater<sup>4)</sup> の動物実験で HABR が肝血流を保つ上で重要な役割がある事が分かる。更に最近 kinoshita ら<sup>10)</sup> はイヌで hypovolemic shock 時に HABR がよく働いていることを報告している。手術時に不足の出血で一時的な低血圧を生ずることは多く経験するが、その後の肝虚血に起因すると思われる肝障害が意外に少ないのは HABR の働きによるのであろう。

Gundersen ら<sup>11)</sup> は、エンドトキシン存在下に HABR が障害を受けること、それには血管内皮細胞の障害によっていること、を報告している。Ayuse ら<sup>12)</sup> はエンドトキシンショック時には HABR が障害を受けることと、その障害には NO や  $\alpha$  アゴニストが関与していない、と述べている。エンドトキシンは明らかなショック時だけでなく、腸管虚血を生じ易い手術時に bacterial translocation を通じて肝流入血管に侵入するとの報告があり、通常の腹部手術時や大血管手術時に HABR は多少とも障害を受けていると考えられる。図3, 6, 7 で示した肝に関する血圧限界値を引き下げている HABR の役割の大きさを考え

ると、エンドトキシンによる HABR の障害は看過できない。多少なりとも SIRS からエンドトキシンの関与する病態下にある集中治療を受けている患者では、血圧が保たれていても基礎疾患に加え肝障害、肝不全、さらには多臓器不全を合併してることが多いことは臨床的な事実である。これらの病態にエンドトキシンによる HABR の障害→肝血流の障害→肝酸素代謝失調のストーリーを描くことは、以上の議論から容易である。肝不全、多臓器不全の病態をサイトカインで説明することは盛んであるが、HABR の障害、肝血流低下、肝酸素代謝失調の面からもう一度捉え直す必要があるのではあるまいか。

エンドトキシンショック時の末梢血管拡張の因子として一酸化窒素が推定されているが、一酸化窒素が HABR に関与しているかどうかについては Grund<sup>13)</sup> は否定的である。肝類洞の血流調節には一酸化窒素は重要であるが HABR には有意な関与をしていないという。

肝移植後の肝血流は移植肝の生着にとって基本的な因子であるが、HABR は移植肝で十分に保たれること、を Henderson<sup>14)</sup> が報告している。

## 結 論

以上の議論から肝臓から見て血圧低下はどこまで容認できるか、は以下のように結論できよう。

① 人での麻酔中の肝静脈血酸素飽和度の実測値と術後肝機能障害のデータから見た場合

HABR が標準的な程度に存在するとき、平均血圧45 mmHg程度で3時間、25 mmHg程度で50分程度まで理論上容認できるが、それ以下の平均血圧では更に短時間までとなるが、その詳しい値は不明である。しかし、HABR が何らかの病態によって全く存在しなくなったとき、容認できる血圧は大幅に上昇し、平均血圧73 mmHg程度で3時間、69 mmHg程度で50分、67 mmHg程度で30分、65 mmHg程度で10分、64 mmHg程度で1分程度となる。

② イヌでの麻酔中の肝酸素消費量の減少を生ずる肝酸素供給量の critical point のデータから見た場合

HABR が標準的な程度に存在するとき、平均血圧24 mmHg程度まで容認できる。しかし、HABR が何らかの病態によって全く存在しなくなったとき、容認できる血圧は大幅に上昇し、平

均血圧68 mmHg程度となる。

③ イヌでの麻酔中の肝静脈中ケトン体比の減少を生ずる肝酸素運搬量の critical point のデータから見た場合

HABR が標準的な程度に存在するとき、平均血圧13 mmHg以下まで容認できるがその詳しい値は不明である。しかし、HABR が何らかの病態によって全く存在しなくなったとき、容認できる血圧は大幅に上昇し、平均血圧60 mmHg程度となる。

④ 肝臓から見て血圧低下はどこまで容認できるか、については、肝が HABR という肝血流および肝酸素供給の保護機構を有しているため、他の臓器に比べ、一般的にはまた特に出血時には、かなりの低血圧にも耐えられる、と考えられる。しかし、エンドトキシンが関与する病態においては HABR が障害されるため、その低血圧の限界値はかなり高いものとなる。

## 文 献

- 1) Kainuma M, Fujiwara Y, Kimura N, et al : Monitoring of hepatic venous hemoglobin oxygen saturation in patients undergoing liver surgery. *Anesthesiology* 74 : 49-52, 1991
- 2) Schillichitig R, Klions HA, Kramer DJ, et al : Hepatic dysoxia commences during O<sub>2</sub> supply dependence. *J Appl Physiol* 72 : 1499-1505, 1992
- 3) Greenway CV, Lawson AE, Stark RD : The effect of haemorrhage on hepatic artery and portal vein flows in the anaesthetized cat. *J Physiol* 193 : 374-379, 1967
- 4) Slater G, Vladeck BC, Bassin R, et al : Sequential changes in hepatic blood flows during hemorrhagic shock. *Am J Physiol* 223 : 1428-1432, 1972
- 5) Lautt WW : Relationship between hepatic blood flow and overall metabolism: the hepatic arterial buffer response. *Fed Proc* 42 : 1662-1666, 1983
- 6) Lautt WW, Greenway CV : Conceptual review of the hepatic vascular bed. *Hepatology* 7 : 952-963, 1987
- 7) Ezzat WR, Lautt WW : Hepatic arterial pressure-flow autoregulation is adenosine mediated. *Am J Physiol* 252 : H836-H845, 1987
- 8) Ayuse T, Brienza N, O'Donnell CP, et al : Pressure-flow analysis of portal vein and hepatic artery interactions in porcine liver. *Am J Physiol* 36 : H1233-H1242, 1994
- 9) Kainuma M, Nakashima K, Sakuma I, et al : Hepatic venous hemoglobin oxygen saturation predicts liver dysfunction after hepatectomy. *Anesthesiology* 76 : 379-385, 1992
- 10) Kinoshita G, Washizu M, Motoyoshi S, et al : Effects of hypovolemic shock and reperfusion on liver blood flow in the dog. *J Vet Med Sci* 57 : 703-708, 1995
- 11) Gundersen Y, Saetre T, Scholz T, et al : The NO donor sodium nitroprusside reverses the negative effects on



- hepatic arterial flow induced by endotoxin and the NO synthase inhibitor L-NAME. *Eur Surg Res* 28 : 323-332, 1996
- 12) Ayuse T, Brienza N, Revelly JP, et al : Role of nitric oxide in porcine liver circulation under normal and endotoxemic conditions. *J Appl Physiol* 78 : 1319-1329, 1995
- 13) Grund F, Sommerschild HT, Winecöff A, et al : Importance of nitric oxide in hepatic arterial blood flow and total hepatic blood volume regulation in pigs. *Acta Physiol Scand* 161 : 303-309, 1997
- 14) Henderson JM , Gilmore GT, Mackay GJ, et al : Hemodynamics during liver transplantation: the interactions between cardiac output and portal venous and hepatic arterial flows. *Hepatology* 16 : 715-718, 1992