

REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA

Director: C. JIMÉNEZ DÍAZ. Secretarios: J. DE PAZ y F. VIVANCO

Redacción y Administración: Antonio Maura, 13. Madrid. Teléfono 22 18 29

TOMO XXXIX

15 DE OCTUBRE DE 1950

NUM. 1

REVISIONES DE CONJUNTO

EL CONSUMO DE OXIGENO DEL CEREBRO (*)

F. GRANDE.

Instituto de Investigaciones Médicas, Madrid. Director:
Prof. JIMÉNEZ DÍAZ.

- La determinación del consumo de oxígeno del cerebro en los animales.
- Significación fisiológica comparativa del consumo de oxígeno del cerebro.
- La determinación del consumo de oxígeno del cerebro humano.
- Factores que modifican el consumo de oxígeno del cerebro.
- El consumo de oxígeno del cerebro en relación con la actividad mental.

El tejido cerebral, como los demás tejidos del organismo, consume continuamente oxígeno, que es empleado por las células para realizar una extensa serie de procesos oxidativos, de los que en definitiva ha de derivarse la energía necesaria para el mantenimiento de su actividad fisiológica.

La necesidad del aporte de oxígeno para la función cerebral es absoluta y puede ser puesta de relieve mediante experimentos sencillos. Es bien conocido que la supresión del riego sanguíneo del cerebro en el hombre conduce a una rápida pérdida de la conciencia. ROSSEN y colaboradores, por ejemplo, han demostrado recientemente (1943) que bastan ocho segundos de compresión de los vasos del cuello para producir inconsciencia en el sujeto humano. La prolongación de la anoxia puede conducir al desarrollo de alteraciones más graves. La actividad eléctrica del cerebro cesa cuando han pasado quince a veinte segundos después de haber suprimido el riego sanguíneo (SIMPSON y DERBYSHIRE); y si dicha supresión se mantiene más de dos minu-

tos, pueden producirse alteraciones irreversibles. Tales alteraciones han sido puestas de relieve, hace ya muchos años, por las conocidas experiencias de STENSON (1667) en la médula, mediante el pinzamiento de la aorta abdominal.

Probablemente el primero y más fundamental estudio acerca de la relación entre el riego sanguíneo y la actividad de los centros nerviosos fué el realizado en 1900 por VERWORN, en el que demostró el autor alemán la relación entre el aporte de sangre oxigenada y el aumento de la excitabilidad producido por la estrienina.

El cerebro es, dentro de los centros nerviosos, el más sensible a la falta de aporte de oxígeno, y es sabido que los efectos generales que la anoxia produce en el organismo humano comienzan justamente a manifestarse por alteraciones de las funciones corticales.

El consumo de oxígeno del cerebro, como luego veremos, ha sido determinado repetidas veces, a pesar de lo cual los datos de la literatura son en su mayor parte de limitado valor, según sabemos en la actualidad.

Una gran parte de los resultados que poseemos han sido obtenidos en cortes de tejido cerebral, y un excelente resumen de la literatura a este respecto puede encontrarse en el importante artículo de QUASTEL (1939). Los datos obtenidos en los cortes de tejido cerebral son de difícil interpretación, y en la exposición que nos proponemos realizar hemos prescindido de ellos, salvo algunos trabajos muy recientes que tienen estrecha relación con nuestro problema. Por razones análogas hemos de prescindir de referir aquí algunos datos obtenidos en los animales de sangre fría, para limitarnos a los recogidos en los mamíferos.

Nuestro objeto en esta revisión es dar a conocer los datos que poseemos sobre el consumo de oxígeno del cerebro entero, y más especialmente aquellos obtenidos en experiencias "in vivo". Nuestra exposición va a dedicar especial atención a los datos obtenidos más recientemente, que permiten tener una idea más precisa de la magnitud real del consumo de oxígeno del cerebro. Basados en estos datos, y siguiendo los puntos de vista que hemos

(*) Parte del presente trabajo ha sido redactada en el Laboratorio de Bioquímica del Neuropsychiatric Research Centre, del Hospital Mental de Cardiff. El autor desea expresar su agradecimiento al Director de dicho Centro, Dr. DEREK RICHTER, por sus consejos y ayuda, y al British Council por haberle concedido una pensión que hizo posible su permanencia en la Gran Bretaña.

expuesto en un trabajo anterior (GRANDE, 1949), trataremos de estudiar principalmente la significación comparativa del consumo de oxígeno del cerebro y sus relaciones con la actividad fisiológica cerebral.

a) LA DETERMINACIÓN DEL CONSUMO DE OXÍGENO DEL CEREBRO EN LOS ANIMALES.

El problema de la determinación del consumo de oxígeno del cerebro ha atraído la atención de los fisiólogos, y hace muchos años que se ha intentado estimar, por diversos procedimientos, la cuantía del recambio gaseoso de dicho órgano. La medida del consumo de oxígeno del cerebro en los animales y en el hombre se basa en la determinación de la diferencia arterio-venosa de oxígeno en la sangre cerebral. Con este dato, y conociendo la magnitud del flujo de sangre a través del cerebro, es posible determinar la cantidad de oxígeno consumida en la unidad de tiempo, aplicando el conocido principio de FICK. La determinación del consumo de oxígeno del cerebro por este procedimiento implica, por tanto, la medida de la cantidad de sangre que circula a través del mismo en la unidad de tiempo y la determinación de la diferencia arterio-venosa de

oxígeno. La primera medida encierra dificultades considerables, y si en los animales de experimentación se ha considerado relativamente fácil por algunos autores, la enorme variabilidad de las cifras obtenidas demuestra la existencia de dicha dificultad. En el hombre, realmente, no ha sido posible obtener datos de valor, hasta que no se han encontrado métodos indirectos para practicar esta medida. La dificultad principal consiste, como luego veremos con mayor detalle, en que no es posible evaluar el riego total del cerebro por la simple medida del flujo carotídeo, que es lo más fácilmente asequible a nuestros métodos de estudio. Como veremos, la mayor parte de los datos existentes han sobreestimado la cifra de riego arterial del cerebro. Las determinaciones de la tensión de oxígeno en la sangre venosa procedente del cerebro encierra también algunas dificultades, ya que no es fácil recoger muestras de sangre de procedencia estrictamente cerebral en condiciones aplicables al sujeto humano.

Si nos limitamos ahora al estudio de los resultados obtenidos en los experimentos practicados en el animal entero, podemos fijar nuestra atención en algunos de los datos más importantes de la literatura, que hemos resumido en la tabla I.

TABLA I

DIFERENCIAS ARTERIO-VENOSAS DE OXIGENO, FLUJO DE SANGRE Y CONSUMO DE OXIGENO DEL CEREBRO "IN SITU"

Autor	Animal	Diferencia arterio-venosa c. c. O ₂ por 100 c. c.	Flujo sanguíneo c. c. por 100 g. y minuto	Consumo de O ₂ c. c. por 100 gramos y minuto	Q _{ce}
HILL y NABARRO (1895)	Perro anestesiado	4,76	(140)	(6,66)	20
ALEXANDER y RÉVÉSZ (1912)	Idem, id.	—	—	4,65	14
ALEXANDER y CSERNA (1913)	Perro no anestesiado	16,20	—	13,0	39
GAYDA (1914)	10 perros no anestesiados	8,79	109	9,6	29
GAYDA (1914)	6 perros id. (cálculo de Winterstein)	7,07	141	9,95	30
HOU (1926)	Perro	—	130-180	5,6-7,8	16,8-23,4
HIMWICH y NAHUM (1932)	Perro	10,00	(140)	14,0	42
YAMAKITA (1922)	Conejo	6,92	136	9,4	28
SCHMIDT, KETY y PENNES (1945)	Mono (media)	7,88	47	3,7	11
SCHMIDT, KETY y PENNES (1945)	Id. mínima	7,57	33	2,5	7,5
SCHMIDT, KETY y PENNES (1945)	Id. máxima	6,08	74	4,5	13,5

Las cifras de flujo de sangre y consumo cerebral de oxígeno se expresan en c. c. por 100 gramos de cerebro y minuto.

Q_{ce} = Consumo de oxígeno por miligramo de sustancia cerebral seca y por hora, expresado en milímetros cúbicos.

Las cifras de HILL y NABARRO se han calculado tomando el valor del flujo sanguíneo de JENSEN, que se representa entre paréntesis, y que también es usada por HIMWICH y NAHUM.

Las cifras de GAYDA correspondientes a 10 perros han sido calculadas por nosotros tomando todos sus valores. La cifra calculada por WINTERSTEIN corresponde sólo a 6 de los 10 animales.

En la tabla anterior se representan algunos de los valores que han tenido más aceptación hasta hace pocos años. Basta una ojeada a los mismos para darse cuenta de su extrema variabilidad. Los primeros valores, entre los recogidos en esta tabla, son los obtenidos por HILL y NABARRO (1895). Estos investigadores determinaron la diferencia entre la composición de la sangre de la arteria carótida y la de la sangre venosa de la prensa de Herófilo, en el perro. Dichos autores no pudieron obtener medidas del riego sanguíneo cerebral, y, por consiguiente, sus resultados fueron considerados de valor únicamente cualitativo. Más tarde

publicó JENSEN (1904) un trabajo en el cual se estimaba la circulación a través del cerebro de perro en algo más de diez veces la circulación a través del músculo en reposo. Para JENSEN, el volumen de sangre que circula por el cerebro del perro puede estimarse en unos 138 c. c. por 100 g. de cerebro y minuto (140 c. c. en números redondos). La cifra obtenida por JENSEN ha tenido gran aceptación, y si la aplicamos a la diferencia arterio-venosa encontrada por HILL y NABARRO, como se ha hecho en la tabla I, obtenemos una cifra de consumo de oxígeno del cerebro que asciende aproximadamente a 6,66 c. c. por 100 g. y minuto. Esta cifra fué consi-

derada por algunos autores como muy baja, y desde luego es inferior a la encontrada en investigaciones posteriores, lo que se atribuye al hecho de que los investigadores ingleses trabajan con animales profundamente anestesiados. Ya veremos, sin embargo, que esta cifra es en realidad superior a la obtenida con los métodos más recientes.

En los años 1912 y 1913 comunicaron ALEXANDER y sus colaboradores los resultados de sus experiencias, que arrojan cifras de consumo de oxígeno cerebral variable entre 4,65 c. c. y 36 c. c. por 100 g. de cerebro y minuto. La primera de dichas cifras corresponde al consumo de oxígeno del cerebro de perro profundamente anestesiado, mientras que la segunda se obtuvo en animales despiertos en los que se practicaban estímulos luminosos. Sin embargo, estos elevados valores han sido recalculados posteriormente por HIMWICH y NAHUM (1932), demostrándose que el consumo de oxígeno no pasa en realidad de 13 c. c. por 100 g. de cerebro y minuto, que es la cifra que aparece representada en la tabla I.

Poco después (1914) aparecen en la literatura las determinaciones practicadas por GAYDA en perros no anestesiados. En estas experiencias la sangre venosa es tomada de la vena cerebral superior, y la arterial, en la arteria femoral. La cantidad de sangre que circula por el cerebro fué medida mediante un Stromuhr de LUDWIG, colocado en la carótida interna. Tomando la totalidad de las observaciones de GAYDA, se encuentra una diferencia arterio-venosa de oxígeno media de 8,8 por 100, con un flujo sanguíneo de 109 c. c. por 100 g. de cerebro y minuto, lo que arroja un consumo de oxígeno de 9,6 c. c. por 100 g. de cerebro y minuto. WINTERS-TEIN, seleccionando los resultados de GAYDA, elimina aquellos que dan valores más bajos, achacables según aquel autor a la persistencia del efecto del anestésico, y obtiene los valores que figuran en la tabla I que hacen ascender ligeramente las cifras de consumo de oxígeno cerebral y de corriente sanguínea.

Resultados inferiores a los de GAYDA fueron encontrados más tarde (1926) por HOU, que observa valores que variaron entre 5,6 y 7,8 c. c. por 100 gramos de cerebro y minuto. Más elevados que éstos son los valores publicados en 1932 por HIMWICH y NAHUM, que encuentran una diferencia arterio-venosa de oxígeno del orden del 10 por 100, la cual, aplicada a la medida del flujo cerebral de JENSEN, da una cifra de consumo de oxígeno cerebral de 14 c. c. por 100 g. y minuto.

Al lado de las determinaciones que anteceden, practicadas todas en perros, YAMAKITA publicó en 1922 una serie de experiencias en conejos. Como resultado de 185 determinaciones, estima el autor japonés el consumo de oxígeno cerebral en 9,4 c. c. por 100 g. de cerebro y hora.

En las últimas líneas de la tabla I presentamos finalmente los resultados obtenidos hace poco por SCHMIDT, KETY y PENNES (1945) en el mono, que, como puede verse, dan valores muy inferiores a los que hasta ahora hemos expuesto. El valor medio obtenido para el consumo de oxígeno del cerebro del mono es de 3,7 c. c. por 100 g. y minuto.

Las experiencias de SCHMIDT y colaboradores han sido realizadas en condiciones evidentemente mucho más exactas que ninguna de las anteriores. La arteria basilar de los animales ha sido ligada, y el flujo de sangre arterial que llega al cerebro ha sido medido exactamente por medio de un contador de

corriente de burbuja. Al mismo tiempo la totalidad de la sangre venosa del cerebro ha podido ser recogida mediante cánulas adecuadas introducidas en ambas venas yugulares internas hasta el mismo golfo de la yugular. Los animales han sido anestesiados muy ligeramente, por cuya razón las condiciones experimentales se aproximan todo lo que es posible a la normalidad. Estos datos constituyen en suma, a nuestro juicio, los valores más importantes y más sólidos de cuantos poseemos en la actualidad. Dentro de unos momentos tendremos ocasión de insistir sobre este particular.

Al lado de las determinaciones practicadas sobre animales enteros, encontramos en la literatura sobre consumo de oxígeno del cerebro un buen número de datos obtenidos en experiencias de perfusión. La gran dificultad de estas experiencias estriba en la falta de un criterio suficientemente objetivo para enjuiciar el estado fisiológico de la preparación. No obstante, en los últimos años han aparecido algunos trabajos cuya técnica parece sumamente satisfactoria, y cuyos resultados vienen a coincidir con los datos más recientes, obtenidos en las experiencias "in vivo".

Del mismo modo que acabamos de hacer con las determinaciones de consumo de oxígeno del cerebro *in situ*, hemos agrupado los datos a nuestro juicio más importantes, obtenidos en las experiencias de perfusión (tabla II).

TABLA II

CONSUMO DE OXIGENO DEL CEREBRO DE MAMIFERO EN EXPERIMENTOS DE PERFUSION

Autor	Animal	Consumo de O ₂ c. c. por 100 g. y minuto	Q ₁₀₀
SCHMIDT (1928)	Perro...	7,5	22,5
HANDLEY y colaboradores (1943)	Perro...	11,0	33,0
CHUTE y SCHMIDT (1939)	Gato	3,3-5,0	9,9-15,0
BROMAN y JACOBSON (1941)	Gato	2,0	6,0
ASTRUP, STEENSHOLT y WAMBERG (1947) ..	Caballo.	2,4-5,0	7,2-15,0
GEIGER y MAGNES (1947)	Gato	2,6-4,4	7,8-13,2

En la tabla que precede puede verse que hay también notables diferencias entre unos resultados y otros. Sin embargo, si prescindimos de los dos primeros, podemos ver que las cifras obtenidas por los otros cuatro grupos de autores son bastante coincidentes, y lo que es más importante, que su valor se aproxima al obtenido por SCHMIDT y colaboradores en las determinaciones *in situ* a que antes hemos hecho referencia. Esto hace pensar en que dichos resultados deben aproximarse más a la realidad que los dos primeramente reseñados en la tabla II.

Otro hecho importante que se deduce de la observación de esta tabla es que el consumo cerebral de oxígeno por unidad de peso no parece ser muy diferente en el caballo y el gato, a pesar de la gran diferencia de tamaño entre ambas especies animales. Más tarde volveremos sobre esta cuestión, que es de la mayor importancia para nuestro objeto.

b) SIGNIFICACIÓN FISIOLÓGICA COMPARATIVA DEL CONSUMO DE OXÍGENO CEREBRAL.

Sin discutir más de momento la validez de estos resultados, y teniendo en cuenta lo que acerca de ellos hemos dicho, creemos de interés exponer ahora algunas consideraciones sobre los mismos.

En primer lugar, es importante comparar el con-

sumo de oxígeno del cerebro con el de otros órganos, de la economía. Esta comparación, que se ha hecho repetidas veces, no siempre es de fácil interpretación, puesto que, como ya hemos mencionado, no siempre es posible establecer el estado "fisiológico" del órgano. No obstante, creemos que es posible tener una impresión del nivel del consumo de oxígeno de los distintos órganos comparando los datos que reproducimos en la tabla III.

TABLA III

CONSUMO DE OXÍGENO EN DISTINTOS ORGANOS ANIMALES, EN C. C. POR 100 GRAMOS Y MINUTO

Organo	Animal	Consumo O ₂	Autor
Músculo esquelético (reposo)	Gato	0,30	VERZAR.
Músculo esquelético (reposo)	Gato	0,30	LUNDGAARD.
Corazón (perfundido)	Perro	3,70	EVANS, GRANDE, HSU, LEE, MULDER.
Hígado (perfundido)	Gato	6,80	LUNDGAARD.
Riñón	Perro	2,60	BARCROFT y BRODIE.
Páncreas	Perro	5,30	STARLING y BARCROFT.
Cerebro	Mono	3,70	SCHMIDT, KETY y PENNES.

En esta tabla hemos incluido algunos valores, entre los que consideramos más satisfactorios, habiendo tomado dos determinaciones distintas para el consumo de oxígeno de la musculatura en reposo y nuestras propias cifras de consumo de oxígeno del corazón aislado de perro (preparado corazón-oxigenador), que aunque más bajas que las habitualmente obtenidas en el preparado cardiopulmonar, representan probablemente con bastante aproximación el consumo de oxígeno de este órgano en las condiciones experimentales, según se desprende de investigaciones ulteriores. En esta tabla representamos también las cifras de consumo de oxígeno del cerebro de mono encontradas por SCHMIDT y colaboradores.

El consumo de oxígeno del cerebro no puede considerarse de manera alguna tan elevado como se ha admitido clásicamente. En una tabla semejante a la nuestra, construida por WINTERSTEIN y reproducida en el libro de PAGE, se calcula que el consumo de oxígeno del cerebro de perro es unas veintidós veces mayor que el consumo de oxígeno del músculo esquelético en reposo. Si se toma la cifra de 0,3 c. c. para el consumo de oxígeno del músculo por 100 g. y minuto, nos encontramos con que el consumo de oxígeno del cerebro del mono, según la cifra obtenida por SCHMIDT, KETY y PENNES, es sólo unas doce veces mayor. Más notable es el hecho de que el consumo de oxígeno del cerebro sea del mismo orden del encontrado por nosotros para el corazón que ejecuta trabajo mecánico normal, siendo en cambio inferior al del hígado y al del páncreas.

Admitiendo las cifras dadas por las investigaciones anteriores a SCHMIDT y colaboradores, el consumo de oxígeno del cerebro sería muy superior al del hígado, por unidad de peso, mientras que en el momento actual parece que es realmente lo contrario lo que ocurre.

Es evidente que muchas de las cifras de consumo de oxígeno cerebral deben ser exageradas, y sorprende que ello no haya sido señalado anteriormente. Si se aplica la cifra de consumo de oxígeno de 14 c. c. por 100 g. de cerebro y minuto, antes expuesta (tabla I), al hombre, nos encontramos con

que el consumo de oxígeno del cerebro humano (1.400 g.) ascendería a 196 c. c. por minuto. Siendo el consumo de oxígeno del individuo en reposo del orden de 250 c. c. por minuto, dicha cifra representaría más del 75 por 100 del metabolismo basal del sujeto. Sabemos en la actualidad que el hígado consume de un 25 a un 30 por 100 de la totalidad del oxígeno gastado por el organismo (LUNDGAARD con lo que resultaría que entre estos dos órganos habrían acaparado todo el recambio gaseoso. Incluso la cifra de 10 c. c. por 100 g. de cerebro y minuto es muy elevada cuando se aplica al cerebro humano, ya que nos daría un consumo de 140 c. c. por minuto, o lo que es lo mismo un 56 por 100 del consumo de oxígeno basal.

El mismo problema se plantea cuando examinamos las cifras del riego sanguíneo. En las tablas IV y V hemos representado algunos valores a este respecto. La primera de estas tablas contiene datos obtenidos en el perro, que figuran en la clásica obra de TIGERSTEDT. La segunda contiene valores tomados de los Principios de Fisiología de STARLING, revisados por LOVATT EVANS (1945).

TABLA IV

CANTIDAD DE SANGRE QUE CIRCULA A TRAVÉS DE DISTINTOS ORGANOS. En c. c. por 100 g. y minuto. Según TIGERSTEDT: "Physiologie des Kreislaufes", tomo IV (Berlín, 1923).

Organo	Gasto (c. c. por 100 g. y minuto)
Suprarrenal	700
Tiroides	591
Riñón	151
Cerebro	138
Páncreas	80
Hígado (arterial)	26
Músculo (reposo)	13

La circulación arterial del hígado representa aproximadamente el 25 por 100 del riego sanguíneo total de este órgano.

TABLA V

CANTIDAD DE SANGRE QUE CIRCULA A TRAVÉS DE DISTINTOS ORGANOS. En c. c. por 100 g. y minuto. Datos tomados de "Starling's Principles of Human Physiology", por C. LOVATT EVANS (Londres, 1945).

Organo	Gasto (c. c. por 100 g. y minuto)
Tiroides	560
Riñón	150
Higado (total)	150
Corazón	100
Cerebro	130
Intestino	70

El flujo coronario, calculado en 22 experiencias por EVANS, GRANDT y HSU en el corazón de perro, da un valor medio de 102 c. c. por 100 g. de corazón y minuto. (Quart. J. exp. Physiol., 24, 347, 1935.)

Como se ve, tanto en una como en otra tabla, se adjudican al cerebro cantidades de sangre del orden de los 130 a 140 c. c. por 100 g. y minuto. Aplicando esta cifra al cerebro humano, nos encontraríamos con que el flujo de sangre a través del mismo habría de ser por lo menos del orden de 1,8 litros por minuto, lo cual representa aproximadamente el 45 por 100 del volumen minuto de un individuo en reposo. No nos parece probable que la circulación cerebral sea tan considerable, atendiendo a razonamientos elementales; simplemente a la sección de los vasos que riegan el cerebro, por ejemplo.

Más sorprendentes resultan todavía los valores que comentamos, si se aplican con el criterio expuesto por HIMWICH y NAHUM en 1932, y según el cual el cerebro del perro normal consumiría el 13 por 100 del oxígeno total absorbido por el animal. Si aplicamos este dato al hombre en reposo, estimando la cifra del metabolismo basal en 250 c. c. de oxígeno por minuto, tendríamos que el consumo de oxígeno cerebral no sería superior a los 32,5 c. c. por minuto, es decir 2,3 c. c. por 100 g. de cerebro y minuto, lo que contrasta evidentemente con la cifra de 14 c. c. que los mismos autores han calculado para el perro.

Existe sin duda una gran dificultad para aplicar al hombre resultados tales como los de HIMWICH y NAHUM. Si la cifra de consumo de oxígeno del cerebro por unidad de peso fuese exacta, es evidente que el metabolismo cerebral habría de representar en el hombre una fracción mucho mayor del 13 por 100 del recambio gaseoso basal. Por lo contrario, si la proporción entre el metabolismo total y el consumo de oxígeno cerebral es la que aquellos autores señalan en el perro (13 por 100), es indudable que el consumo de oxígeno del cerebro humano por unidad de peso debe ser muy inferior a las cifras antes estimadas para aquel animal.

HIMWICH y NAHUM afirman que "es lógico suponer que el consumo de oxígeno del cerebro humano pueda ser inferior al del cerebro de perro"; pero, a nuestro parecer, esta afirmación no puede aceptarse sin analizarla un poco más de cerca. Si lo que HIMWICH y NAHUM quieren decir es que el metabolismo del hombre por unidad de peso es menor que el del perro, según el principio bien conocido, expresado habitualmente en la llamada "ley de superficie", es fácil calcular cuál debe ser el metabolismo aproximado del cerebro humano. El recambio gaseoso total de un perro normal del tamaño de los utilizados por HIMWICH y NAHUM puede estimarse,

según los propios datos de los autores, en unos 5,3 c. c. de oxígeno por kilo y minuto frente a unos 3,5 c. c. por kilo y minuto para el hombre. Si calculamos ahora que el metabolismo cerebral varía en la misma proporción que el de todo el organismo, el consumo de oxígeno del cerebro humano podría venir reducido de 14 a unos 9,2 c. c. por 100 g. y minuto. Esta cifra significa un consumo de oxígeno para el cerebro en conjunto de 129 c. c. por minuto (1400 por 9,2), lo que representa todavía más del 50 por 100 del metabolismo basal del hombre; es decir, mucho más del 13 por 100 calculado por los autores.

No hay, por tanto, forma de hacer que los resultados de estos autores puedan aplicarse al hombre. Habría que admitir, por tanto, que el cerebro humano disminuye su actividad metabólica, por unidad de peso, proporcionalmente mucho más que el organismo en conjunto; lo que parece difícil, si además se tiene en cuenta que el cerebro representa en el hombre un 2 por 100 del peso corporal total, mientras que en los perros de HIMWICH y NAHUM (peso medio, 16,4 kilos; peso del cerebro, 70 g.) dicho órgano sólo representa un 0,43 por 100 del peso total. Así tendríamos que llegar a la conclusión, que nos parece paradójica, de que el cerebro humano, en comparación con el del perro, tiene un consumo de oxígeno mucho más reducido de lo que corresponde a la disminución del metabolismo debida a la diferencia de tamaño corporal, que es lo que probablemente quieren indicar HIMWICH y NAHUM en el párrafo antes citado.

La aplicación al hombre de los datos obtenidos en el perro es evidentemente imposible, a menos que se admita que el consumo de oxígeno del cerebro humano por unidad de peso es muy inferior al del cerebro del perro. Ahora bien, a pesar de lo lógico que es para HIMWICH y NAHUM el que el cerebro de perro consuma más oxígeno que el humano, por unidad de peso, no cabe duda, según hemos tratado de demostrar, que dicha disminución habría de ser muy considerable en relación con los datos empleados. Pero además, a nuestro entender, no hay lógica en considerar que el consumo de oxígeno del cerebro humano haya de ser marcadamente inferior al del cerebro de perro, por unidad de peso. Una disminución del metabolismo superior a la que corresponde a la variación del tamaño corporal significa necesariamente que el cerebro humano, cuya actividad fisiológica hemos de considerar indudablemente más compleja que la del cerebro de perro, funciona con un consumo de oxígeno proporcionalmente mucho menor, a igualdad de condiciones. Este resultado nos parece francamente cuestionable, mientras no se pueda demostrar la mayor economía metabólica del cerebro humano. Evidentemente, tal conclusión tendría gran importancia conceptual, y es posible que algunos autores la aceptasen como una base para explicar las diferencias entre el cerebro humano y el de los animales, considerando como característica de aquél, precisamente, la de su mayor economía metabólica, frente a éstos.

La explicación más plausible, sin embargo, está, a nuestro juicio, en admitir que las cifras de consumo de oxígeno del cerebro de perro que criticamos son muy elevadas. Esta elevación se debe, sin duda, a la sobrevalorización del flujo sanguíneo a través del cerebro, que antes indicábamos, y que varios autores han señalado.

Permítasenos, por tanto, que una vez más insistamos en el escaso valor de las cifras anteriormente

mencionadas y que de nuevo volvamos a fijarnos en las obtenidas recientemente por SCHMIDT, KETY y PENNES en el mono.

Estos datos, según hemos dicho, ofrecen garantías técnicas que permiten considerarlos más ajustados a la realidad que ninguno de los resultados anteriores. No hay motivo para pensar que el cerebro del mono tenga un nivel funcional inferior al del perro, y aquí no se puede argumentar con las diferencias de tamaño, ya que los monos empleados por SCHMIDT y colaboradores son mucho más pequeños que los perros de HIMWICH y NAHUM, con lo cual la influencia del tamaño iría en sentido contrario a lo que antes discutimos. En efecto, mientras los monos pesaban (término medio entre 11 animales) 3,8 kg., los perros (media de 13 animales) pesaron 16,4 kilos. El cerebro de los monos pesó, por término medio, 91 g., mientras que el de los perros pesaba 70 g. El cerebro del mono constituye en este caso, por tanto, un 2,4 por 100 aproximadamente del peso corporal del animal, mientras que en el perro, como antes dijimos, sólo representa un 0,43 por 100 de dicho peso.

El consumo de oxígeno del cerebro del mono, según los datos de SCHMIDT y colaboradores, es tan sólo del orden de un 10 por 100 del total del consumo de oxígeno del animal en reposo; es decir, inferior al valor repetidamente citado del 13 por 100 calculado por HIMWICH y NAHUM para el perro normal. *Las dificultades que antes señalábamos al tratar de transportar los resultados obtenidos en el perro al organismo humano vuelven a presentarse al comparar dichos resultados con los obtenidos en los monos.* Parece inadmisibile que el cerebro del perro, que asciende tan sólo al 0,43 por 100 del peso total, consuma el 13 por 100 de todo el oxígeno absorbido por el animal, mientras que el del mono, con una proporción del 2,4 por 100 del peso total, es decir, 5,6 veces mayor, consume sólo un 10 por 100 del gasto total de oxígeno del animal, aun sin hablar de otras diferencias entre ambas especies animales.

Si partiendo ahora de las cifras obtenidas en el mono tratamos de averiguar el consumo de oxígeno del cerebro de perro, podemos hacer el siguiente cálculo: Suponiendo que ambos cerebros tienen la misma intensidad metabólica por unidad de peso, su consumo de oxígeno, en función del consumo total del animal, vendría dado por la proporción relativa del peso cerebral al peso total de cada especie. Si el cerebro del mono, que pesa un 2,4 por 100 del peso corporal total, absorbe el 10 por 100 del oxígeno total consumido por el animal, podemos calcular que el del perro, con un peso cerebral de 0,43 por 100 del peso total, consumiría sólo un 1,8 por 100 del recambio gaseoso total del animal. Aplicando ahora estos valores a las cifras de HIMWICH y NAHUM, encontramos que el consumo de oxígeno del cerebro de los perros normales habría de estimarse en 1,5 c.c. por minuto (1,8 por 100 de 83,4 c.c.), y como el cerebro de los perros pesaba 70 g., ello equivaldría a su vez a 2,14 c.c. por 100 g. de cerebro y por hora. Esta cifra es más baja que las mismas halladas en el cerebro del mono "normal" por SCHMIDT, KETY y PENNES.

Si procedemos ahora a la inversa y aplicamos al cerebro del perro la cifra de consumo cerebral de oxígeno obtenida en el mono, *suponiendo que dicho consumo permanece constante por unidad de peso de cerebro para ambas especies*, tendríamos que el consumo total del cerebro de los perros de HIMWICH y NAHUM se elevaría a 2,6 c.c. por minuto, lo que representa aproximadamente el 3,1 por 100 del consumo total de oxígeno de estos animales en reposo. Esta cifra es superior a la que hace un momento calculábamos, pero muy inferior al 13 por 100 calculado por HIMWICH y NAHUM.

Si seguimos admitiendo que el cerebro de los distintos animales tiene aproximadamente el mismo consumo de oxígeno por unidad de peso, podemos obtener, por el procedimiento seguido para el perro, una medida relativa de la magnitud del recambio gaseoso del cerebro en función del recambio respiratorio total del animal.

TABLA VI

METABOLISMO CEREBRAL EN TANTO POR CIENTO DEL METABOLISMO TOTAL EN REPOSO DEL ORGANISMO ADULTO, EN VARIAS ESPECIES DE MAMIFEROS

Las cifras de consumo de oxígeno cerebral calculadas con el valor de 3,7 c.c. por 100 g. y minuto (SCHMIDT, KETY y PENNES).

Especie animal	Peso corporal. Kilogramos	Peso cerebral. Gramos	Consumo total de O ₂ c. c. minuto	Consumo de O ₂ del cerebro c. c. min.	Metabolismo cerebral en % del total
Elefante	6.650	5.700	7.880	211	2,7
Elefante	3.752	4.896	5.960	182	3,0
Caballo	600	670	1.296	25	1,9
Caballo	392	517	1.000	19	1,9
Vaca	488	400	1.112	15	1,3
Cerdo	125	120	400	4,4	1,1
Hombre	70	1.400	250	52	20,8
Oveja	52	106	215	3,9	1,8
Chimpancé	38	387	158	14,3	9,0
Perro	16,4	70	83,4	2,6	3,1
Monos (ateles).	3,80	91	36,0	3,4	9,5
Conejo	2,60	19	21,7	0,70	3,2
Cobayo	0,800	4,7	10,3	0,17	1,6
Rata	0,250	2,0	3,4	0,074	2,2
Ratón	0,027	0,37	0,75	0,014	1,8

En la tabla VI presentamos ahora el cálculo de estos valores, que hemos realizado utilizando los datos de SCHMIDT, KETY y PENNES. Como puede

verse, la proporción del consumo total de oxígeno que es utilizada por el cerebro asciende al pasar del perro al mono y de éste al hombre. Este resul-

tado parece indicar que la mayor importancia funcional del cerebro en las distintas especies se acompaña de un aumento de la proporción del oxígeno total consumido por el animal, que es empleada para el metabolismo de dicho órgano. La determinación de este valor porcentual podría darnos, por tanto, una medida más exacta de la importancia funcional del cerebro que la simple e inexacta proporción, peso del cerebro: peso total, según hemos expuesto en una publicación anterior (GRANDE, 1949).

El problema de la relación entre peso cerebral y peso corporal ha sido ampliamente debatido en la literatura, y nada más lejos de nuestro propósito que entrar aquí en una discusión a este respecto. No obstante, creemos de interés recordar en este lugar los trabajos de DUBOIS y de LAPIQUE acerca de esta cuestión. Según estos investigadores, el peso del cerebro en las distintas especies animales varía en proporción a la potencia 0,56 del peso corporal. Si representamos el peso cerebral por C y el peso corporal por T, tendríamos que

$$C = k \cdot T^{0,56}$$

en donde k es un coeficiente característico de cada especie, llamado por DUBOIS "coeficiente de cefalización". El valor de este coeficiente se calcula con toda facilidad despejando k en la fórmula anterior

$$k = \frac{C}{T^{0,56}}$$

El coeficiente de DUBOIS, en opinión de LAPIQUE, "clasifica por primera vez los animales en un orden que no choca con la idea que tenemos de su grado de inteligencia". El hombre posee el coeficiente más elevado, con un valor del orden de 2,8; cifra que baja a 0,7 en los monos antropoides, a 0,25 en el perro, 0,24 en la ballena, etc., etc.

Utilizando la fórmula de DUBOIS, hemos calculado los valores de k para el perro, el mono y el hombre, utilizando los datos que expusimos en la tabla VI; las cifras obtenidas pueden verse a continuación:

Animal	Valor de k
Perro	0,31
Mono	0,90
Hombre	2,71

Si se comparan ahora estos resultados con las cifras que representan el consumo de oxígeno del cerebro expresado en tanto por ciento del consumo de oxígeno del animal (tabla VI), se puede ver que basta con multiplicarlos por 10 para obtener unos valores que se aproximan a los de dichas cifras porcentuales. Esta coincidencia aproximada es perfectamente explicable, ya que al calcular el consumo de oxígeno cerebral en función del metabolismo total lo que hacemos fundamentalmente es dividir el consumo de oxígeno del cerebro por el consumo total del animal. El consumo de oxígeno del cerebro es igual al producto del peso de este órgano por la cifra de consumo de oxígeno por unidad de peso. El consumo total de oxígeno del animal es a su vez una función del peso corporal total del tipo

$$Y = a \cdot X^b$$

donde Y significa metabolismo (expresado en este caso en consumo de oxígeno); a , una constante; X , el peso corporal, y b , un valor del orden de 0,70

a 0,75. En realidad, pues, la expresión porcentual del metabolismo cerebral en función del metabolismo total viene dada por una fórmula que recuerda fundamentalmente a la que da el coeficiente de cefalización de DUBOIS, y en las que la expresión matemática puede dividirse en una serie de factores constantes (metabolismo cerebral por unidad de peso y constante a) y el cociente del peso del cerebro por el peso corporal elevado a una potencia fraccionaria.

El acuerdo entre los valores no es perfecto porque la potencia 0,56 del peso corporal usada para el cálculo del coeficiente de DUBOIS no es la misma que gobierna la relación entre peso corporal y metabolismo total. Los datos de la literatura indican, en efecto, que la producción calórica, o lo que es igual el consumo total de oxígeno, es muy exactamente proporcional a una potencia de orden 0,73 del peso corporal en las distintas especies animales (consúltese a este respecto BRODY).

La expresión del metabolismo cerebral en tanto por ciento del consumo total de oxígeno del animal en reposo, calculada en la suposición de que el consumo de oxígeno cerebral de las distintas especies animales es igual, por unidad de peso, parece por tanto capaz de dar una indicación acerca de la importancia relativa de la función cerebral en las distintas especies de mamíferos. El valor de esta expresión es, pues, comparable al que DUBOIS asignaba a su coeficiente de cefalización, ya que en definitiva tiene parecida significación matemática que éste. Desde nuestro punto de vista, sin embargo, la representación porcentual tiene la ventaja de que viene dada en magnitudes estrictamente fisiológicas.

De todas las consideraciones que venimos haciendo es posible deducir algunos datos, que a nuestro juicio pueden tener interés desde el punto de vista de la fisiología comparada del metabolismo cerebral. En primer lugar, la hipótesis de la constancia (relativa) del consumo de oxígeno por unidad de peso de cerebro y unidad de tiempo parece ser útil cuando se aplica a la finalidad que hemos descrito. Pero, además, los recientes trabajos de KETY y SCHMIDT han demostrado, como veremos dentro de un momento, que las cifras de consumo de oxígeno del cerebro humano directamente determinadas coinciden muy aproximadamente con las obtenidas en el mono. La diferencia entre unas cifras y otras es muy inferior a la enorme diferencia entre el tamaño de las dos especies.

Parece, pues, que el cerebro mantiene posiblemente en los distintos mamíferos una cierta constancia metabólica por unidad de peso. Las diferencias específicas vienen definidas por la proporción entre tamaño corporal y tamaño cerebral de la especie dada o, si se prefiere, aún mejor, por nuestro cálculo de la relación porcentual entre el metabolismo total del cerebro y el metabolismo basal del animal.

La hipótesis de la constancia relativa del consumo de oxígeno cerebral en las distintas especies de mamíferos, que expusimos en nuestra publicación anterior, ha recibido un nuevo apoyo en los datos recientemente publicados en la literatura y obtenidos por ELLIOTT y por KREBS.

En 1925 señalaron TERROINE y ROCHE que los cortes de tejidos de distintos órganos, procedentes de especies de mamíferos de diferente tamaño corporal, tienen igual consumo de oxígeno por unidad de peso. Análoga observación fué hecha por GRAFE,

REINWEIN y SINGER. Estos resultados fueron, sin embargo, criticados por KLEIBER, en experimentos realizados en 1941 sobre cortes de hígado de vaca y de conejo.

A fines de 1948, y cuando nuestro anterior trabajo había sido enviado para su publicación en esta Revista, apareció un importante artículo de ELLIOTT y HENDERSON, en el que se aborda el problema de la variación del consumo de oxígeno del tejido cerebral en relación con el tamaño corporal de las distintas especies animales. Las experiencias de los autores canadienses, realizadas con una técnica muy cuidadosa, demuestran que la disminución del metabolismo por unidad de peso que acompaña al aumento del tamaño corporal es mucho menor en

nor en el cerebro que cuando se considera la totalidad de la masa corporal.

En el mismo sentido hablan los resultados de KREBS, publicados muy recientemente (1950). Para este autor, los órganos más importantes de la economía poseen una intensidad metabólica que permanece prácticamente constante, a pesar de los cambios de tamaño corporal. Por lo que respecta al cerebro, los datos de KREBS son muy comparables a los de ELLIOTT y HENDERSON, como luego veremos. KREBS expresa terminantemente la opinión de que el metabolismo por unidad de peso de muchos órganos, entre los que incluye el cerebro, es prácticamente independiente del tamaño corporal de la especie. Sus valores, sin embargo, indican una dependencia del orden de la señalada por ELLIOTT, como hemos dicho. En una comunicación privada, en que comenta nuestra anterior publicación, KREBS se muestra por completo conforme con nuestro punto de vista acerca de la relativa constancia del metabolismo cerebral por unidad de peso.

Estos resultados son de evidente interés para nuestras ideas acerca del metabolismo cerebral y constituyen un indudable apoyo de las mismas. No obstante, es indudable que los estudios en cortes de tejidos tienen siempre ciertas limitaciones. Cabe pensar, en efecto, que aunque los órganos muestran "in vitro" un consumo de oxígeno por unidad de peso prácticamente igual, no sea esto lo que realmente ocurre "in vivo". No es difícil admitir que los cortes de tejidos muestren un metabolismo modificado al encontrarse libres de las influencias que sobre ellos ejercen el resto de los órganos cuando se encuentran en estado normal "in vivo".

En la figura I hemos representado gráficamente las relaciones existentes entre el tamaño corporal y el metabolismo para la masa corporal total y para el cerebro. Las abscisas representan el logaritmo del peso corporal expresado en gramos, y las ordenadas el logaritmo del consumo de oxígeno en c.c. por minuto. Los datos del organismo entero se refieren al kilo de peso, mientras que los del cerebro se refieren a 100 gramos, teniendo en cuenta la mayor intensidad metabólica del tejido cerebral. La línea I de la gráfica expresa la variación del metabolismo por kilo de peso corporal al variar el tamaño de la especie. Es fácil apreciar el notable descenso que experimenta el consumo de oxígeno por kilo al aumentar el tamaño de la especie. Con los datos empleados para la construcción de la gráfica, encontramos que el consumo de oxígeno por unidad de peso, para la masa corporal total, varía en función de la potencia $-0,25$ del peso total de la especie. La pendiente de la línea I contrasta claramente con la de las líneas II y III, que expresan el consumo de oxígeno de los cortes de tejidos, según las experiencias de KREBS y de ELLIOTT y HENDERSON, respectivamente.

La línea IV de la figura ha sido trazada con los puntos correspondientes al consumo de oxígeno del cerebro del mono y del hombre determinados por SCHMIDT y colaboradores. Es fácil apreciar que el efecto del aumento de tamaño corporal sobre el consumo de oxígeno del cerebro "in vivo" parece ser aún menor del que se observa en los cortes de tejidos, como ya hemos señalado.

Es evidente que las determinaciones de SCHMIDT y colaboradores, en sólo dos especies, no son bastante para sacar una conclusión definitiva; pero las consideramos una indicación muy elocuente de la posibilidad de que el metabolismo cerebral sea aún

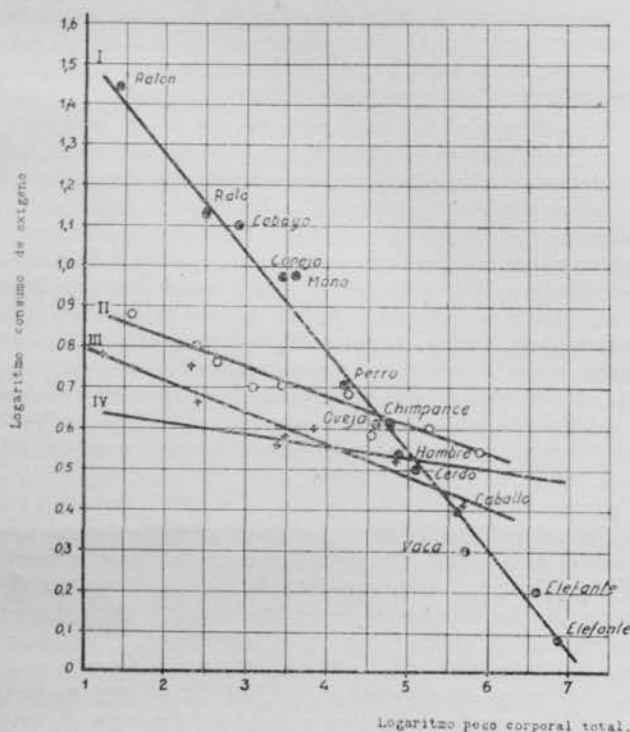


Fig. 1.—Relación entre peso corporal y consumo de oxígeno, del organismo en conjunto y del cerebro. Ordenadas: Logaritmo del consumo de oxígeno en c. c. por minuto y kilogramo, para el organismo entero; y por minuto y 100 g. para el cerebro. Abscisas: Logaritmo del peso corporal total en gramos. I. Relación entre peso corporal y consumo total de oxígeno (por minuto y Kg. de peso) en distintas especies de mamíferos. II. Relación entre consumo de oxígeno y peso corporal en cortes de cerebro, según datos de KREBS (1950) (—O—). III. Idem según datos de ELLIOTT (1948) (—+—). IV. Línea trazada con los datos de SCHMIDT y colaboradores para el cerebro entero.

el caso de los cortes de cerebro que en el de la masa corporal total. Según estos autores, el metabolismo cerebral por unidad de peso es proporcional al peso corporal elevado a la potencia $-0,1$. El metabolismo de los cortes de cerebro (en c.c. de O_2 por g. y hora) en relación con el tamaño corporal en una serie de especies de mamíferos, viene dado, según estos autores, por la fórmula

$$R = 3,6 \cdot W^{-0,1}$$

es decir, $\log. R = \log. 3,6 - 0,1 \cdot \log. W$ donde W = peso corporal en gramos.

Estos resultados demuestran, por tanto, que la disminución del metabolismo por unidad de peso, que acompaña al aumento del tamaño corporal en las distintas especies de mamíferos, es mucho me-

menos afectado por la variación del tamaño corporal de lo que indican las determinaciones en cortes de tejido "in vitro". En contra de lo que parecía admitirse por muchos autores, es posible que el metabolismo de los cortes de tejidos "in vitro" sea más elevado que cuando se hallan en el organismo intacto. Este parece ser el caso del cerebro, cuya actividad enzimática "potencial" sería superior a la que desarrolla en condiciones normales "in vivo". Podría hablarse, pues, de lo que GUZMÁN BARRÓN llama el "freno metabólico" en vivo. Por lo que respecta al tejido cerebral, las observaciones de PEISS y FIELD demuestran que la acción del dinitrofenol sobre la respiración de los cortes de tejido cerebral "in vitro" consiste en anular el efecto de un factor inhibidor existente en las células. De manera análoga, experiencias recientes de EISENBERG y colaboradores indican que los cortes de cerebro de ratas castradas poseen un consumo de oxígeno superior en un 32 por 100 al de los cortes procedentes de animales normales. La adición de testosterona a cortes de cerebro de ratas normales produce un descenso de un 65 por 100 en su consumo de oxígeno. La testosterona podría considerarse, por tanto, como un verdadero freno metabólico, y estos ejemplos deben ser considerados, en nuestra opinión, como una prueba de la diferencia que debe existir entre el metabolismo de los cortes de tejidos "in vitro" y el del mismo tejido cuando se encuentra en el animal normal. Debe tenerse en cuenta, además, que los datos de cortes de tejido cerebral se refieren en su mayor parte a la corteza, cuyo consumo de O_2 es superior al de la sustancia blanca (véase QUASTEL, 1939). Por todo ello hemos de insistir en considerar que, desde un punto de vista estrictamente fisiológico, las determinaciones del consumo de oxígeno del cerebro "in vivo" poseen un evidente mayor valor que las practicadas en corte de tejido cerebral. Por ello nos inclinamos a

admitir la posibilidad de que la intensidad del metabolismo cerebral sea aún más independiente del tamaño corporal de lo que parecen indicar las experiencias en cortes de cerebro.

La comparación directa de las cifras de consumo de oxígeno por unidad de peso, de la masa corporal total y del cerebro, es también muy elocuente. El consumo de oxígeno total de los monos empleados por SCHMIDT, KETY y PENNES es del orden de 0,95 c. c. por minuto y 100 gramos, mientras que la cifra correspondiente para un hombre de 70 kilogramos es de unos 0,35 c. c. por 100 gramos y minuto; es decir, 2,7 veces menor. Las cifras de consumo de oxígeno cerebral son de 3,7 y 3,3 c. c. por 100 gramos y minuto, respectivamente. El metabolismo corporal por unidad de peso descende al pasar del mono al hombre en un 64 por 100, mientras que el metabolismo del cerebro sólo descende en un 10 por 100.

Es posible, como pretende KREBS, que esta constancia relativa de la intensidad metabólica se dé en diversos órganos, pero por lo que a nosotros interesa en este momento parece evidente que debemos considerarla como una característica del metabolismo cerebral, según hemos venido postulando.

La menor variabilidad de la intensidad metabólica del cerebro, frente a la de la intensidad metabólica de la masa corporal total, al variar el tamaño de las especies, da lugar a que el valor de la proporción entre ambas magnitudes aumente al aumentar el tamaño de la especie. Así, en la tabla VII puede verse que el consumo de oxígeno de 100 gramos de cerebro de ratón es de 2,74 veces mayor que el de 100 gramos de masa corporal total del mismo animal (tomando las cifras determinadas por KREBS para el cálculo del consumo cerebral de oxígeno). En la vaca, en cambio, el consumo de oxígeno de cerebro es de 18,20 veces mayor que el consumo corporal en conjunto, por unidad de peso.

TABLA VII

COMPARACION ENTRE CONSUMO DE OXIGENO CORPORAL Y CONSUMO DE OXIGENO CEREBRAL.
Consumo de oxígeno c. c. por 100 g. minuto. Valores calculados a partir de los datos de KREBS (1950).

Animal	Consumo corporal	Consumo de oxígeno (KREBS) del tejido cerebral	C. cerebral (KREBS)
			C. total
Ratón	2,77	7,6	2,74
Rata	1,36	6,4	4,85
Cobayo	1,28	5,8	4,54
Conejo	0,93	5,0	5,40
Perro	0,52	4,9	9,43
Oveja	0,41	3,8	9,29
Hombre	0,35	3,4 *	9,22
Caballo	0,25	3,5	14,00
Vaca	0,22	4,0	18,20

* Calculado con datos de ELLIOT (1948).

El metabolismo cerebral total aparece gobernado, pues, principalmente por el peso cerebral, el cual a su vez varía como una potencia fraccionaria del peso corporal. La proporción entre metabolismo cerebral y metabolismo total sería más constante si el crecimiento del cerebro en función del peso corporal no viniese afectado por un coeficiente que varía de una especie a otra (y que corresponde, como hemos visto, al coeficiente de cefalización de DUBOIS).

La utilidad evidente de este modo de enjuiciar el

problema de la relación entre metabolismo cerebral y metabolismo total en reposo en las distintas especies animales, adquiere un refuerzo importante cuando se ve, con los datos que hemos utilizado, cómo el cerebro de mono (a pesar de su enorme tamaño en proporción al peso corporal del animal, que aventaja al del cerebro humano) se coloca por debajo del humano al comparar su consumo de oxígeno con el consumo de oxígeno total del animal. El cerebro humano es unas quince veces mayor que el cerebro de los monos cuyos datos hemos utilizado,

pero el metabolismo del hombre es sólo unas siete veces superior al metabolismo total de dichos monos. Consumiendo ambos cerebros la misma cantidad de oxígeno por unidad de peso aproximadamente, es fácil comprender que la proporción de oxígeno consumida por el cerebro humano se eleva considerablemente en relación con el consumo total de dicho gas por el sujeto humano.

Así, pues, podemos suponer que la cifra que expresa la relación porcentual entre el metabolismo total del cerebro y el metabolismo basal del animal nos da una expresión de nivel de la actividad fisiológica cerebral en las especies de mamíferos consideradas. La aplicación más general de estos puntos de vista es cuestión, naturalmente, que ha de ser resuelta en el futuro.

Debemos hacer constar, finalmente, que estos razonamientos constituyen una crítica de la teoría de KESTNER, según la cual la diferente intensidad metabólica de las distintas especies animales estaría condicionada por la diferencia en el metabolismo cerebral. Los datos que hemos expuesto desautorizan por completo las ideas de KESTNER, que por lo demás han sido ya criticadas adecuadamente por KLEIBER (1947).

c) LA DETERMINACIÓN DEL CONSUMO DE OXÍGENO DEL CEREBRO HUMANO.

El interés por conocer el recambio gaseoso del cerebro humano se ha manifestado repetidas veces en el curso de los últimos años. Muchos investigadores han intentado determinar el consumo de oxígeno del cerebro, pretendiendo derivar de este estudio datos importantes para el conocimiento de la fisiología y la patología cerebrales.

La realización de estas medidas en condiciones adecuadas de exactitud ha tropezado, sin embargo, con grandes dificultades, algunas de las cuales han sido señaladas ya hace un momento al hablar de las determinaciones del recambio gaseoso en el cerebro de los animales. El problema, sin embargo, es todavía más complicado en el caso del hombre, ya que aquí no es posible acudir a intervenciones que pueden ser practicadas en los animales de experimentación. La determinación de las diferencias arterio-venosas de oxígeno y carbónico ha sido practicada por numerosos autores, y probablemente los datos más importantes son los recogidos por MYERSON y sus colaboradores y por GIBBS y GIBBS y LENNOX. El primero de estos autores, con sus colaboradores HALLORAN y HIRSCH, introdujo, en 1927, la técnica para la obtención de sangre por punción directa de la yugular interna en el hombre.

En 1933 ideó GIBBS el medidor termo-eléctrico de corriente, que puede ser introducido en la vena yugular interna del sujeto, permitiendo seguir los cambios en la velocidad del flujo sanguíneo. Con este dato y la determinación de la diferencia arterio-venosa de oxígeno fué posible obtener resultados de verdadero interés. No obstante, parece hoy seguro que estos métodos no han podido evitar numerosas causas de error, debidas por una parte a la estimación incorrecta del flujo sanguíneo y por otra a que las determinaciones del contenido de oxígeno de la sangre venosa recaen sobre muestras probablemente mezcladas con la sangre procedente de otros lugares de la cabeza.

Según LENNOX, la sangre de la yugular interna posee un contenido de oxígeno equivalente a un 60 por 100 de su capacidad total; es decir, unos

12 volúmenes por 100 c.c. de sangre. Estimando, pues, en 20 volúmenes por 100 la capacidad total de oxígeno de la sangre, tendremos que cada 100 c.c. de ésta habrán perdido unos 8 c.c. de oxígeno al atravesar el cerebro. Si se toman las cifras de SCHNEIDER y SCHNEIDER, que calculan para el cerebro humano un gasto de un litro de sangre por minuto, tendremos que el consumo de oxígeno total por minuto sería del orden de los 80 c.c. Es decir, unos 5,77 c.c. de oxígeno por 100 gramos de cerebro y minuto.

Estas cifras, a pesar de ser bastante inferiores a las primeramente obtenidas en la experimentación animal, representan todavía algo más del 30 por 100 del consumo de oxígeno total del sujeto humano en reposo, y probablemente son superiores al valor real.

Un nuevo principio en la determinación del flujo sanguíneo a través del cerebro ha sido introducido recientemente por KETY y SCHMIDT, y parece que este método permite obtener en el momento presente datos de gran exactitud con respecto a la cuantía del volumen sanguíneo que fluye a través del cerebro en la unidad de tiempo.

El método de KETY y SCHMIDT fué publicado en 1945, pero ha sido objeto de numerosas pruebas y correcciones posteriormente, habiéndose publicado resultados importantes obtenidos por su aplicación en 1946 y 1948.

El método empleado por KETY y SCHMIDT se basa en empleo de un gas inerte, el óxido nitroso, que es inspirado por el paciente en una mezcla adecuada, determinándose la concentración del mismo en la sangre arterial y en la de la vena yugular interna, tomada en el mismo origen de dicha vena. Aplicando el principio de FICK, al que ya antes hemos hecho referencia, es posible averiguar el caudal de sangre que circula a través del cerebro, puesto que, según dicho principio, la diferencia entre la cantidad de gas que entra con la sangre arterial y la que sale con la sangre venosa, debe ser igual a la cantidad retenida en el cerebro, y ésta a su vez, suponiendo que se ha alcanzado el equilibrio, será igual al producto de la masa cerebral por el coeficiente de reparto y por la concentración del gas en la sangre venosa al alcanzarse dicho equilibrio. La dificultad está en que las concentraciones de óxido nitroso no permanecen constantes durante la inhalación del mismo, y en que las variaciones de la concentración de dicho gas no marchan paralelamente en la sangre arterial y en la venosa. En efecto, si se toman muestras de sangre arterial y de sangre de la vena yugular interna durante la inhalación de una mezcla gaseosa que contiene un 15 por 100 de óxido nitroso, se observa que la concentración de la arteria asciende rápidamente para mantenerse después casi constante hasta el final de la experiencia. En cambio, la concentración en la sangre venosa asciende al principio con mayor lentitud, para alcanzar un nivel muy próximo al arterial a los diez minutos del comienzo de la experiencia. La diferencia arterio-venosa, por tanto, no puede venir expresada solamente por las concentraciones en un momento dado, sino que, siendo éstas variables en relación al tiempo, es preciso tener en cuenta esta variación. Según la fórmula de FICK, la cantidad de sangre que pasa a través del cerebro durante un tiempo vendría dada por la ecuación siguiente:

$$Q_t = G_t \cdot a - G_t \cdot v, \quad Q_t = G_t (a - v) \quad G_t = \frac{Q_t}{(a - v)}$$

en donde G_t significa el gasto sanguíneo total durante el tiempo que se considera, Q_t la cantidad de óxido nitroso retenido en el cerebro durante dicho tiempo y a y v las concentraciones respectivas en la sangre arterial y en la sangre venosa. Por lo que se acaba de indicar, la cantidad de óxido nitroso perdida por unidad de volumen de sangre al atravesar el cerebro no puede ser calculada de la simple diferencia arterio-venosa, como ocurre habitualmente en las determinaciones de oxígeno. En realidad, esta cantidad viene dada por el área total comprendida entre las curvas que representan las concentraciones arterial y venosa durante el curso de la experiencia, y a las que antes nos hemos referido. El área de esta curva puede obtenerse integrando las diferencias arterio-venosas desde el tiempo 0 al tiempo t , con lo cual la fórmula anterior se nos transforma en:

$$G_t = \frac{Q_t}{\int_0^t (a - v) dt}$$

Si sustituimos ahora el valor de Q_t por su equivalente antes referido, en función del coeficiente de reparto, tendremos la fórmula completa que nos permite obtener la medida del volumen de sangre que pasa por cada 100 g. de cerebro y por minuto.

Para la determinación del flujo sanguíneo a través del cerebro, por el método del óxido nitroso, aplicando la fórmula anterior, necesitamos por tanto conocer el coeficiente de reparto del óxido nitroso, y las concentraciones arterial y venosa en los distintos momentos, para poder calcular el valor de la integral que figura en el denominador.

En su primera publicación de 1945, basándose en la posibilidad de obtener una línea recta cuando las diferencias arterio-venosas de óxido nitroso se representan semilogarítmicamente en función del tiempo, los autores calcularon el valor de dicha integral como equivalente al de la ecuación exponencial que reproducimos a continuación:

$$(a - v) = P \cdot e^{-kt}$$

en la que P representa el valor teórico de la diferencia arterio-venosa de óxido nitroso en el momento 0, valor que puede ser obtenido por extrapolación en la gráfica trazada en papel semilogarítmico.

Esta expresión, con ligeras correcciones, permite obtener fácilmente el valor de la integral, según puede verse en la fórmula siguiente:

$$\int_0^t (a - v) dt = \frac{P}{k} (1 - e^{-kt}) = \frac{P}{k}$$

En su comunicación de 1948, sin embargo, KETY y SCHMIDT prefieren trazar las curvas que representan las concentraciones de óxido nitroso en las sangres arterial y venosa, utilizando para dichos trazados los puntos obtenidos por el análisis de las muestras tomadas en distintos momentos. Las curvas así trazadas se utilizan luego para calcular los valores de minuto en minuto, obteniendo finalmente el valor de la integral mediante la aplicación de la regla trapezoidal. Una ventaja de este modo de cálculo es que permite al investigador darse cuenta de si el equilibrio de concentraciones de óxido nitroso entre el cerebro y la sangre venosa ha sido alcanzado, lo que, como es fácil de comprender, es de importancia fundamental para la exactitud del resultado.

El valor del coeficiente de reparto de óxido nitroso entre la sangre y el tejido cerebral ha sido determinado experimentalmente por los autores, y si bien en su primera publicación fué estimado su valor en 1,3, en la publicación de 1948 el valor ha experimentado una rectificación, viniendo a valer muy aproximadamente la unidad. En las experiencias "in vivo" en monos, el valor obtenido fué de 0,98, y las experiencias "in vitro" en cerebros de perros y humanos han dado valores de 1,03 y 1,06, respectivamente. No es necesario indicar que el valor del coeficiente de reparto se calcula fácilmente si se conocen las concentraciones de óxido nitroso y el volumen de sangre que pasa a través del cerebro. De este modo fué realizada la medida del coeficiente de reparto "in vivo" en los monos, empleando el procedimiento que se indicó arriba para evaluar directamente el flujo de sangre en las determinaciones de consumo de oxígeno del cerebro de este animal.

El método descrito por KETY y SCHMIDT, no sólo constituye el primer ensayo para la determinación exacta del flujo sanguíneo en el cerebro humano, por un procedimiento indirecto de aplicación a la clínica, sino que sus autores han demostrado la exactitud de los supuestos en que se basa. Los resultados comparativos obtenidos en el mono concuerdan de manera excelente con los que se obtienen por la determinación directa en este animal, tal como ha sido descrita.

El método en manos de otros autores ha dado resultados variables. HIMWICH y sus colaboradores han expresado algunas dudas acerca de la exactitud del mismo, que achacan a posibles diferencias cualitativas de la sangre de una y otra vena yugular interna (1947); según estos autores, una de las yugulares internas lleva de preferencia la sangre que procede de la corteza cerebral, mientras que la otra conduce, sobre todo, la sangre que procede de los ganglios de la base. Así, por ejemplo, calculando los resultados obtenidos de los análisis practicados sobre muestras de sangre tomadas de cada una de las venas por separado, se obtienen valores de consumo de oxígeno cerebral de 3,9 y 2,7 c.c. por 100 g. y minuto, respectivamente.

Para HIMWICH, la primera de estas cifras sería la más correcta, y la considera como la representativa del componente metabólico de los hemisferios cerebrales.

Frente a las objeciones derivadas de las experiencias de HIMWICH, KETY y SCHMIDT (1948) realizan una serie de determinaciones por separado en la sangre de cada una de las dos yugulares internas, encontrando que las variaciones introducidas en el cálculo del flujo de sangre y del consumo de oxígeno son mínimas e inferiores al error metódico. Tampoco existen, según los datos de estos autores, diferencias importantes en las medidas repetidamente practicadas en un mismo individuo utilizando la vena del mismo lado.

Parece, por consiguiente, que las diferencias encontradas por HIMWICH no tienen explicación razonable, y por tanto debemos admitir que los resultados obtenidos por KETY y SCHMIDT son correctos, siempre y cuando se practiquen las determinaciones con arreglo a las normas expuestas por los autores, y en cuyo detalle no hemos de entrar en este lugar.

Por lo que a nosotros respecta, creemos que el interés mayor de las investigaciones de SCHMIDT está en que, gracias a ellas, ha sido posible obtener

resultados que por primera vez parecen ajustarse exactamente a la realidad del consumo de oxígeno del cerebro humano.

En la tabla VIII presentamos los resultados medios obtenidos por estos autores en 34 observaciones sobre 14 individuos jóvenes sanos.

TABLA VIII

CONSUMO DE OXIGENO Y RIEGO SANGUINEO DEL CEREBRO HUMANO, SEGUN KETY Y SCHMIDT (1948). Valores medios de 34 observaciones en 14 sujetos jóvenes sanos.

Consumo de oxígeno por 100 g. de cerebro y minuto	3,3 c. c.
Diferencia arterio-venosa de oxígeno (volumenes por 100)	6,3
Flujo de sangre cerebral (por 100 gramos y minuto)	54 c. c.
Consumo de oxígeno total del cerebro (por minuto)	46 c. c.
Flujo de sangre total del cerebro (por minuto)	756 c. c.

Como puede verse, el consumo de oxígeno del cerebro humano se estima aquí en unos 3,3 c. c. por cada 100 g. de cerebro y minuto; es decir, un poco por debajo de la cifra hallada para el mono, según ya antes indicamos. Para un cerebro humano de 1.400 g., el consumo de oxígeno total vendría a ser de 46 c. c., lo que viene a representar del orden del 19 por 100 del consumo de oxígeno en reposo de un individuo normal. La diferencia arterio-venosa observada por los autores es aproximadamente igual a la diferencia arterio-venosa media de todo el organismo.

El flujo de sangre a través del cerebro se estima

aquí en 54 c. c. por 100 g. de cerebro y minuto, lo que significa del orden de 756 c. c. de sangre para todo el cerebro y por minuto. Esta cifra, a su vez, representa aproximadamente el 19 por 100 del volumen minuto normal en reposo.

Es evidente que el consumo de oxígeno del cerebro humano en conjunto representa una cantidad considerable, toda vez que se acerca al 20 por 100 del oxígeno total consumido por el individuo en reposo, mientras que el peso del cerebro es solamente del orden de un 2 por 100 en relación con el peso corporal. Recordemos las observaciones hechas a este respecto al final del apartado anterior, que parecen indicar que la elevada proporción del oxígeno total consumido por el hombre en reposo, que es utilizada por su cerebro, puede constituir una expresión de la elevada significación fisiológica de este órgano en la especie humana.

Con los datos que anteceden podemos ahora tratar de comparar el consumo de oxígeno del cerebro con el de otros órganos humanos. Hubiera sido difícil hacer esta comparación con alguna exactitud hace pocos años, pero la literatura contiene en el momento actual numerosos resultados obtenidos directamente en el hombre que ofrecen garantías de exactitud y que por primera vez permiten distribuir el gasto de oxígeno correspondiente al metabolismo basal del cuerpo humano entre los órganos más importantes de la economía.

En la tabla IX presentamos los valores correspondientes al consumo de oxígeno del cerebro, riñón, hígado (incluyendo área porta), musculatura y corazón. Sólo en el caso de este último hemos utilizado datos obtenidos en animales (perro). Todos los demás datos han sido seleccionados de experiencias realizadas en sujetos humanos y cuyas fuentes se consignan en la tabla.

TABLA IX

METABOLISMO DE DISTINTOS ORGANOS HUMANOS (EXPRESADO EN CONSUMO DE OXIGENO). METABOLISMO BASAL ESTIMADO EN 250 C. C. DE OXIGENO POR MINUTO

Organo	Peso gramos	% del peso total	Riego sanguíneo, c. c. por 100 g. y min.	Diferencia O ₂ arterio-vena vols. %	Consumo de oxígeno		En % del metabolismo basal
					Por 100 g. y minuto	Total por minuto	
Cerebro	1.400	2,00	54,0	6,3	3,30	46	19
Riñones	290	0,41	326,0	1,1	3,60	10	4
Hígado	1.500	2,14	92,0	4,9	4,50	67	27
Musculatura (reposo)	30.000	43,00	2,8	6,0	0,17	51	20
Corazón	275	0,40	85,0	—	10,00	27	11

Las cifras correspondientes al cerebro han sido tomadas del trabajo de KETY y SCHMIDT (1948); la de los riñones de BRADLEY y HELPERIN (1948); las del hígado, de MYERS (1947), correspondientes al método de la bromosulfaleína.

Las cifras correspondientes al corazón han sido calculadas sobre datos determinados en el corazón de perro "in situ", obtenidos por GOODALE y colaboradores (1948).

Las cifras para la musculatura esquelética han sido tomadas de ASMUSSEN, CHRISTENSEN y NIELSEN (1939).

Como puede verse, el cerebro, que cubre casi un 19 por 100 del metabolismo basal, es aventajado por el hígado, que gasta un 27 por 100 del oxígeno total consumido por el sujeto. La actividad metabólica del hígado no sólo es mayor que la del cerebro, en términos absolutos, sino también cuando el consumo de oxígeno se refiere a la unidad de peso. El peso de 1.500 g. tomado para el hígado se considera el peso normal de esta viscera, ya que, como es sabido, la misma encierra una cantidad considerable de sangre que debe ser descontada.

d) FACTORES QUE MODIFICAN EL CONSUMO DE OXIGENO DEL CEREBRO.

Como hemos visto al describir los resultados de la experimentación animal referentes al consumo de oxígeno del cerebro, existe entre los autores la idea de que la narcosis profunda produce una considerable disminución de dicho consumo.

Las experiencias, en las que se ha obtenido, por otra parte, un gran aumento del consumo de oxígeno del cerebro en animales sometidos a ciertos tipos

de estímulos, parecen hoy tan inciertas a la luz de los actuales resultados que casi creemos más razonable no tomarlas en consideración. Limitándonos a los resultados obtenidos por SCHMIDT y sus colaboradores, se puede afirmar que existe una variación del consumo de oxígeno del cerebro que va invariablemente paralela, y en el mismo sentido, que la actividad funcional del mismo, enjuiciada por la presencia o ausencia de movimientos musculares, reflejos oculares, etc., etc. En las experiencias con monos, a los que se aplicaron drogas convulsivantes, como el cardiazol, la picrotoxina, etc.; hipnóticos, como el pentotal, y en los que se produjeron cambios en el flujo de sangre a través del cerebro, se han podido obtener resultados bastante consistentes. La aplicación de estos diversos agentes ha demostrado, en efecto, la existencia de una relación directa entre la actividad funcional del cerebro y su consumo de oxígeno. Un resumen de los resultados de estos autores se presenta en la tabla X, construida con datos tomados de la publicación de SCHMIDT, KETY y PENNES (1945).

TABLA X

CONSUMO DE OXIGENO DEL CEREBRO DE MONO A DISTINTOS NIVELES DE ACTIVIDAD (SCHMIDT, KETY Y PENNES, 1945)

	Cifras por 100 g. de cerebro y min.	
	Consumo de O ₂	Riego sanguíneo
Media "normal"	3,70 c. c.	47 c. c.
Convulsiones por picrotoxina	6,50 c. c.	91 c. c.
Mínima (recuperable) por hemorragia	1,85 c. c.	13 c. c.
Moribundo	0,39 c. c.	5 c. c.

En dicha tabla es posible ver que la administración de dosis convulsivantes de picrotoxina produce una elevación del consumo de oxígeno cerebral que llega a cerca del doble del valor de reposo. Los períodos convulsivos van seguidos de un período de depresión del consumo cerebral de oxígeno.

La hemorragia produce una disminución considerable del consumo de oxígeno del cerebro, que se acompaña de una disminución de su actividad funcional enjuiciada por los criterios antes expuestos.

Los autores americanos han estudiado la relación entre los diversos factores que pueden influir directamente sobre el consumo de oxígeno del cerebro, señalando en primer lugar la importancia decisiva del propio aporte de oxígeno a dicho órgano. Cuando la cantidad de oxígeno que llega al cerebro está disminuida, como ocurre por ejemplo en las experiencias en las que se ha producido una hemorragia en los animales, se observa, como acabamos de señalar, una disminución de su actividad funcional, que va asociada a la disminución de la cantidad de oxígeno consumido. Este órgano, en el comienzo de la anoxia ocasionada por la hemorragia, trata de conservar su consumo de oxígeno dentro de los límites normales, compensando la disminución del flujo sanguíneo con un aumento de la diferencia arterio-venosa; es decir, con un aumento de la utilización. La actividad funcional del cerebro, según se deduce de los datos de estos autores, se mantiene normal en tanto este mecanismo compensador sea suficiente. La actividad

cerebral, por el contrario decae tan pronto como el consumo de oxígeno no pueda mantenerse y se inicia un descenso del mismo.

La disminución del flujo de sangre a través del cerebro no entraña pues, necesariamente, una disminución en el consumo de oxígeno cerebral, en tanto sea posible compensar la falta de riego sanguíneo con un aumento de la utilización de dicho gas. A la inversa, un aumento del flujo de sangre a través del cerebro no lleva consigo un aumento del consumo de oxígeno si el cerebro se encontraba ya en condiciones normales. La relación entre la cantidad de sangre que circula a través del cerebro y el consumo de oxígeno del mismo es lo bastante estrecha para que resulte difícil dilucidar cuál de estas dos magnitudes es la que primeramente determina el valor del metabolismo cerebral.

Cuando la alteración del consumo de oxígeno del cerebro es producida como consecuencia de la acción de drogas (convulsivantes, hipnóticos, etc.), el cambio en el metabolismo de dicho órgano va acompañado de alteraciones en la velocidad de la sangre, que deben considerarse, indudablemente, como alteraciones secundarias al cambio primitivo del metabolismo cerebral.

La adaptación de la circulación cerebral a las necesidades de oxígeno del cerebro es realmente de una finura extraordinaria, y las experiencias de SCHMIDT y sus colaboradores (1939-1948) han venido a comprobar modernamente los puntos de vista ya mantenidos, entre otros, por el primero de estos autores en el año 1928. Es interesante señalar a este respecto que DUMKE y SCHMIDT han demostrado que el riego sanguíneo del cerebro en el mono se afecta por los cambios en la concentración de oxígeno de manera más intensa que por los cambios en la concentración de carbónico. El centro vaso-motor parece ser especialmente sensible a la anoxia, y esta consideración ha llevado a SCHMIDT y colaboradores a afirmar que el colapso producido en la altura debe ser consecuencia del fracaso de las respuestas vaso-motoras, según ha sido sugerido por VON TAVEL. El centro vaso-motor sería, por consiguiente, el que en cada momento habría de decidir el mantenimiento o la cesación de las funciones cerebrales. En este sentido, la pérdida de conciencia del individuo en posición erecta habría de ser considerada como una reacción defensiva, encaminada a asegurar el retorno de sangre al corazón a expensas de una disminución del riego cerebral. Esta falta de riego, a su vez, iría acompañada de una disminución del consumo de oxígeno por el cerebro, lo que vendría a añadir nueva provisión de oxígeno para el corazón y el resto del organismo, que de este modo podrían utilizar lo que deja de consumir el cerebro.

El flujo cerebral encontrado por SCHMIDT y colaboradores en sus recientes experiencias en monos no sólo es inferior al calculado por otros autores, sino inferior al que ellos mismos habían encontrado en investigaciones anteriores. Es posible que la ligadura de la arteria basilar, que en sus condiciones experimentales se practica sistemáticamente, pueda modificar de algún modo la cantidad total de sangre que circula por los órganos encefálicos. De cualquier manera parece indudable que la magnitud del flujo cerebral debe ser muy aproximadamente igual a lo calculado por estos autores.

Si volvemos ahora al caso del hombre, encontramos en los resultados de KETY y SCHMIDT (1948) datos sumamente interesantes. La inhalación de

CO₂ a concentración del 5 al 7 por 100 (con oxígeno al 21 por 100) produce un aumento de la cantidad de sangre que circula a través del cerebro del orden de un 75 por 100. Así, en ocho sujetos normales, la cantidad media de sangre que circula a través del cerebro es de 53 c. c. por 100 g. y minuto durante la respiración de aire atmosférico, mientras que esta cifra asciende, por término medio, a 93 c. c. por 100 g. y minuto cuando los individuos respiran mezclas que contienen carbónico en la proporción antes referida. El consumo de oxígeno no se altera en estas circunstancias, correspondiendo a lo que antes señalábamos en el caso de las experiencias en monos acerca de la constancia de la cifra de consumo de oxígeno cuando el volumen de sangre que circula en la unidad de tiempo aumenta por encima del valor normal.

La inhalación de oxígeno a concentraciones del 85 al 100 por 100 se traduce por una disminución del volumen de sangre que circula a través del cerebro. En un grupo de ocho pacientes normales encuentran los autores un valor medio de 52 c. c. por 100 g. de cerebro y minuto durante la respiración de aire atmosférico. Estos mismos sujetos muestran un valor medio de 45 c. c. por 100 g. de cerebro y minuto cuando respiran la mezcla gaseosa rica en oxígeno u oxígeno puro. La diferencia de estos valores tiene significación estadística y la disminución alcanza, por tanto, a un 13 por 100 del valor durante la respiración de aire atmosférico.

La respiración de mezclas pobres en oxígeno produce una elevación significativa del flujo de sangre a través del cerebro en el hombre. Las experiencias se practicaron en un grupo de siete sujetos normales, dando un valor medio de 54 c. c. de sangre por 100 g. de cerebro y minuto. Durante la respiración de una mezcla gaseosa que contiene un 10 por 100 de oxígeno, dicho valor aumenta hasta 73 c. c., lo que significa una elevación aproximada de un 35 por 100 en la magnitud de la circulación cerebral.

Tanto en el caso de la respiración de las mezclas ricas como en el de las mezclas pobres en oxígeno, el consumo de este gas por el cerebro permanece sensiblemente constante. Las diferencias arterio-venosas de oxígeno sólo están ligeramente aumentadas en el caso de la respiración de mezclas ricas en oxígeno y ligeramente disminuidas en el caso contrario. Es evidente, por tanto, que los cambios en la tensión de oxígeno impuestos por las diferentes concentraciones de este gas en la sangre son compensados muy eficazmente por las variaciones en la velocidad de la circulación a través del cerebro.

El problema más difícil consiste en dilucidar el mecanismo por el cual la circulación cerebral se ajusta a la cantidad de oxígeno y carbónico de la sangre. KETY y SCHMIDT utilizan como índice del estado de la circulación cerebral el que denominan "coeficiente de resistencia vascular", que no es otra cosa que el cociente de dividir la presión arterial, en milímetros de mercurio, por el gasto de sangre cerebral, en centímetros cúbicos por 100 g. y minuto. Dicho coeficiente da, por tanto, una medida de la presión que es necesaria, por así decir, para cortar el paso en cada caso de 1 c. c. de sangre a través de 100 g. de cerebro en un minuto. Durante la respiración de mezclas de oxígeno (21 por 100) con carbónico al 5-7 por 100 se produce una pequeña disminución de la resistencia vascular correspondiente al aumento de flujo cerebral observado en tales circunstancias. Algo semejante ocurre durante

la respiración de la mezcla que contiene un 10 por 100 de oxígeno, mientras que durante la respiración de la mezcla rica en oxígeno hay una elevación de la resistencia vascular, que coincide con la ligera disminución del flujo de sangre a través del cerebro.

Al lado de estas experiencias, han estudiado también KETY y SCHMIDT el efecto de la hiperventilación, que se traduce por una disminución del flujo sanguíneo, que pasa de 52 a 34 c. c. por 100 g. y minuto, con un aumento de la resistencia vascular y de la diferencia arterio-venosa de oxígeno, sin alteración importante del consumo de oxígeno cerebral.

Por los datos que preceden parece evidente que el organismo humano es capaz de regular con gran precisión el calibre de sus vasos cerebrales, adaptándolos a las variaciones de la composición de la sangre. Es difícil decidir la naturaleza del estímulo ejercido por las variaciones de la tensión de oxígeno y de carbónico, y los autores americanos se inclinan a creer que es posible que tanto el aumento de carbónico como la disminución de oxígeno actúen por un mecanismo común: la elevación en la concentración de hidrogeniones. Para dichos autores, el flujo cerebral de sangre se ajustaría en el hombre a las necesidades metabólicas locales, del mismo modo que ocurría en el caso del cerebro de mono. Todos los productos del metabolismo parecen capaces de actuar como vaso-dilatadores.

No es posible decidir con los datos que existen si el efecto de los metabolitos se ejerce de una manera directa sobre la propia pared vascular, o si, por el contrario, dicho efecto se ejerce de manera refleja por intermedio de los nervios vaso-dilatadores cerebrales descritos por CHOROSKI y PENFIELD.

En conjunto, pues, los datos comentados indican la gran eficacia con que la circulación cerebral se ajusta a los cambios de composición de la sangre, inducidos por la respiración de mezclas gaseosas de distinto contenido de oxígeno y carbónico. El consumo cerebral de oxígeno se mantiene de este modo constante, dentro del margen de variación de la composición del aire inspirado que se ha señalado en las experiencias que venimos describiendo.

Cambios de mayor intensidad o de más larga duración no pueden ya compensarse, ocasionándose entonces alteraciones del consumo de oxígeno cerebral, tal como antes describimos en el caso del cerebro del mono.

La falta de oxígeno es contrarrestada, pues, por un aumento simultáneo de la velocidad circulatoria a través del cerebro, y si esto no basta, por un aumento también en la diferencia arterio-venosa. La combinación de estos dos mecanismos, sin embargo, sólo puede asegurar el consumo de oxígeno cerebral hasta un cierto límite. Si este límite se traspasa, el consumo de oxígeno comienza a disminuir con todas las alteraciones que de ello se derivan para la actividad cerebral.

Muy recientemente, SOKOLOFF y colaboradores han estudiado el metabolismo cerebral en sujetos hipertiroides, empleando los métodos de KETY y SCHMIDT. El consumo de oxígeno fué, por término medio, de 3,4 c. c. por 100 g. y minuto; es decir, prácticamente normal. No había correlación entre el consumo cerebral de oxígeno y el metabolismo basal del sujeto. Los autores concluyen de estas observaciones que el cerebro no participa del aumento del consumo de oxígeno de los demás tejidos corporales en el hipertiroidismo.

e) EL CONSUMO DE OXÍGENO DEL CEREBRO EN RELACIÓN CON LA ACTIVIDAD MENTAL.

En varias ocasiones nos hemos referido a las relaciones cuantitativas entre el consumo de oxígeno del cerebro y el consumo de oxígeno total del organismo en reposo. Si los resultados generalmente admitimos con anterioridad a los últimos de SCHMIDT y colaboradores respondiesen a la magnitud real del recambio gaseoso del cerebro, es evidente que el consumo de oxígeno de este órgano representaría una fracción muy importante del consumo de oxígeno total del organismo humano en reposo. Por esta razón, y suponiendo que las variaciones de la actividad cerebral pueden ir acompañadas de modificaciones de la intensidad del recambio gaseoso del cerebro, parecía lógico pensar que las variaciones en la actividad mental pudieran ocasionar cambios de consumo de oxígeno capaces de reflejarse en la determinación del metabolismo del individuo en reposo físico.

La influencia de la actividad psíquica sobre la magnitud del recambio respiratorio ha sido, por lo demás, aceptada de una manera más o menos expresa por todos los autores, y la necesidad del reposo psíquico para poder obtener valores correctos en las determinaciones del metabolismo basal es señalada universalmente. Esta medida está justificada por el hecho de que la actividad psíquica, y más exactamente el estado emocional del sujeto, puede producir alteraciones en la actividad muscular (esquelética y visceral), que evidentemente pueden viciar los resultados; pero, como vamos a ver, no tenemos prueba alguna definitiva de que la actividad psíquica, por sí misma, se acompañe de una elevación mensurable del metabolismo basal.

La realidad es que no poseemos en el momento presente datos que nos permitan afirmar que la actividad mental *per se* pueda dar lugar a un aumento en el metabolismo basal. Hay varias razones para ello: por un lado, sabemos ahora que el consumo de oxígeno cerebral en el hombre es bastante más bajo de lo que anteriormente se suponía. En segundo lugar, las variaciones producidas en el recambio gaseoso, por lo que podemos considerar como un intenso esfuerzo mental, parecen ser realmente mínimas. Dicho de otra manera, encontramos disminución del consumo de oxígeno del cerebro cuando, por las causas que sean, disminuimos la actividad fisiológica total del mismo, y es posible también obtener un aumento del consumo de oxígeno del cerebro por la administración de drogas convulsivantes, por ejemplo. En cambio, no parece posible demostrar que un individuo normal, en el pleno disfrute de sus actividades mentales, experimente una elevación significativa del consumo de oxígeno cuando se le obliga a realizar un esfuerzo mental considerado de gran intensidad.

Hay un motivo de gran importancia práctica, y al que ya antes hemos hecho referencia, que dificulta extraordinariamente todo intento de determinación del metabolismo durante la actividad mental, mediante la determinación del metabolismo basal en sujetos en reposo físico que realizan una actividad intelectual intensa. Este motivo depende de que la actividad psíquica intensa va habitualmente asociada de un modo inevitable a un aumento de la actividad corporal, por lo cual las posibles elevaciones observadas en el recambio respiratorio total del organismo, en estas circunstancias, son en rea-

lidad atribuibles a este aumento concomitante de la actividad física.

Por cuanto queda dicho, es fácil comprender la dificultad de enjuiciar los resultados existentes en la literatura. El problema que nos ocupa ha sido tratado con gran extensión, y agotamiento de la literatura hasta aquel momento, por GRAFE en su artículo sobre el metabolismo durante los procesos psíquicos en el tratado de "Fisiología Normal y Patología", de BETHE y BERGMANN (Berlín, 1928). Ya antes que GRAFE había demostrado SPECK (1892) la inconsistencia de los datos de la literatura primitiva. En 1894 encontraron RUBNER y CRAMER que no era posible demostrar en sus experiencias una elevación en el metabolismo basal del hombre directamente atribuible a la actividad mental.

Uno de los primeros estudios importantes acerca de la relación entre la actividad mental y el metabolismo total del organismo humano fué publicado por BENEDICT y CARPENTER en 1909. Las experiencias de estos autores fueron realizadas en 22 estudiantes universitarios sometidos a un examen escrito de tres horas de duración, que se practicaba en el interior de una cámara calorimétrica, determinando el consumo de oxígeno, la eliminación de carbónico y vapor de agua y la producción de calor. Las experiencias comparativas realizadas sobre los mismos sujetos en estado de reposo mental se llevaron a cabo bastante más tarde, a causa de los deberes universitarios de los sujetos. Por este motivo fueron criticados dichos resultados diciendo que las experiencias no habían tenido en cuenta las posibles variaciones estacionales del metabolismo, aunque esta crítica no tiene realmente demasiado valor. La mayor dificultad para valorar los resultados de BENEDICT y CARPENTER está, según afirma el mismo BENEDICT posteriormente, en que las determinaciones practicadas en estos sujetos, tanto en reposo como durante la actividad mental, están por término medio un 46 por 100 por encima de los valores que realmente les corresponden, según las tablas de predicción modernas.

Las diferencias espontáneas del recambio gaseoso de estos individuos son más que suficientes para oscurecer los resultados de BENEDICT y CARPENTER. Estos autores resumen sus observaciones diciendo que la variación de la eliminación de carbónico y la producción de calor en sus sujetos es tan pequeña que no parece lógico deducir de ella la existencia de una influencia positiva o negativa de la actividad mental sobre el metabolismo general. Esta misma conclusión es formulada por los autores, de manera más categórica y precisa, cuando afirman que "el resultado de sus experiencias no indica que el esfuerzo mental tenga influencia positiva alguna sobre la actividad metabólica medida por el consumo de oxígeno". En la más reciente publicación de BENEDICT y BENEDICT sobre este problema (1933), lamentan los autores americanos que la referencia que hace GRAFE de la publicación de BENEDICT y CARPENTER se aplique a la conclusión primeramente expuesta y no a la segunda, más precisa que aquella y que refleja exactamente los resultados de las experiencias.

Más resultados negativos en cuanto al efecto del esfuerzo mental sobre el recambio gaseoso general del organismo humano fueron publicados en 1913 por DODGE, en América, y en 1914 por AMAR, en Francia.

En el año 1914 apareció una publicación de los autores daneses BECKER y OLSEN, en la que se des-

cribía un efecto positivo de la actividad mental sobre la intensidad del recambio respiratorio del organismo humano, medida por la eliminación de carbónico. El trabajo de BECKER y OLSEN tuvo notable difusión e incluso se consideró, erróneamente, patrocinado por nuestro maestro, el eminente fisiólogo danés AUGUSTO KROGH. Por esta razón, según BENEDICT, el trabajo no fué criticado como merecía, y sólo más tarde, cuando los autores americanos pudieron conocer la opinión de KROGH acerca de dichos resultados, fué posible hacer una crítica extensa de los mismos. La principal objeción contra los resultados de BECKER y OLSEN deriva del hecho de haber realizado estos autores las determinaciones del metabolismo midiendo la eliminación de carbónico. Los resultados de los autores daneses no parecen sostenibles en el momento actual, y es seguro que sus datos dependen de los errores introducidos en la técnica experimental.

Con una técnica mejor que la empleada por BECKER y OLSEN, realizaron un estudio semejante, en 1922, los investigadores alemanes KESTNER y KNIPPING, que expresan sus resultados en términos de consumo de oxígeno, encontrando un aumento que varía entre un 3 y un 23 por 100 del valor de reposo, durante la ejecución de un trabajo mental que consistía en el estudio de un libro difícil. Los autores alemanes concluyeron que esta variación no tenía significación alguna, a pesar de su evidente magnitud, atribuyéndola a la actividad física concomitante.

La lista de publicaciones relacionadas con el problema que nos ocupa podría hacerse sumamente larga, y la crítica de todas y cada una de las fuentes de error introducidas en las distintas investigaciones sería en exceso extensa y nada útil para nuestros fines. A quien se interese especialmente por este problema recomendamos la lectura del importante libro de BENEDICT y BENEDICT sobre las relaciones entre el esfuerzo mental y la actividad metabólica total. De esta obra hemos tomado los datos principales que resumen la actual situación del problema.

De particular interés es la crítica que hacen los BENEDICT de la abundante literatura sobre esta cuestión. Entre los trabajos más importantes destaca el de ILZHOEFER, uno de los realizados con técnica más perfecta y en el que el esfuerzo mental más intenso no produjo una elevación en el metabolismo basal superior al 3 por 100.

También son mencionados en la obra de referencia los trabajos de la escuela rusa, singularmente los de CHLOPIN y otros investigadores (MISLOWSLASKI, MOLTSCHANOVA, etc.). Estos autores, que han publicado un extenso número de trabajos sobre el particular, parecen haber encontrado variaciones importantes del consumo de oxígeno durante la actividad mental. Dichos resultados son, sin embargo, criticados agudamente por otro investigador ruso, ROSENBLUM, cuyos resultados aparecen publicados en alemán (1932). Las observaciones de ROSENBLUM están en desacuerdo con las de los demás fisiólogos rusos, pero parecen ser las únicas de todas ellas realizadas en condiciones técnicas exactas. Los resultados de este autor coinciden con el criterio generalmente admitido; es decir, que el esfuerzo mental por sí mismo no tiene una acción directa sobre el metabolismo basal.

Las experiencias de BENEDICT y BENEDICT (1936) se realizaron sobre un grupo de sujetos especialmente seleccionados, compuesto por seis hombres

y una mujer, todos los cuales mostraban valores de metabolismo basal muy aproximados a los valores normales correspondientes y de una gran uniformidad en los diferentes días de observación. Una de las dificultades en este tipo de investigación consiste en la selección de un trabajo mental adecuado. Es evidente, como afirman los autores, que la redacción de un examen de historia no puede compararse con el esfuerzo necesario para resolver un problema de matemáticas superiores.

Los sujetos empleados en las experiencias de BENEDICT y BENEDICT no sólo fueron sometidos a la determinación del consumo de oxígeno y la eliminación del carbónico, sino que se midió exactamente en ellos la frecuencia del pulso y de la respiración y la temperatura de la piel. El esfuerzo mental necesario, por ejemplo, para realizar de memoria una multiplicación de dos números de dos cifras basta para producir un ligero aumento de la frecuencia del pulso y una alteración casi imperceptible del ritmo respiratorio. La medida de la temperatura cutánea y de la perspiración insensible parece indicar que no existe alteración del riego sanguíneo de la piel en las condiciones de la experiencia.

Si se toma el consumo de oxígeno como expresión de la producción energética de estos individuos, se encuentra que la alteración producida por el esfuerzo mental difícilmente alcanza a más de un 3 a un 4 por 100 del consumo de oxígeno total. Este pequeño aumento es considerado por BENEDICT y BENEDICT como la consecuencia del aumento de la actividad muscular, motivado por la mayor velocidad del ritmo cardíaco y la ligera elevación de la frecuencia respiratoria. La conclusión de los autores americanos es, pues, en resumen, que el esfuerzo mental *per se* no ejerce ninguna influencia sobre el metabolismo energético del organismo en conjunto. El esfuerzo mental propiamente dicho, por consiguiente, no se traduce por una elevación mensurable del consumo de oxígeno del organismo humano. A este respecto recuerda BENEDICT las observaciones de DURIG, según las cuales la masa total de las células cerebrales, que suponemos deben participar directamente en la actividad mental, no pesaría más de unos 7 g. Es difícil admitir, por otra parte, que un aumento del metabolismo de estas células, por grande que sea, pueda influir de manera apreciable sobre la cifra del metabolismo basal. Los estudios mejor fundados que poseemos en la actualidad indican que en el nervio se produce un indudable aumento del metabolismo cuando aumenta su actividad fisiológica, o mejor dicho, cuando se le somete a estímulos más intensos. Lo que ocurre en las fibras nerviosas puede no ocurrir en las neuronas, y en todo caso no se ha demostrado que un aumento de la actividad de éstas vaya asociado a un aumento mensurable del consumo de oxígeno y tampoco que la realización de un esfuerzo mental implique necesariamente un aumento del consumo de oxígeno de las neuronas corticales. Pero aun cuando así fuera, siempre tendríamos que la masa celular afectada es tan pequeña, en comparación con el volumen cerebral total y el del organismo entero, que nada puede extrañarnos la imposibilidad de demostrar un incremento del metabolismo basal durante la actividad intelectual más intensa.

La actividad mental, por consiguiente, no parece capaz de producir por sí misma un aumento mensurable del consumo de oxígeno del organismo humano. Los cambios que han sido comunicados se

deben, sin duda, a errores técnicos, o a no haber separado debidamente los efectos de las alteraciones somáticas que pueden acompañar a la actividad mental y que en diversos lugares hemos señalado.

En relación con lo que acabamos de decir, nos parecen de gran interés las recientes investigaciones de COREY acerca del metabolismo en pilotos de aviación que realizan diversas maniobras en aviones en vuelo o en dispositivos de entrenamiento. En estos pilotos se ha observado un aumento considerable del consumo de oxígeno, que no se puede explicar por el esfuerzo muscular que realizan, ni tampoco por el esfuerzo intelectual, mínimo para los aviadores experimentados que figuraban entre los sujetos, ya que se trataba de maniobras sumamente sencillas. Sin duda, esta elevación del metabolismo se explica, como pretende COREY, por el aumento de la tensión muscular consecutivo al estado emocional de los sujetos. Tal estado emocional es evidentemente capaz de producir un aumento del consumo de oxígeno; pero dicho aumento, en ningún caso, puede atribuirse a una elevación del metabolismo cerebral.

LITERATURA

- ALEXANDER, F. G.—*Bioch. Zeits.*, 44, 127, 1912.
ALEXANDER, F. G. und CSERNA, S.—*Bioch. Zeits.*, 83, 100, 1913.
ALEXANDER, F. G. und RÉVESZ, G.—*Bioch. Zeits.*, 44, 95, 1912.
AMAR, J.—*Le moteur humain*, Paris, 1914.
AEMUSSEN, E., CHRISTENSEN, E. H. and NIELSEN, M.—*Skand. Arch. Physiol.*, 82, 212, 1939.
ASTRUP, P., STEENSHOLT, G. and WAMBERG, K.—*Acta. Physiol. Scand.*, 13, 155, 1947.
BECKER, F. C. and OLSEN, O.—*Skand. Arch. f. Physiol.*, 31, 81, 1914.
BENEDICT, F. G. and CARPENTER, T. M.—U. S. Dept. Agricult. Office. Exp. St. Bull., 208, 1909.
BENEDICT, F. G. and BENEDICT, C. G.—*Mental effort in relation to gaseous exchange Heart rate and mechanics of Respiration*, Carnegie Institution, Washington, 1933.
BRADLEY, S. E. and HELPERIN, M. E.—*Federation. Proc.*, 6, 80, 1947.
BRADLEY, S. E. and HELPERIN, M. H.—*J. Clin. Invest.*, 27, 635, 1948.
BRODY, S.—*Bioenergetics and Growth*, New-York, 1945.
BROMAN, T. and JACOBSON, D.—*Acta. Physiol. Scand.*, 2, 324, 1941.
COREY, E. L.—*J. Applied Physiol.*, 1, 35, 1948.
CHOROBSKI, J. and PENFIELD, W.—*Arch. Neurol. Psychiat.* (Chicago), 28, 1, 237, 1932.
CHUTE, A. L. and SMYTH, D. H.—*Quart. J. exp. Physiol.*, 29, 379, 1939.
DODGE, R.—*Psychol. Review.*, 20, 1, 1913.
DUMKE, P. R. and SCHMIDT, C. F.—*Amer. J. Physiol.*, 138, 421, 1943.
EISENBERG, E., GORDAN, G. C. and ELLIOTT, H. W.—*Science*, 109, 337, 1949.
ELLIOT, K. A. C. and HENDERSON, N.—*J. Neurophysiol.*, 11, 473, 1948.
GAYDA, T.—*Arch. di Fisiol.*, 12, 215, 1913-14.
GEIGER, A. and MAGNES, J.—*Amer. J. Physiol.*, 149, 517, 1947.
GIBBS, F. A., GIBBS, E. L. and LENNOX, W. G.—*Brain*, 58, 44, 1935.
GIBBS, F. A., GIBBS, E. L. and LENNOX, W. G.—*Amer. J. Physiol.*, 111, 557, 1935.
GIBBS, E. L., LENNOX, W. G. and GIBBS, F. A.—*Amer. J. Psychiat.*, 102, 184, 1945.
GOODALE, W. T., LUBIN, M., BANFIELD, W. G. and HACKEL, D. B.—*Science*, 109, 117, 1949.
GRAFE, E., REINWEIN, H. und SINGER, V.—*Bioch. Zeits.*, 163, 102, 1923.
GRAFE, E.—*Der Stoffwechsel bei psychischer Vorgaengen. Handbuch d. normalen u. pathologischen Physiologie*, 5, 199, 1928.
GRANDE, F.—*Rev. Clin. Esp.*, 32, 268, 1949.
GUAZMAN BARRÓN, E. S.—*Adv. Enzymol.*, 3, 149, 1943.
HANDLEY, C. A., SWEENEY, H. M., SCHERMAN, Q. and SEVERANCE, R.—*Amer. J. Physiol.*, 140, 190, 1943.
HILL, L. and NABARRO, D. N.—*J. Physiol.*, 18, 218, 1896.
HIMWICH, H. E. and NAHUM, L. H.—*Amer. J. Physiol.*, 101, 446, 1932.
HIMWICH, W. A., HOMBURGER, E., MARESCA, R. and HIMWICH, H. E.—*Amer. J. Psychiat.*, 103, 683, 1947.
HOU, C. L.—*J. Oriental Med.*, 5, 20, 1926 (citado por SCHMIDT y cols., 1945).
ILZHOEFER, H.—*Arch. Hyg. Berl.*, 94, 317, 1924.
JENSEN, P.—*Pflueg. Arch. ges. Physiol.*, 103, 171, 1504.
KESTNER, O.—*Pflueg. Arch. ges. Physiol.*, 234, 290, 1934.
KESTNER, O.—*J. Physiol.*, 87, 390, 1936.
KESTNER, O. und KNIPPING, H. W.—*Klin. Wschr.*, 27, 1, 353, 1922.
KETTY, S. S. and SCHMIDT, C. F.—*Amer. J. Physiol.*, 143, 53, 1945.
KETTY, S. S. and SCHMIDT, C. F.—*J. Clin. Invest.*, 27, 476, 1948.
KETTY, S. S. and SCHMIDT, C. F.—*J. Clin. Invest.*, 27, 484, 1948.
KLEIBER, M.—*Physiol. Rev.*, 27, 511, 1947.
KREBS, H. A.—*Biochim. et Biophys. Acta*, 4, 249, 1950.
LAPICQUE, L.—*Physiologie Generale du Systeme nerveux. Nouveau Traite de Psychologie*, Paris, 1936.
LENNOX, W. G.—*Arch. Neurol. Psychiat.* (Chicago), 36, 375, 1936.
LENNOX, W. G. and LEONHARDT, E.—*Arch. Neurol. Psychiat.* (Chicago), 26, 725, 1931.
LENNOX, W. G., GIBBS, F. A. and GIBBS, E. L.—*Proc. Assoc. Research nervous and Mental Diseases*, 18, 277, 1937.
LUNDGAARD, E.—*Acta. Physiol. Scand.*, 4, 330, 1942.
MANOUVRIER, L.—*Poids de l'Encephale. En Poirier et Charpy. Traité d'Anatomie Humaine*, 3, Paris, 1921.
MYERS, J. D.—*J. Clin. Invest.*, 26, 1, 130, 1947.
MYERS, J. D. and HICKAM, J. B.—*J. Clin. Invest.*, 27, 620, 1948.
MYERSON, A., HALLORAN, R. D. and HIRSCH, H. L.—*Arch. Neurol. Psychiat.* (Chicago), 17, 807, 1927.
NIMS, L. F., GIBBS, E. L. and LENNOX, W. G.—*J. Biol. Chem.*, 145, 189, 1942.
PEISS, C. N. and FIELD, J.—*J. Biol. Chem.*, 175, 49, 1948.
QUASTEL, J. H.—*Physiol. Rev.*, 19, 135, 1939.
ROSENBLUM, D. E.—*Arbeitsphysiologie*, 6, 214, 1932.
ROSSEN, R., KABAT, H. and ANDERSON, J. P.—*Resch. Neurol. Psychiat.* (Chicago), 50, 510, 1943.
RUBNER, M. und CRAMER, O.—*Arch. Hyg. Berl.*, 20, 345, 1894.
SCHMIDT, C. F.—*Amer. J. Physiol.*, 84, 223, 1928.
SCHMIDT, C. F. and HENDRIX, J. P.—*Proc. Assoc. Research Nervous and Mental Diseases*, 18, 229, 1937.
SCHMIDT, C. F., KETTY, S. S. and PENNES, H. H.—*Amer. J. Physiol.*, 143, 33, 1945.
SCHNEIDER, M. und SCHNEIDER, D.—*Arch. exp. Path. Pharmacol.*, 175, 606, 1934.
SIMPSON, H. N. and DERBYSHIRE, A. J.—*Amer. J. Physiol.*, 109, 99, 1934.
SOKOLOFF, L., WECHSLER, R. L., BALLS, K., MANGOLD, R. and KETTY, S. S.—*Amer. J. Med. Sci.*, 219, 265, 19 0.
SPECK, C.—*Arch. exp. Path. Pharmacol.*, 15, 81, 1881.
TERROINE, E. et ROCHE, J.—*C. R. Acad. Sci. Paris*, 180, 225, 1925.
VON TAVEL, F.—*Helv. Physiol. Pharmacol. Acta. Sup.*, 1, 1943.
WINTERSTEIN, H.—*Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie*, 9, 246 (Berlin, 1932).
YAMAKITA, M.—*Tohoku. J. exp. Med.*, 3, 414, 496, 538 y 556, 1922.