

## CIRCULACION CEREBRAL HUMANA \*

por los doctores

M. B. ROSENBAUM y E. A. OTERO

A pesar de su extraordinario interés práctico y doctrinario, la fisiología de la circulación cerebral ha sido hasta hace poco tiempo un campo de conocimientos fragmentarios logrados gracias al empeño de unos pocos estudiosos, y en el que las dificultades de orden técnico no permitían abrigar esperanzas de grandes adelantos. Las observaciones existentes, estaban basadas en procedimientos meramente cualitativos, como por ejemplo: la inspección de los vasos retinianos o menínges durante intervenciones quirúrgicas; cambios en la presión del líquido céfalorraquídeo; medición de la velocidad de la sangre en la vena yugular interna por medio de un aparato termoeléctrico (1, 2, 3, 4), etc.

El estudio del caudal circulante cerebral (C.C.C.) en personas no anestesiadas pareció imposible hasta que Myerson y col. (5) demostraron la forma de obtener sangre de la vena yugular interna. Esto hizo posible un cálculo aproximado del C.C.C. de acuerdo a la diferencia arteriovenosa de  $O_2$  ó de  $CO_2$ , y señaló en su época un poderoso impulso a los estudios sobre circulación cerebral.

Pero no es hasta 1945, en que Kety y Schmidt (6) describen su método del óxido nitroso, que toma un amplio vuelo la investigación sobre la circulación del cerebro, de lo que dan cuenta una serie ininterrumpida de publicaciones y el uso que del procedimiento están haciendo varios centros de investigación.

Esta publicación se refiere fundamentalmente a resultados alcanzados con este último método y referiremos a continuación: el método, su técnica, y diversas observaciones en el terreno de la fisiología y de la clínica.

*El método* (7). — Si se hace inhalar a un sujeto  $N_2O$  en baja concentración (al 15%) y desde el comienzo de la inhalación se obtienen muestras de sangre carotídea y yugular interna, el estudio de la

\* Pabellón de Cardiología L. H. Inchauspe. Hosp. Ramos Mejía. Bs. Aires. Jefe: Prof. B. Moia.

concentración del gas en la sangre extraída permitirá obtener una curva más o menos típica (Fig. 1).

De esta curva se puede calcular el C.C.C. por aplicación del principio del Fick. En su forma más genérica éste postula que: la cantidad de una sustancia captada en un tiempo dado por un órgano de la sangre que lo atraviesa es igual al total de sustancia traída por la circulación arterial del mismo menos la llevada por la circulación venosa en el mismo período.

Para nuestro caso, si llamamos:

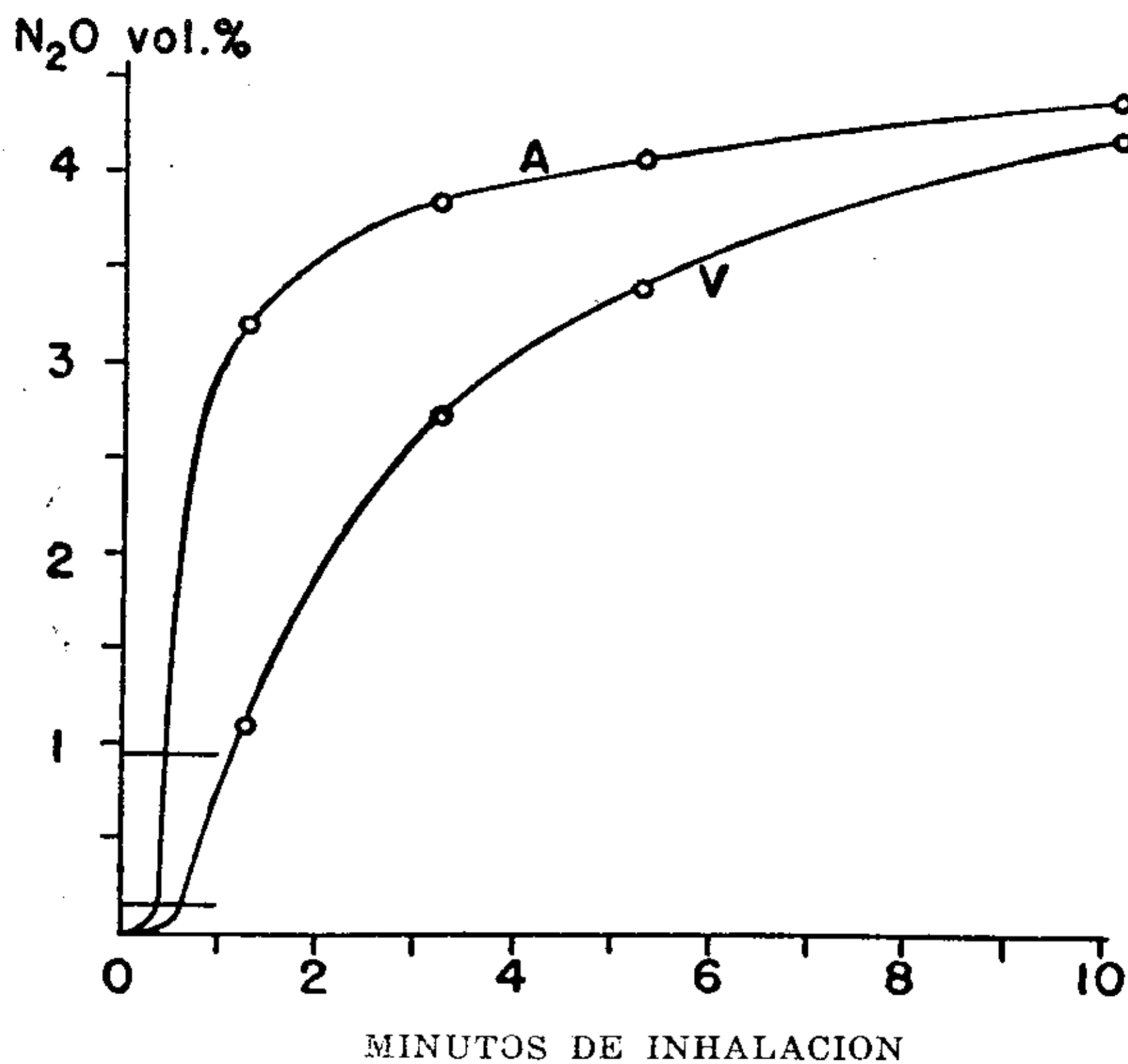


FIG. 1. — Curva típica de concentración de  $N_2O$  en sangre arterial (A) y yugular interna (V), durante 10 minutos de inhalación de  $N_2O$  al 15 % (de Kety y Schmidt) 7.

$(QB)_u$  — cantidad de  $N_2O$  captado por el cerebro en el tiempo  $u$  medido desde el comienzo de la inhalación.

$(QA)_u$  — cantidad de  $N_2O$  llevada al cerebro por la circulación arterial en el tiempo  $u$ .

$(QV)_u$  — cantidad de  $N_2O$  llevada del cerebro por la circulación venosa en el tiempo  $u$ .

(A) — concentración arterial de  $N_2O$ .

V — concentración venosa de  $N_2O$ .

W — peso del cerebro.

TF — caudal cerebral total por minuto.

CBF — caudal cerebral por unidad de peso cerebral y por minuto, de acuerdo al principio de Fick tenemos:

$$(QB)_u = (QA)_u - (QV)_u$$

Pero como tanto A y V no son constantes, sino que varían con respecto al tiempo (ver curvas) el cálculo de las cantidades de óxido nitroso se resuelve en el de las superficies abarcadas por las curvas que hemos hecho en función del tiempo, para lo cual es preciso la integración de las mismas:

$$(QA)_u = TE \int_0^u A dt.$$

$$(QV)_u = TF \int_0^u V dt.$$

En consecuencia:

$$(QB)_u = TE \int_0^u A dt - TF \int_0^u V dt \text{ y sacando factor común.}$$

$$(QB)_u = TF \int_0^u (A-V) dt. \text{ De la que se obtiene que:}$$

$$TF = \frac{(QB)_u}{\int_0^u (A-V) dt}; \text{ o en términos de unidad de peso cerebral:}$$

$$CBF = \frac{(QB)_u/W}{\int_0^u (A-V) dt}$$

El denominador de esta fórmula es fácilmente calculable de la curva respectiva. En cambio el numerador es decir la cantidad de  $N_2O$  captada por el cerebro no se puede obtener en forma directa en el hombre. Sin embargo, si el tiempo  $u$  es suficientemente prolongado se alcanzará un estado de equilibrio entre las tensiones de  $N_2O$  en el tejido cerebral y en la sangre venosa que lo abandona; es decir que:

$$\frac{(QB)_u}{W} = V_u S, \text{ donde } S \text{ representa un "coeficiente de partición"}$$

para el  $N_2O$  entre cerebro y sangre. Y sustituyendo y multiplicando por 100 (para obtener resultados por cada 100 grs. de tejido cerebral):

$$CBF = \frac{100 VU S}{\int_0^u (A-V) dt}$$

En cuanto al valor  $u$ , Kety lo calculó indirectamente en 10 minutos en su comunicación original (6). Posteriormente el mismo

Kety y col. (8), por análisis del contenido de  $N_2O$  en el cerebro y sangre de perros a los que se hizo inhalar el gas, corroboraron que 10 min. son suficientes para que se equilibren las tensiones de  $N_2O$  entre el tejido cerebral y sangre venosa.

Estas mismas experiencias dan para el coeficiente de partición  $S$  un valor de 0.98. Estos resultados "in vivo" son muy similares a los obtenidos "in vitro" para el cerebro humano (1,06) y de perro (1,03) (8).

Como se acaba de ver los fundamentos del método han sido verificados experimentalmente. Con todo es interesante analizar algunas posibles causas de error.

Para la exactitud del procedimiento es indispensable que la sangre que se extraiga de la vena yugular sea la más perfectamente mezclada posible, vale decir que su composición sea más o menos constante de modo tal que las cifras del gas que en ellas se dosifiquen varíen exclusivamente en función de su captación por el cerebro. Estudios comparativos del contenido de oxígeno de ambas yugulares reveló diferencias significativas en un tercio de los sujetos (9-10-11). Recientemente Himwich y col. (12) señalan haber registrado diferencias importantes en el C.C.C. y consumo de oxígeno según fueran calculados con el método del  $N_2O$  con una u otra de las yugulares del sujeto. Para aclarar esta situación Kety y Schmidt <sup>7</sup> midieron el C.C.C. y diferencia arteriovenosa cerebral de  $O_2$  y  $CO_2$ , simultáneamente para ambas yugulares internas, en una serie de 10 pacientes, encontrando para cada caso cifras muy parecidas. La pequeña diferencia obtenida estuvo dentro del error experimental del método según cálculos por duplicado debidos también a Kety y col. (13).

En cuanto a la posibilidad de que sangre de la circulación venosa craneana extracerebral se incorpore a la vena yugular interna, Shenkin, Harmel y Kety <sup>14</sup> han realizado comprobaciones muy útiles. En 8 pacientes en quienes se expuso ambas carótidas de un lado para efectuar angiografía cerebral, la inyección de un colorante en la carótida externa solo permitió recobrar un promedio de 2.6 % del mismo en la vena yugular interna. Estos resultados permiten concluir al autor del método "que la sangre que se extrae del bulbo de la yugular interna es una buena expresión de sangre venosa cerebral mezclada, y que está prácticamente incontaminada de

sangre de origen extracerebral. Y si en rigor no es posible evitar errores en casos individuales, ello no invalida los resultados obtenidos en series estadísticamente importantes”.

*La técnica.* — Para recoger las varias muestras se utiliza una serie de jeringas dispuestas verticalmente sobre un sistema de intermediarios a válvula de modo que después de llenar una de ellas puede pasarse a llenar la siguiente con sólo mover la palanca correspondiente.

Para extraer sangre venosa se coloca la aguja en el bulbo de la yugular interna según técnica de Myerson, Halloran y Hirsch<sup>(5)</sup>, modificada por Gibbs, Lennox y Gibbs<sup>(15)</sup>. Para sangre arterial se punza la arteria femoral o braquial.

Se extrae una muestra de sangre venosa antes de comenzar la inhalación y luego 5 muestras de sangre arterial y venosa en forma sincrónica y lentamente (6 a 8 c.c. en 30 seg.) a intervalos más o menos iguales en el tiempo de 10 minutos.

El gas es administrado en sistema abierto por medio de una máscara equipada de válvula inspiratoria y espiratoria.

La dosificación de N<sub>2</sub>O en las muestras obtenidas se hizo de acuerdo al método de Orcutt y Waters<sup>(16)</sup>, modificado por el mismo Kety<sup>(7)</sup>.

Una vez determinada el C.C.C. se facilita el cálculo de algunas muy importantes funciones: utilización cerebral de oxígeno y resistencia cerebro vascular (R.C.V.) según las fórmulas siguientes, fácilmente comprensibles:

Consumo cerebral de oxígeno (cc. O<sub>2</sub> × 100 gr. de cerebro × minuto) =

$$\text{C.C.C.} \times \frac{(A-V) \text{ O}_2}{100}$$

$$\text{R.C.V.} = \frac{\text{Presión arterial}}{\text{C.C.C.}}, \text{ en unidades que representan la pre-}$$

sión necesaria para hacer pasar 1 cc. de sangre por minuto a través de 100 grs. de cerebro.

*Valores normales.* — Referiremos el resultado promedio obtenido por Kety en 34 observaciones hechas en 14 jóvenes sanos utilizando el método descrito. Adelantemos que tales resultados son muy si-

milares a los obtenidos por Schmidt, Kety y Pennes<sup>(17)</sup> en el mono rhesus por medición directa con el "flowmeter" a burbuja.

El C.C.C. fué 54 cc./100 gr./min. La R.C.V. 1,6 mm. de Hg./cc. de sangre/100 gr. de cerebro/min. El consumo cerebral de O<sub>2</sub> 3,3 cc./100 gr./min. La diferencia A—V cerebral de O<sub>2</sub> 6,3 vol. %. El cociente respiratorio cerebral 0.99 %.

Insistimos en la importancia de estos valores que constituyen la primera cifra referida en el conocimiento cuantitativo de la circulación y metabolismo cerebral. En cuanto a la diferencia A—V cerebral de O<sub>2</sub>, los resultados son acordes con la observación de Lennox<sup>(18)</sup> quien demostró en 1930 que la diferencia A—V cerebral de O<sub>2</sub> es mayor que las de las extremidades.

*Efecto de las modificaciones del contenido gaseoso de la sangre*<sup>(19)</sup>. — La inhalación de CO<sub>2</sub> al 5-7 % aumentó el C.C.C. en un 75 %. El promedio en 7 casos pasó de 53 a 93 cc. La R.C.V. de 1,6 a 1,1 mm. de Hg. La diferencia A—V de O<sub>2</sub> de 6,1 a 3,8 vol. % y el consumo cerebral de oxígeno no se modificó.

Provocando anoxemia por inhalación de O<sub>2</sub> al 10 % el C.C.C. aumentó en un 35 %. El promedio en 7 casos pasó de 54 a 73 cc.; la R.C.V. de 1,7 a 1,1; la diferencia A—V de O<sub>2</sub> de 6,6 a 4,5 y el consumo de O<sub>2</sub> no se modificó. En cambio la inhalación de O<sub>2</sub> al cien por cien disminuyó el C.C.C. en un 13%, aumentando la R.C.V. y la diferencia A—V de O<sub>2</sub>, sin cambios tampoco en el consumo de O<sub>2</sub>.

Estas observaciones no hacen sino confirmar cuantitativamente hechos que ya habían sido señalados<sup>(20, 21, 1)</sup>, sin aportar nuevas comprobaciones en cuanto al probable mecanismo (acción directa sobre las paredes vasculares o mecanismo reflejo vía nervios vasodilatadores cerebrales).

Es interesante señalar que las modificaciones del C.C.C. se producen merced a variaciones de la R.C.V. en sentido opuesto, y que el consumo de O<sub>2</sub> no se modifica, porque toda disminución del C.C.C. es compensada por un aumento de la diferencia A—V de O<sub>2</sub> y viceversa.

*Efecto de los cambios de posición*<sup>(22)</sup>. — La elevación de la cabeza 20° por encima de la horizontal disminuyó la R.C.V. (1,7 a 1,4 mm. Hg.) y la presión carotídea (82 a 73 mm. de Hg) sin observarse cambios en el C.C.C. A su vez el descenso de la cabeza también 20° por debajo de la horizontal aumentó la R.C.V. en un 24 %

y la presión carotídea en un 10 %, mientras el C.C.C. descendía en un 14 %.

Estos hechos hablan en favor de la existencia de un mecanismo nervioso de regulación de la circulación cerebral humana.

*Circulación cerebral en la hipertensión arterial* (23). — En 13 hipertensos no complicados (presión media entre 124 y 190 mm. Hg.; normal 86) el C.C.C. promedió 54 cc.; la R.C.V. 3 mm. de Hg.; el consumo de O<sub>2</sub> 3.4 cc. y la diferencia A-V de O<sub>2</sub> 6,3 vol. %.

La no modificación del C.C.C. en este grupo está de acuerdo con el comportamiento similar observable en otros territorios vasculares del cuerpo. Por ejemplo, Bradley y Smith (24) por balistocardiografía y Goldring (25) por cateterismo encuentran que el volumen minuto cardíaco es normal en la hipertensión arterial; y lo mismo sucede con la circulación cutánea (26), de las extremidades (27), renal (28) y del área esplácnica (29). O sea que en la hipertensión arterial no complicada no está disminuído el caudal circulante en ningún órgano hasta ahora estudiado, estando en cambio la resistencia vascular aumentada en cada uno de ellos.

El descenso tensional provocado por la anestesia del simpático en pacientes hipertensos produjo una significativa disminución del C.C.C. sin que se modificara la R.C.V. ni el consumo de O<sub>2</sub> (30). Se deduce que el aumento de la R.C.V. que existe en la hipertensión arterial no desaparece con la caída tensional provocada por la anestesia del esplánico, aunque sea lo suficientemente severa como para comprometer el C.C.C.

*Circulación cerebral en la hipertensión endocraneana* (31). — En 8 de 13 casos de tumor cerebral el C.C.C. estuvo disminuído y en la mayoría se registró un aumento apreciable de la R.C.V. El promedio de los 13 casos dió una R.C.V. de 2,4 mm. Hg. y un C.C.C. de 46 cc. Se halló una relación directa entre presión de líquido céfalo raquídeo, R.C.V. y C.C.C. por encima de un nivel de 450 mm. de agua. Por arriba de dichas cifras de hipertensión endocraneana el C.C.C. está siempre disminuído.

*Resumen.* — Se presentan los fundamentos y detalles técnicos primordiales del método de Kety y Schmidt para el estudio cuantitativo de la circulación cerebral humana, y los primeros resultados obtenidos por la aplicación de dicho método a sujetos normales. Se refieren algunos de los factores que posiblemente intervienen en el

gobierno fisiológico de la circulación del cerebro, y el resultado de una serie de determinaciones en casos de hipertensión arterial e hipertensión endocraneana.

En conjunto cabe destacar la brillante perspectiva que abre a futuras investigaciones en el campo de la fisiología y de la patología la aparición de este método para el estudio de la circulación cerebral.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1 Gibbs, F. A.; Gibbs, E. L. y Lennox, W. G. — "Am. J. Physiol.", 1935, *111*, 557.
- 2 Forbes, H. S. — "Arch. Neurol. Psychiat.", 1928, *19*, 751.
- 3 Forbes, H. S.; Wolff, H. G. — "Arch. Neurol. Psychiat.", 1928, *19*, 1057.
- 4 Gibbs, F. A. — "Prooc. Exp. Biol. & Med.", 1933, *31*, 141.
- 5 Myerson, A.; Halloran, R. D. y Hirsch, H. L. — "Arch. Neurol. Psychiat.", 1927, *17*, 807.
- 6 Kety, S. S. y Schmidt, C. F. — "Am. J. Physiol.", 1945, *143*, 53.
- 7 Kety, S. S. y Schmidt, C. F. — "J. Cl. Invest.", 1948, *27*, 476.
- 8 Kety, S. S.; Harmel, M. H.; Broomell, H. T. y Rhode, S. B. — "J. Biol. Chem.", 1948, *173*, 487
- 9 Gibbs, E. L.; Lennox, W. G. y Gibbs, F. A. — "Am. J. Pschiat.", 1945, *102*, 184.
- 10 York, G. E.; Homburger, E.; Himwich, H. E. — "Arch. Neurol. Psychiat.", 1946, *55*, 578.
- 11 Ferris, E. B.; Engel, G. L.; Stevens, C. D. y Logan, M. — "Am. J. Physiol.", 1946, *147*, 517.
- 12 Himwich, W. A.; Homburger, E.; Maresca, R. y Himwich, H. E. — "Am. J. Psychiat.", 1947, *103*, 689.
- 13 Citado por (7).
- 14 Shenkin, H. A.; Harmell, M. H. y Kety, S. S. — Citado por (7).
- 15 Gibbs, E. L.; Lennox, W. G. y Gibbs, F. A. — "Am. J. Psychiat.", 1945, *102*, 184.
- 16 Orcutt, F. S. y Waters, R. M. — "J. Biol. Chem.", 1937, *117*, 509.
- 17 Schmidt, C. F., Kety, S. S. y Pennes, H. H. — "Am. J. Physiol.", 1945, *143*, 33.
- 18 Lennox, W. G. y Leonhardt, E. — "Arch. Int. Med.", 1930, *46*, 630.
- 19 Kety, S. S. y Schmidt, C. F. — "J. Cl. Invest.", 1948, *27*, 484.
- 20 Schmidt, C. F. — "Am. J. Physiol.", 1928, *84*, 202.
- 21 Lennox, W. G. y Gibbs, E. L. — "J. Cl. Invest.", 1932, *11*, 1155.
- 22 Shenkin, H. A., Spitz, E. B., y Groff, R. A. — "Proceed. of the Physiological Society of Phyladelphia" ("Am. J. Med. Sc.", 1948, *216*, 713).
- 23 Kety, S. S., Hakfenschiel, J. A., Jeffers, W. A., Leopold, I. H. y Shenkin, H. A. — "J. Clin. Invest." 1948, *27*, 506.
- 24 Citado por (23).
- 25 Citado por (23).
- 26 Steele, J. M. y Kirk, E. — "J. Clin. Invest.", 1934, *13*, 895.
- 27 Pickering, G. W. — "Clin. Sc.", 1936, *2*, 209.



## CIRCULACIÓN CEREBRAL HUMANA

- 28 *Goldring, W., Chasis, H., Ranges, H. A. y Smith, H. W.* — “*J. Clin. Invest.*”, 1941 20, 637.
- 29 *Wilkins, R. W., Culbertson, J. W. y Inglefinger, F. J.* — “*Proc. Am. Soc. for Clin. Invest.*” (May. 1947) “*J Clin. Invest.*”, 1947, 26, 1200.
- 30 *Kety, S. S., King, B. D., Hafkenschiel, J. H. Horvath, S. M. y Jeffers, W. A.* — “*Proc. Am. Soc. for Clin. Invest.*” (May. 1948) “*J. Clin. Invest.*” 1948, 27, 520.
- 31 *Kety, S. S., Shenkin, H. A. y Schmidt, C. F.* — “*J. Clin. Invest.*”, 1948, 27, 493.
-