

ESTUDIO EXPERIMENTAL DEL EFECTO DE LA EXCITACION DE LOS BARORRECEPTORES DE LA ARTERIA PULMONAR SOBRE EL TONO VENOSO PERIFERICO Y DE LA ACCION DE LA GUANETIDINA EN ESTE MECANISMO. (REFLEJOS DE DISTENSION)

Por el Dr. ALBERTO JORGE GUIMPEL

Desde que la circulación pulmonar ha sido considerada un fenómeno activo¹, se ha desplazado un gran interés hacia el estudio de sus mecanismos de regulación, dadas las derivaciones fisiopatológicas y clínico-terapéuticas que dichos estudios pudiesen tener.

A pesar de que la acetilcolina y la epinefrina tienen acción local sobre las arteriolas pulmonares^{2, 3, 4, 5, 6} las investigaciones realizadas por medio de secciones nerviosas, acerca del efecto del sistema autónomo sobre el tono arteriolar pulmonar, no son muy claras⁷.

Osorio y Russek⁸ han descripto recientemente que la distensión de una rama grande de la arteria pulmonar desencadena hipertensión pulmonar refleja, fenómeno que no se produce por el mero pinzamiento de la arteria, o que no se puede evitar aunque el balón esté atravesado por un tubo rígido que mantenga el flujo sanguíneo a través del vaso balonado. Estos autores probaron que la denervación hilar del pulmón correspondiente evitaba el reflejo, localizando de esta manera la vía aferente de él. Sorprendentemente esta vía resulta ser de naturaleza simpática, y esto llama poderosamente la atención dado que Coleridge⁹, excitando los barorreceptores pulmonares, recogió actividad bioeléctrica a través del cabo VAGAL periférico.

Pero así como la vía aferente simpática, localizada a nivel del hilio pulmonar, fue claramente individualizada y estrictamen-

te relacionada con los mecanorreceptores pulmonares por medio de un mecanismo nervioso, (Taquini logró abolir el reflejo por infiltración anestésica de la arteria pulmonar), ha resultado sumamente dificultoso localizar la vía eferente del susodicho arco. Al menos ya se conoce que dicha vía eferente no se encuentra en los filetes simpáticos del hilio pulmonar dado que la denervación contralateral no impide su producción⁸.

Ya en conocimiento de la naturaleza simpática del fenómeno realizamos una primera serie de experimentos usando la guanetidina¹⁰ por sus conocidas acciones de orden simpaticolítico^{11, 12, 13, 14}.

Nos llamó poderosamente la atención¹⁰ el hecho de que las hipertensiones pulmonares obtenidas por el balonamiento de una de las grandes ramas de la arteria pulmonar fuesen solamente de presión sistólica, dado que la diastólica pulmonar, en las ocasiones en que fue comprobada durante la producción del reflejo, no mostró variaciones significativas.

Este hecho, unido a la observación de Taquini y Aviado¹⁵ sobre el incremento de flujo pulmonar que sigue a la ligadura parcial de la arteria pulmonar, nos llevó a pensar en la posibilidad de que la vía eferente del arco nervioso pudiese estar a nivel del sistema venoso periférico y actuase por medio de un aumento del volumen minuto motivado por un aumento causal del tono venoso, tal como ha sido

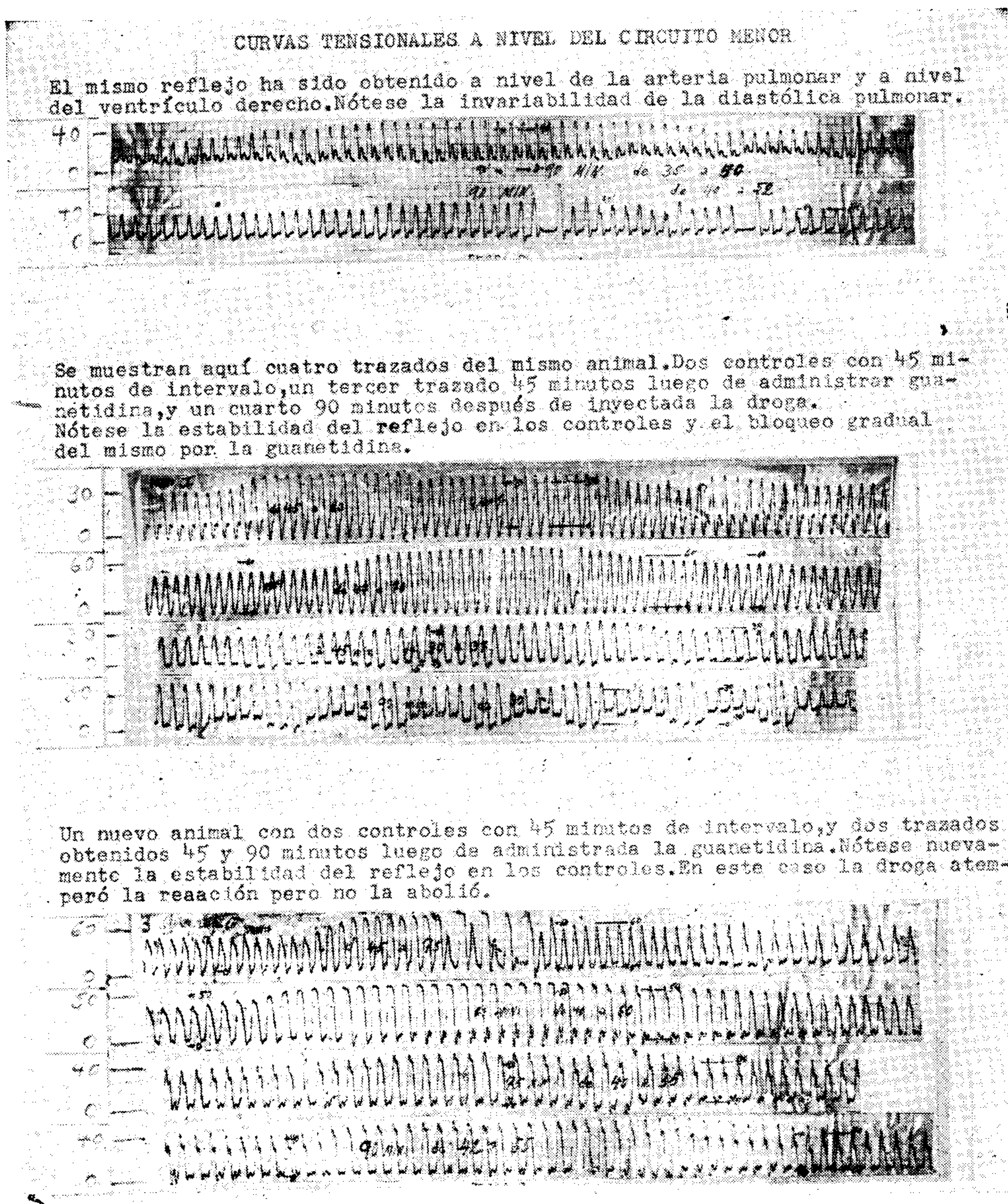


FIGURA 1

descrito en otros reflejos de índole simpática^{16, 17}.

Tratando de corroborar esta posibilidad se realizó otra serie de experimentos usando la técnica de oclusión circulatoria de Bartelstone¹⁶, para el estudio del tono venoso periférico durante las distensiones pulmonares.

Material y método

La primera serie de 10 perros, entre 12 y 17 Kg fue usada para comprobar el efecto de la guanetidina. La anestesia emplea-

da fue demerol (10 mg/Kg)-pentobarbital (12-15 mg/Kg) administrados por vía intravenosa y en ese orden. Los animales fueron intubados endotraquealmente y heparinizados (1,5 mg/Kg). Un catéter cardíaco provisto de un balón distensible en su extremo, de 3 a 5 cm³ de capacidad, fue introducido hasta una de las grandes ramas de la arteria pulmonar. Toda distensión fue controlada radioscópicamente, con sustancia radioopaca dentro del balón.

Dos nuevos catéteres colocados a nivel del ventrículo derecho y de la arteria fe-

moral, respectivamente, controlaban dichas presiones a través de un straingage P 23 AA.

El experimento consistió en distender el balón pulmonar con presiones de 100 a 170 mm de Hg y con control radioscópico.

El reflejo hipertensivo pulmonar, y la tensión sistémica se controló previamente en todos los animales y con 45 minutos de intervalo en 5 de ellos comprobando su estabilidad.

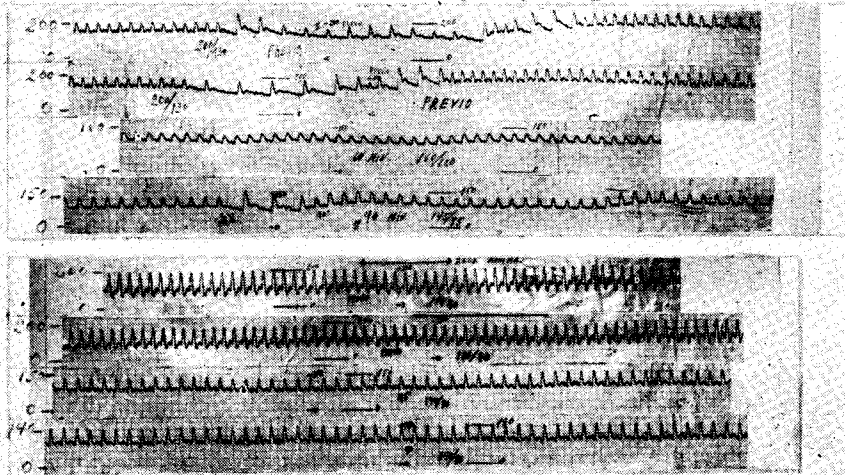
Luego de esto se administró por vía in-

travenosa sulfato de guanetidina en dosis de 12 mg/Kg, y se controlaron los reflejos, nuevamente, a los 45 y a los 90 minutos después.

En cada animal el sitio de distensión y su volumen fueron constantes. La segunda serie de 10 perros tuvo un peso promedio de 22 Kg (17 a 27). Se empleó la misma anestesia pero se mantuvo la respiración, una vez toracotomizados, por medio de una bomba respiratoria a fuelle, alimentada con aire. Una toracotomía transversal a

CURVAS TENSIONALES A NIVEL DEL CIRCUITO MAYOR

Se exponen dos perros con cuatro trazados cada uno. Ellos son, respectivamente, las curvas tensionales de dos controles (separados con 45 minutos de intervalo) y otras dos obtenidas 45 y 90 minutos luego de administrada la droga. Nótese la hipotensión sistémica refleja del primer animal, abolida luego por la guanetidina. Nótese una mínima hipotensión en el segundo, no significativa.



Nótese en estos dos perros la respuesta sistémica negativa a pesar de los extrasístoles que están presentes.

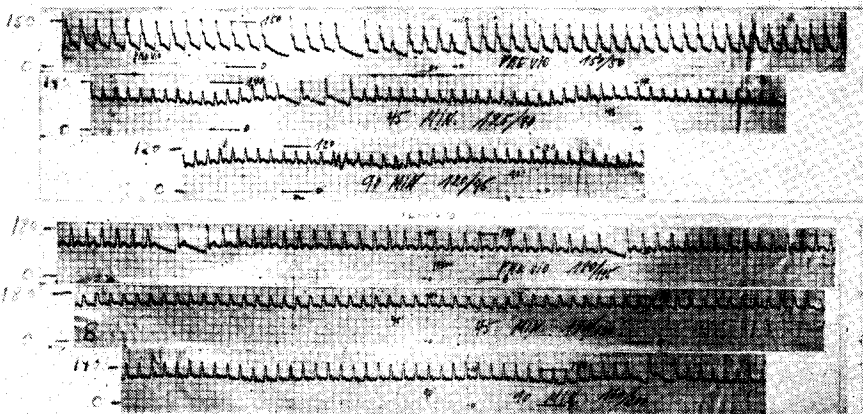


FIGURA 2

través del quinto espacio intercostal permitía ligar y seccionar los paquetes mamarios internos, ligar el cayado de la vena ácigos, a nivel de su desembocadura en la cava superior, y colocar lazadas alrededor de la vena cava inferior y de la aorta descendente, entre el tronco braquiocéfálico izquierdo y la primera intercostal. Dichas lazadas facilitaban el pinzamiento de ambos vasos durante los períodos de oclusión vascular.

Un catéter balonado se introdujo radioscópicamente hasta la arteria pulmonar. Tres catéteres registradores de presiones fueron dejados a nivel del ventrículo derecho, vena cava inferior y arteria carótida.

Un polígrafo Sanborn, con dos canales de presión, combinaba las presiones de forma que más adelante se describirá y las grababa a una velocidad de 0,5 mm por segundo.

El experimento consistía en ocluir la aorta y la vena cava inferior en forma simultánea, dejando un "pool" sanguíneo en el tren inferior; y producir distensiones pulmonares durante su breve duración.

Varios registros consecutivos fueron obtenidos en cada animal.

La primera serie de experimentos se llevó a cabo en el Laboratorio Cardiovascular que el Prof. M. Sloer posee en el Hospital Dr. Clemente Alvarez.

La segunda serie fue realizada en el Laboratorio de Fisiología que el Prof. E. Bueno posee en la Facultad de Medicina de Rosario.

Resultados:

Los experimentos llevados a cabo con guanetidina mostraron los siguientes resultados:

Las tensiones pulmonares previas promediaron 40,8 mm de Hg (30-58). La distensión pulmonar provocó una sobreelevación tensional de 16,6 mm de Hg (4-35). La observación durante 45 minutos de la mitad de los animales mostró la estabilidad del reflejo.

En 45 minutos de acción guanetidínica la tensión promedio fue de 39,9 mm de Hg (30-50). Se elevó solamente 8,7 mm de Hg (3-15).

En 90 minutos la presión pulmonar promedio de 34 mm (18-45) solamente se incrementó en 6,0 mm de Hg (0-15). En este

punto, 4 de los 10 perros, mostraron abolición completa del reflejo.

Resumiendo: la elevación tensional control representó un 40% de las cifras de base. A los 45 minutos de administrada la guanetidina dicho porcentual es solamente del 21% y a los 90 minutos del 17%. Cuatro de los 10 perros mostraron abolición del reflejo con la guanetidina en 90 minutos. (Dos de estos perros con el reflejo abolido mostraron elevaciones previas en los controles de 25 mm de Hg).

En las oportunidades en que se comprobó el reflejo a nivel de la arteria pulmonar y no del ventrículo derecho, se notó que la hipertensión era exclusivamente de tensión sistólica, quedando INVARIABLE la DIASTOLICA.

Cuatro de los 10 perros presentaron ligera taquicardia durante el reflejo. La extrasistolia fue de frecuente observación durante las distensiones.

Respecto a la tensión sistémica diré que solamente un animal mostró una hipotensión refleja significativa, desapareciendo con la guanetidina. Todos los animales mostraron gradual y sostenida hipotensión sistémica por efectos de la droga.

En la segunda serie de experimentos se llevaron a cabo 42 oclusiones circulatorias del tipo Bartelstone distendiendo durante ellas el balón pulmonar. El tiempo de oclusión promedió 107,4 segundos (58-190).

El tiempo de distensión fue de 57,9 segundos (26-106). Las presiones registradas se interrelacionaron de la siguiente manera:

Venosa y Ventricular derecha: 30 veces.

Carotídea y Ventricular derecha: 10 veces.

Carotídea y Venosa: 2 veces.

La tensión de ventrículo derecho que promedió 24,0 mm de Hg se elevó durante los balonamientos a 70,0 (17-40 y 28-100).

La presión de vena cava inferior fue de 4,33 mm de Hg (2-7).

Durante la oclusión circulatoria promedió 6,36 mm (3-9).

Durante los balonamientos pulmonares alcanzó a 9,78 (4 a 18).

Analizada estadísticamente la variación entre grupos (inicial, de oclusión y de distensión) dió una f : 11,60 (p menor de 0.01).

Analizado el tercer grupo versus los dos

VII Congreso Interamericano de Cardiología

**A REALIZARSE EN MONTREAL (CANADÁ) BAJO EL
PATROCINIO DE LA SOCIEDAD INTERAMERICANA DE
CARDIOLOGIA DESDE EL 14 AL 19 DE JUNIO DE 1964**

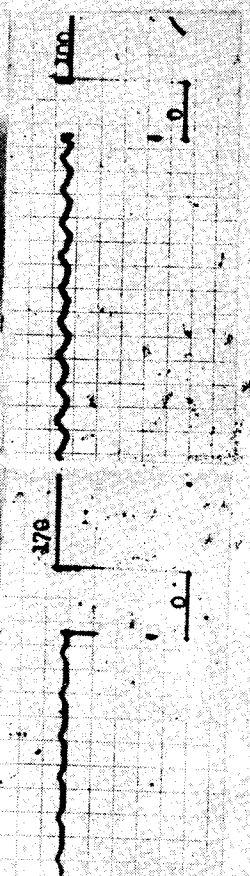
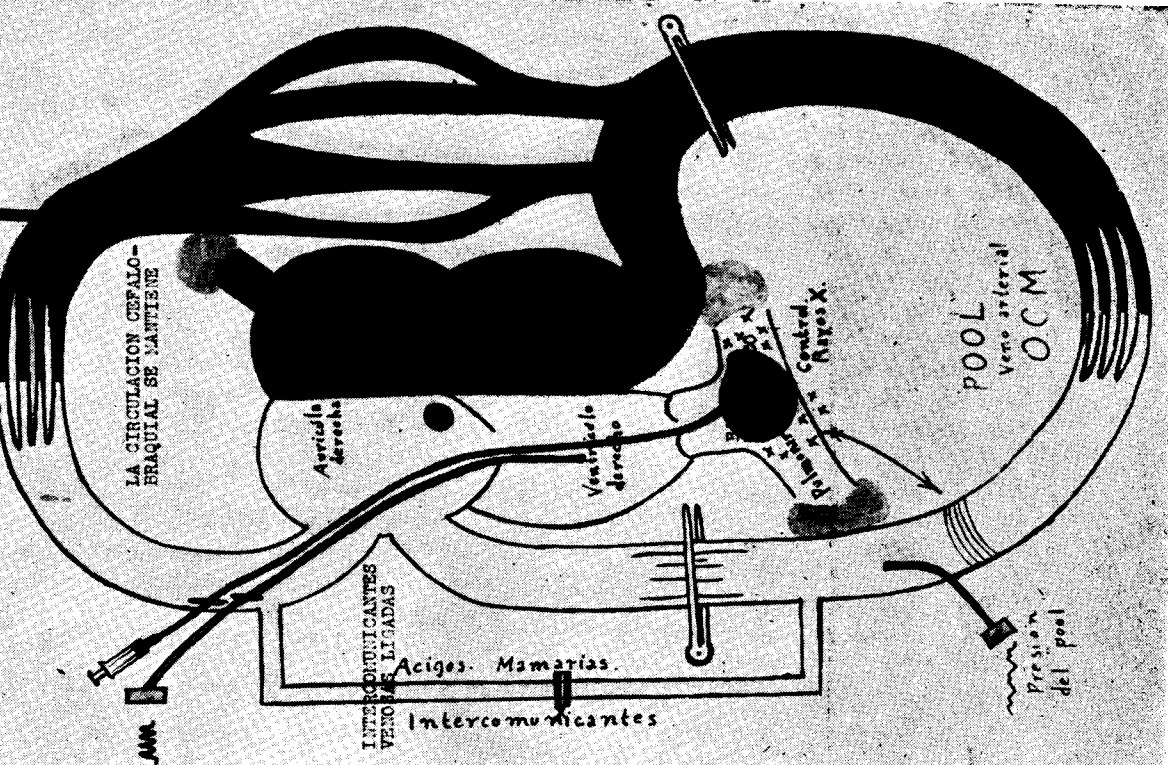
El programa provisorio y las boletas de inscripción pueden solicitarse al Dr. Bernardo B. Lozada, vicepresidente de la Sociedad Interamericana de Cardiología, avenida Santa Fe 3668, Buenos Aires. Teléfono 71-2423.

Se recuerda que las inscripciones llegadas después del 1º de junio de 1964 no tienen garantizadas la reservación de hoteles ni la admisión en los actos sociales.

El programa cuenta con sesiones plenarias sobre temas elegidos ya, tales como cirugía valvular, Estado actual de las enfermedades coronarias, Avances en el tratamiento de la hipertensión, Aterosclerosis y Problemas cardiovasculares del recién nacido y de la infancia. También habrá simposios y temas libres.

Completa el programa un excelente plan turístico-social.

ESQUEMA EXPERIMENTAL.
 LA OCLUSIÓN DE VENA CAVA INFERIOR Y
 DE ACORTA DESCENDENTE LINTA UN LAGO
 SANGUÍNEO O "POOL" CUYAS VARIACIONES
 TENSIONALES SE REGISTRAN (VENA FEMORAL).



Arriba: Radiografías del balón distendido con sustancia radioopaca a nivel de las grandes ramas pulmonares. Presiones extremas de distensión del balón.

Derecha: Esquema de la oclusión circulatoria realizada con fines de estudiar el tonismo venoso.

N: ~

FIGURA 3

primeros dió una $f: 20,61$ (p menor de $0,01$).

La tensión arterial cefálica (carótida) promedió inicialmente $108,4$ mm Hg ($90-140$). Se mantuvo durante las distensiones en un promedio de $117,0$ ($55-150$). Solamente en dos oportunidades estuvo por debajo de los niveles previos. El análisis estadístico de ambos grupos muestra una p mayor de $0,1$. Es decir que la tensión arterial cefálica se mantuvo dentro de límites de variabilidad semejantes a los niveles previos.

Al producir la oclusión vascular como al colapsar el balón, la tensión cefálica se mostraba en límites algo mayores. En el primer caso promedió $149,9$ ($110-240$) y en el segundo 147 ($120-175$) mm Hg.

Al soltar los clamps de oclusión era lógica la hipotensión momentánea $66,2$ ($44-105$) mm Hg.

Resumiendo los resultados citados podemos decir que la oclusión vascular caudal produjo una sobreelevación tensional caudal venosa que se acentuó progresivamente 18 segundos promedio después de comenzar la distensión pulmonar, elevación que no tiene relación con presuntas variaciones de la tensión arterial cefálica que se mostró estadísticamente similar a las cifras arteriales previas.

Discusión:

Cuando en la primera serie de animales observamos que la distensión pulmonar por medio del balón producía hipertensiones exclusivamente sistólicas, comenzamos a sospechar que variaciones del volumen minuto serían tal vez más válidas en la explicación del fenómeno reflejo, que las presuntas variaciones de la resistencia arteriolar pulmonar^{18, 19}. Ya previamente, Taquini y Aviado¹⁵, observaron que la obstrucción parcial del tronco de la arteria pulmonar conducía a apreciables aumentos del volumen minuto.

Pero la presunta clave para la explicación del mecanismo de acción del reflejo distensivo pulmonar nos la dió el trabajo de Bartelstone¹⁶ cuando describió, con la ayuda de su propio método, la reacción hipertónica venosa, con aumento del volumen minuto consiguiente, ante la estimulación carotídea.

El hecho que la guanetidina atempera-

ra el reflejo pulmonar nuestro, así como Gaffney lo comprobó frente a los reflejos carotídeos¹⁷, eran un nuevo elemento de juicio en la posibilidad de que la vía eferente del reflejo distensivo pulmonar, vía que Osorio y Russek no pudieron localizar⁸, podría encontrarse a nivel del sistema venoso periférico.

La falta de conocimientos respecto a la fisiología circulatoria de las venas, y que llevó incluso a considerar las venas como un sistema pasivo de tuberías, fue debida en parte a las dificultades técnicas que implicaba el estudio del tono venoso. Como las aurículas actúan como cámaras bufer de presiones²⁰, toda pequeña variación de presión en el "continente" venoso se traducirá por un aumento de volumen desplazado hacia el corazón y NO por un AUMENTO de presión en el contenido.

Varios autores ya habían concluido^{21, 22, 23, 24, 25, 26} que una pequeña variación en el tono venoso se traduciría por grandes variaciones en el volumen minuto. Y la importancia de esto se deduce sabiendo que las venas contienen más del 60% de la volemia²⁷.

Pero la clave para estudiar el tono venoso la dio recientemente Bartelstone¹⁶, quien ideó el método usado en este trabajo.

Dicho método consiste en la oclusión arteriovenosa simultánea de la circulación en la parte caudal del animal. (Fig. 1). De esta manera la circulación cefálica continúa.

Cortando las comunicaciones entre las dos venas cavas (mamarias internas y áxicas) se puede sostener un volumen estable de sangre en la parte ocluida de la circulación (caudal), y por ende toda variación de presión a dicho nivel, traducirá un aumento del tono vascular correspondiente. Bartelstone y Gaffney^{16, 17} luego demostraron fehacientemente que los aumentos de presión venosa caudal son expresión de hipertonia venosa y no arterial dado que mantuvieron su respuesta venosa incrementada pese a que, por sangría de la arteria femoral, mantuvieron la presión arterial caudal por debajo de la venosa o aún en cero.

Dice Bartelstone que durante la oclusión circulatoria caudal "la presión resi-

dual caudal arterial no afecta, ni la presión del conducto venoso central, ni el grado del volumen minuto de la vena cava inferior. El sistema venoso está aislado de cualquier influencia significativa del sistema arterial. Pruebas de esto son:

a—Grandes divergencias tensionales arteriales previas (acetilcolina u oclusión carotídea) o simultáneas al experimento, no afectan los resultados (eleva-

ciones de la tensión venosa a nivel del "pool").

b—Idénticos resultados se obtienen llevando, por sangría, la tensión arterial caudal a cero, que en animal con arterias intactas.

El pasaje de sangre cefálica a la región caudal también es descartado por Bartelstone. Grandes hipotensiones cefálicas arteriales, producidas por oclusión simul-

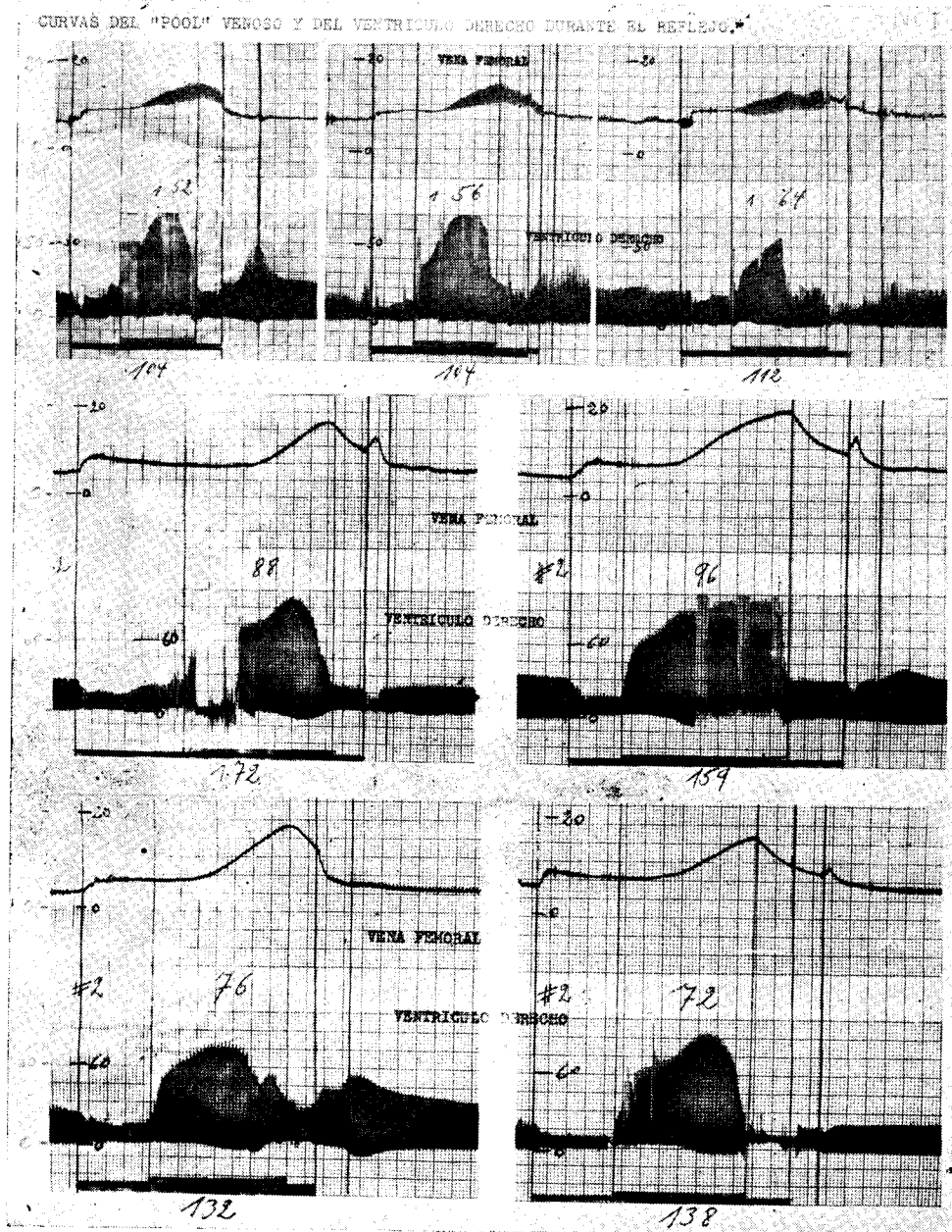
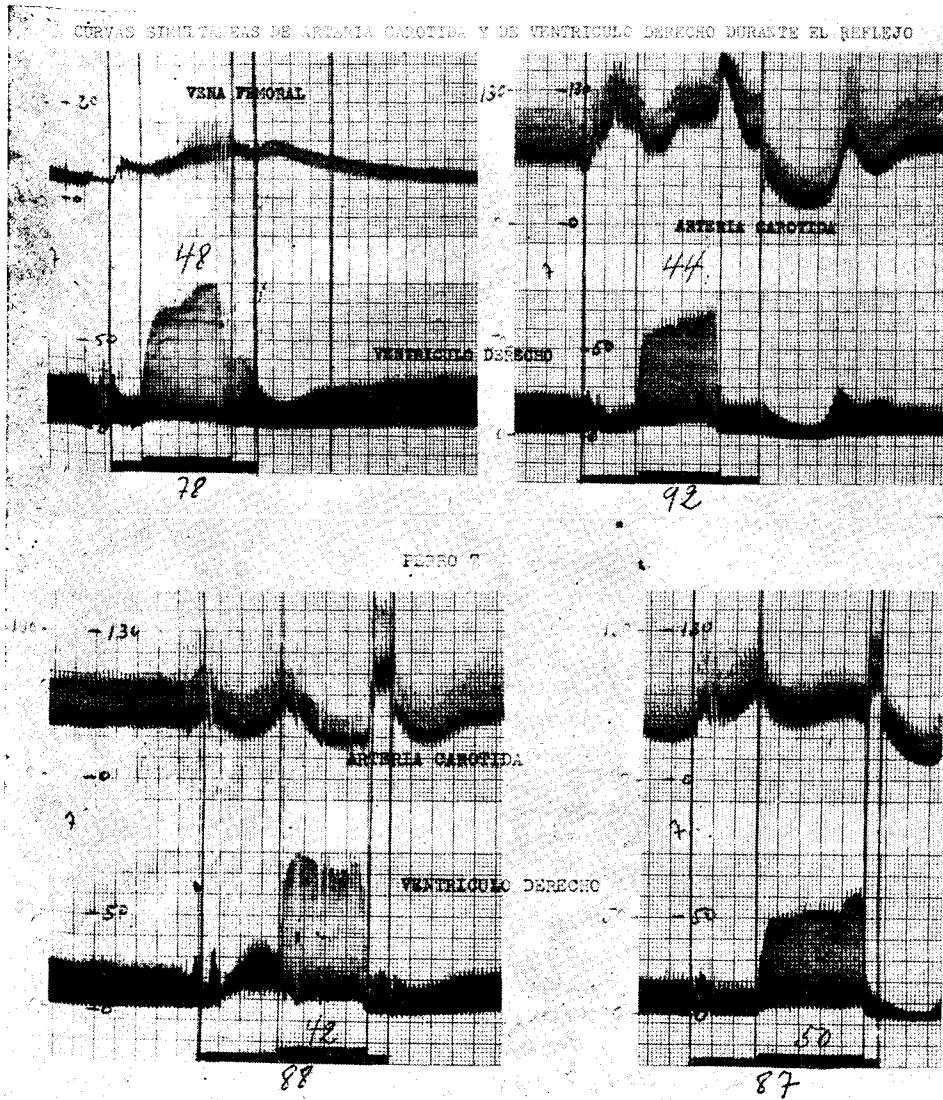


FIGURA 4



tánea de la ARTERIA PULMONAR, con un método similar al de Salisbury²⁵, no afectó los resultados venosos, así como tampoco lo hizo la hipertensión cefálica noradrenalínica.

Estos hechos tan precisamente descritos por el autor¹⁶, y corroborados por Gaffney¹⁷, nos autorizan a considerar nuestros aumentos tensionales venosos como propios de un reflejo venoso directo.

Lo que quedaba por dilucidar en nuestra observación era si el balonamiento de la arteria pulmonar pudiese producir hipotensión cefálica, y por lo tanto desencadenar el reflejo venoso a través de la excitación de los receptores carotídeos.

La comprobación en 12 oportunidades de la tensión arterial cefálica y su índice estadístico nos mostró que ella se encontraba, durante los períodos de balonamiento, dentro de valores similares a los previos, o incluso muy ligeramente por encima de dichos valores.

Creo lícito, por lo tanto, deducir que en los experimentos que aquí presento puede excluirse el factor reflejo carotídeo, y atribuirse el aumento del tono venoso periférico a un reflejo de partida a nivel de los mecanorreceptores pulmonares.

Creo que ésta es la vía eferente del arco reflejo descrito por Osorio y Russek⁸.

Debo destacar otros hechos fisiológicos de máxima importancia en el rol venoso.

Ya se conocen dos compartimientos distintos en el sistema venoso ²⁹:

- a—El reservorio venoso reactivo que posee el 45% de la volemia.
- b—El conducto venoso central que posee el 18% de dicha volemia.

El gradiente entre ellos es fácil de medir. La presión cava inferior mide la presión del conducto venoso.

La presión venosa del "pool" mide la del reservorio contráctil.

Ocluido el drenaje cava, la presión en ellas subirá hasta igualar la presión del reservorio, tal como sucedería en un experimento con máxima impedancia cardíaca.

Nuestro gradiente fue de 2,03 mm de Hg (conducto venoso 4,33; reservorio venoso 6,36). Durante las distensiones pulmonares el gradiente se elevó a 5,45 mm de HG de promedio, (reservorio venoso 9,78).

Los gradientes obtenidos por Bartelstone eran de 3 a 4 y 5 a 10 mm de Hg, respectivamente.

Este autor demostró que el gradiente mantenido durante los reflejos permite la movilización desde el reservorio venoso central hasta el conducto venoso central de hasta 19 cm³/kg de sangre para restituir, luego de las sangrías venosas, la respuesta tensional refleja.

Nuestras respuestas reflejas fueron detectadas 18 segundos luego del comienzo del balonamiento. Los experimentos de Bartelstone detectaron la respuesta venosa 4 segundos luego de producida la oclusión carotídea. Queda por resolver en nuestro trabajo experimental si el efecto bloqueante del sulfato de guanetidina se realiza sobre la vía aferente, hiliar, del arco reflejo o sobre la vía eferente aquí descrita.

Este punto no puede aclararse en el presente trabajo.

Resumen:

- 1—Se estudiaron los reflejos hipertensivos pulmonares despertados por la distensión, por medio de un catéter balonado, de los mecanorreceptores pulmonares.
- 2—En 10 perros se estudió la vinculación de estos reflejos con el tono venoso usando la técnica de Bartelstone. El resultado fue positivo.

- 3—En 10 perros se usó el sulfato de guanetidina a la dosis de 12 mg/Kg comprobándose el efecto bloqueante de esta droga sobre dichos reflejos hipertensivos.
- 4—Se deduce que la vía eferente del arco reflejo, que produce hipertensión pulmonar por excitación de los mecanorreceptores pulmonares, es una vía simpática venosa.

Summary:

- 1—The pulmonary hypertensive reflexes elicited by distension of the stretch receptors were studied. For that purpose was used a ballooned catheter placed at the pulmonary artery level.
- 2—In ten dogs was detected the relationship between this reflexes and the venous tone using the Bartelstone Method.
- 3—Guanethidine sulphate was used in ten dogs (12 mgr/Kg). It proved its blocking action.
- 4—The eferent pathway of the reflex is supposed to be a sympathetic one, acting through the venous tone.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Oakley, C., Glick, G., Luria, M. N., Schreiner, B. F., Yu, P. N. Some regulatory mechanisms of the human pulmonary vascular bed. *Circulation*, 26:917, 1962.
- 2) Patel, D. J., Burton, A. C.: Active constriction of small pulmonary arteries in rabbit. *Circulation Research*, 5:620, 1957.
- 3) Wood, P., Besterman E. M., Towers, M. K., Mellory, M. B.: The effect of acetylcholine is pulmonary vascular resistance and left atrial pressure in mitral stenosis. *Brit. Heart J.*, 19:279, 1957.
- 4) Shepherd, J. T., Semler, H. J., Helmholtz, H. F. Jr., Wood, E. H.: Effect of infusion of acetylcholine on pulmonary vascular resistance in patients with pulmonary hypertension and congenital heart disease. *Circulation*, 20:381, 1959.
- 5) Marshall, R. J., Helmholtz, H. F. Jr., Shepherd, J. T.: Effects of acetylcholine on pulmonary vascular resistance in a patient with idiopathic pulmonary hypertension. *Circulation* 20:391, 1959.
- 6) Niden, A. H., Burrows, B., Barclay, W. R.: Effect of drugs in the pulmonary circulation and ventilation as reflected by changes in arterial oxygen saturation. *Circulation Research* 8:509, 1960.
- 7) Duke, H. N., Stadeford, R. D.: Pulmonary vasomotor responses to epinephrine and norepinephrine in the cat. *Circulation Research* 8:640, 1960.

- 8) Osorio, J., Russek, M.: Reflex changes in the pulmonary and systemic pressures elicited by stimulation of baroreceptors in the pulmonary artery. *Circulation Research* 10:664, 1962.
- 9) Coleridge, J. C., Kidd, C.: Electrophysiological evidences of baroreceptors in the pulmonary artery of the dog. *J. Physiol.* 150:319, 60.
- 10) Guimpel, A. J.: Efectos de la guanetidina sobre los baroreceptores de la arteria pulmonar (en lo que se refiere a los reflejos de distensión). 4º trabajo de adscripción, 1962.
- 11) Richardson, D. W., Wyso, E. M., Magee, J. H., Cabell, G. C.: Circulatory effects of guanethidine. *Circulation* 22:184, 1960.
- 12) Maxwell, R. A., Plummer, A. J., Schneider, F., Povalsky, H., Daniel, A. H.: Pharmacologie von guanethidin, einer blutdrucksenkend wirkender substanz mit spezifischer periferer sympathicushemmung. *Schweiz med. wscr.* 90:109, 1960.
- 13) McCubbin, J. W., Kaneko, Y., Page, I. H.: Peripheral cardiovascular actions of guanethidine in dogs. *J. Pharmacol. & Exp. Therap.* 131:346, 1961.
- 14) Gaffney, T. E., Braunwald, E., Cooper, T.: Analysis of the acute circulatory effects of guanethidine and bretilium. *Circulation Research* 10:83, 1962.
- 15) Taquini, A. C., Aviado, D. M.: Reflex stimulation of the heart induced by partial occlusion of pulmonary artery. *Am. J. Physiol.* 200:647, 1961.
- 16) Bartelstone, H. J.: Role of the veins in venous return. *Circulation Research* 8:1059, 1960.
- 17) Gaffney, T. E., Brynat, W. M., Braunwald, E.: Effect of reserpine and guanethidine in venous reflexes. *Circulation Research* 11:889, 1962.
- 18) Houssay, B. A.: *Fisiología humana*. Ed. El Ateneo BA, 1945. 1 vol. de 1343 páginas.
- 19) Wright's, S.: *Fisiología aplicada a la patología funcional*. Ed M. Marin y Co. Barcelona, 1959. 1 vol. de 1008 páginas. 5ª Ed.
- 20) Guimpel, A. J.: Estudios experimentales sobre la hemodinamia de la aurícula izquierda y los mecanorreceptores de aurícula y ventrículo izquierdo. Tercer trabajo de adscripción, 1961.
- 21) Holt, J. P., Rashkind, W. J., Bernstein, R., Greisen, J. C.: Regulation of arterial blood pressure. *Am. J. Physiol.* 146:410, 1946.
- 22) Alexander, R. S.: Participation of venomotor aystem in pressure reflexes. *Circulation Research* 2:405, 954.
- 23) Freis E. D., Rose, J. C.: Sympathetic nervous system, vascular volume and venous return in relation to cardiovascular integration. *Am. J. Med.* 22:175, 1957.
- 24) Rashkind, W. F., Lewis, D. H., Henderson, J. B., Heiman, D. F., Dietrick, R. B.: Venous return as affected by cardiac output and total peripheral resistance. *Am. J. Physiol.* 175:415, 1953.
- 25) Page, E. B., Hickam, J. B., Sieker, H. O., McIntosh, H. D., Pryor W. W.: Reflex venomotor activity in normal persons and in patients with postural hypotension. *Circulation* 11:262, 1955.
- 26) Trapold, J. H.: Role of venous return in the cardiovascular response following injection of ganglionic blocking agents. *Circulation Research* 5:444, 1947.
- 27) Landis, E. M., Hortenstine, J. C.: Functional significance of venous blood pressure. *Physiol. Rev.* 30:1, 1950.
- 28) Salisburt, P. F., Rieber, A., Hemelson, A., Johnson, C. W.: Central venous and arterial filling pressures during temporary arrest of peripheral circulation in open chest dogs. *Am. J. Physiol.* 183:513, 1955.
- 29) Milnor, W. R., Bertrand, C. A.: Estimation of venous blood volume in the dog in indicator dilution method. *Circulation Research* 6:55, 1958.