

Pharmacodynamie de la circulation cérébrale*

Par D. BOVET, A. CARPI et M. VIRNO**

«L'âme et le corps s'endorment ensemble. A mesure que le mouvement du sang se calme, un doux sentiment de paix et de tranquillité se répand dans toute la machine; l'âme se sent mollement s'appesantir avec les paupières et s'affaisser avec les fibres du cerveau; elle devient ainsi peu à peu comme paralytique, avec tous les muscles du corps.»

«La circulation se fait-elle avec trop de vitesse? L'âme ne peut dormir. L'âme est-elle trop agitée, le sang ne peut se calmer; il galope dans les veines avec un bruit qu'on entend: telles sont les deux causes réciproques de l'insomnie.»

JULIEN OFFRAY DE LA METTRIE
L'Homme machine (1748)

Introduction

Le caractère très général de la réactivité cardiovasculaire considérée dans son ensemble, ne doit pas, quelle que soit l'importance qu'elle revêt, faire négliger l'aspect plus particulier que pose à la physiologie, à la pharmacologie et à la pathologie, l'existence des réactions spécifiques, et parfois opposées des différents viscères aux mêmes agents.

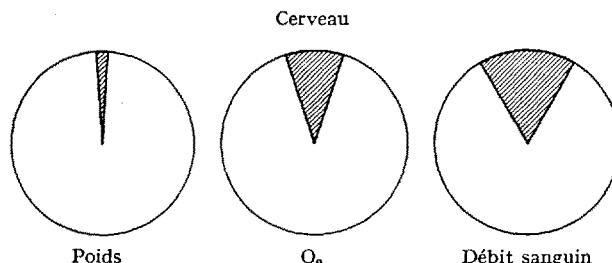


Fig. 1. Valeurs relatives, par rapport à l'organisme entier, du poids, de la consommation d'oxygène et du débit sanguin cérébral

En ce qui concerne la vascularisation du système nerveux central, il suffit pour en illustrer l'importance, de rappeler que le cerveau humain, qui ne représente que le 2% en poids du corps entier, consomme plus de 10% de l'oxygène utilisé par l'organisme, et qu'il reçoit à lui seul le 17% du débit cardiaque total¹ (Fig. 1⁵).

De nombreux facteurs concourent au caractère particulier de la circulation cérébrale, parmi lesquels il convient de mentionner la structure des vaisseaux, la nature terminale d'une distribution artérielle dépourvue de circulation collatérale efficace, la différenciation

et la localisation spatiale des mécanismes nerveux centraux.

Les caractéristiques de la circulation cérébrale ont longtemps été considérées comme résultant des conditions hydrostatiques liées à la rigidité de la boîte crânienne (hypothèse de MONROE²) ou de la pauvreté relative d'une innervation vasomotrice propre dans un territoire dont l'irrigation sanguine apparaissait dès lors en majeure partie déterminée par les variations de la pression artérielle générale.

Les physiologistes ont de bonne heure souligné le fait que la circulation cérébrale échappait en grande partie aux réactions de vasoconstriction et de vasodilatation réflexes qui, intervenant dans des territoires circulatoires étendus, assurent une homéostasie globale³.

Le fait que cette passivité du territoire vasculaire par rapport aux variations de la pression artérielle générale ne rendait pas compte de l'ensemble des phénomènes observés, ressort clairement des observations qui montrent, tant chez l'animal^{4,5}, que chez l'homme⁵, l'importance des mécanismes de compensation susceptibles d'assurer une constance relative du débit cérébral au cours d'hypotensions artérielles même marquées.

Selon l'heureuse formule de BOUCKAERT et JOURDAN⁶, la circulation cérébrale représente «une de ces circulations privilégiées qui bénéficient de la régulation de la pression artérielle, sans prendre part à cette régulation.»

Il n'en faut pas moins signaler d'emblée le fait qu'une partie tout au moins des données invoquées en faveur de la conception qui tient les réactions vasculaires pour essentiellement passives, ne nous apparaissent au-

² J. F. FULTON, *A Textbook of Physiology*, 17th Ed. (W. B. SAUNDERS Co., Philadelphia 1955), p. 796.

³ C. HEYMANS et E. NEIL, *Reflexogenic Areas of the Cardiovascular System* (J. & A. Churchill L.T.D., London 1958).

⁴ H. S. FORBES et H. G. WOLFF, Arch. Neurol. Psych. 19, 1057 (1928). — H. S. FORBES, G. I. NASON et R. C. WORTMAN, Arch. Neurol. Psych. 37, 334 (1937). — M. FOG, J. Neurol. Psych. 1, 187 (1938).

⁵ J. H. HAFKENSCHIEL, C. W. CRUMPTON et J. H. MOYER, J. Pharmacol. exp. Therap. 98, 144 (1950). — J. KLEINERMAN, S. M. SANCTETTA, R. B. LYNN, R. STAHL et D. B. HACKEL, J. lab. clin. Med. 40, 819 (1952). — J. H. MOYER, G. MORRIS et H. SNYDER, Circulation 10, 265 (1954). — J. F. FAZEKAS, J. KLEH et A. E. PARRIS, Amer. J. Med. Sci. 229, 41 (1955).

⁶ J. J. BOUCKAERT et F. JOURDAN, J. Physiologie (Paris) 41, 69A (1949).

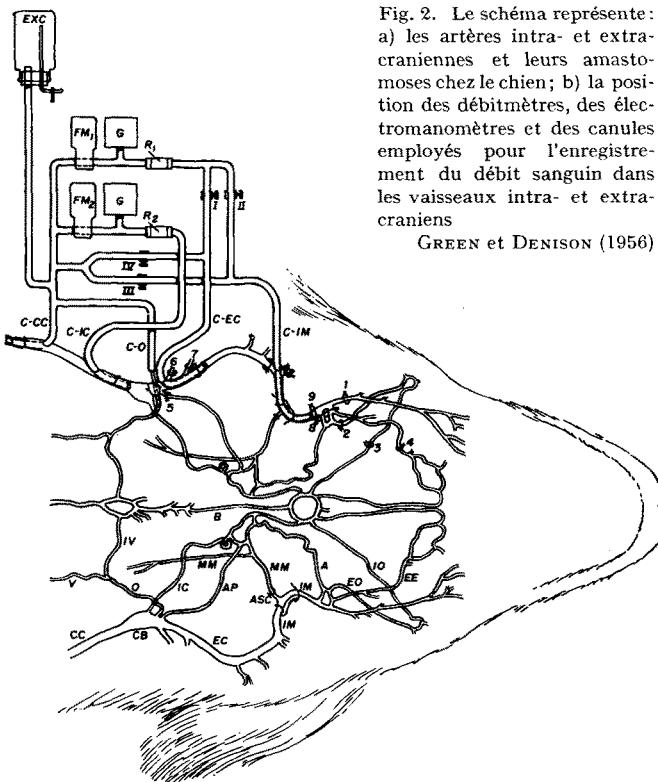


Fig. 2. Le schéma représente:
a) les artères intra- et extra-
crâniennes et leurs anasto-
moses chez le chien; b) la posi-
tion des débitmètres, des élec-
tromanomètres et des canules
employés pour l'enregistre-
ment du débit sanguin dans
les vaisseaux intra- et extra-
crâniens

GREEN et DENISON (1956)

Techniques

Les acquisitions réalisées dans le domaine de la circulation cérébrale au cours des dernières décades sont liées aux progrès des techniques d'investigations.

Les méthodes d'études sont nombreuses et basées sur des principes très différents^{6,8}.

¹⁰ Les méthodes basées sur la *détermination du débit artériel* chez l'animal normal, dans l'artère carotide interne, représentant à première vue la technique de choix dans l'étude de la circulation cérébrale; elles se heurtent en pratique au double écueil que constituent la séparation des circulations intra- et extra-crâniennes, et les dispositifs de mesure du flux⁹ (Fig. 2).

En raison de ses dispositions anatomiques propres, le singe présente par rapport au chat et au chien, des avantages incontestables¹⁰. Les méthodes de perfusion de la tête isolée^{6,11} se montrent en général peu sensibles en raison de la sévérité du choc traumatique qu'elles provoquent, et leur intérêt est plus particulièrement limité aux recherches d'ordre biochimique¹².

²⁰ Parmi les méthodes reposant sur l'étude des *échanges des gaz inertes* (application du principe de

London 1956), p. 176. — L. SOKOLOFF, Pharmacol. Rev. 11, 1 (1959). — Une bibliographie très complète a été publiée pour la période 1938-1948 par: R. KENK et M. L. NALL, Physiol. Rev. 32 (Suppl. 1) 1 (1952), et pour les années 1938-1952 par: M. L. NALL et F. C. FERGUSON, Physiol. Rev. 36 (Suppl. 2), 1 (1956).

⁸ D. E. GREGG et R. E. SHIPLEY, Fed. Proc. 3, 144 (1944). — C. F. SCHMIDT, *The Cerebral Circulation in Health and Disease* (C. C. Thomas, Springfield 1950). — S. S. KETY in V. R. POTTER, *Methods in Medical Research*, Vol. I (The Year Book Publishers, Chicago 1948), p. 204. — L. SOKOLOFF, in *New Research Techniques of Neuroanatomy* (C. C. Thomas, Springfield 1957), p. 51.

⁹ J. J. BOUCKAERT et C. HEYMANS, J. Physiol. 84, 367 (1935). — O. V. BATSON, Fed. Proc. 3, 139 (1944). — H. D. GREEN et A. B. DENISON, Circulation Res. 4, 565 (1956).

¹⁰ P. R. DUMKE et C. F. SCHMIDT, Amer. J. Physiol. 138, 421 (1943). — C. F. SCHMIDT, Fed. Proc. 3, 131 (1944). — C. F. SCHMIDT, S. S. KETY et H. H. PENNES, Amer. J. Physiol. 143, 33 (1945).

¹¹ L. BINET et M. BURSTEIN, C. R. Soc. Biol. 147, 220 (1953). — G. BENETATO, U. VASILESCU, V. MIULESCU, L. GROSU, E. STEFANESCU et E. BUBUTANU, J. Physiologie (Paris) 50, 889 (1958).

¹² A. GEIGER, Physiol. Rev. 38, 1 (1958).

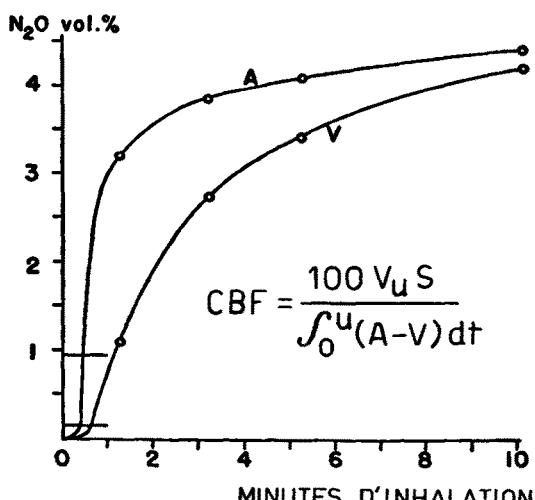
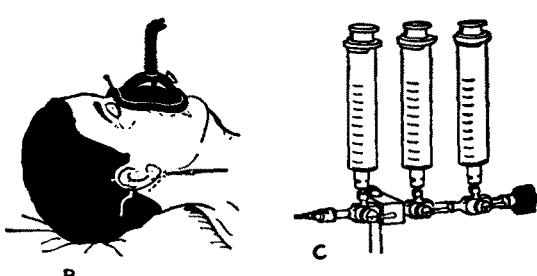
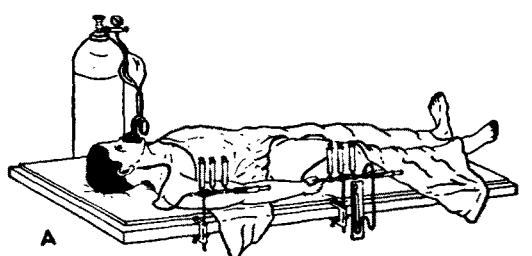


Fig. 3. Dispositif opératoire et principe de la méthode de détermination du débit sanguin cérébral chez l'homme, selon KETY et SCHMIDT
D'après KETY (1948)

FICK), la technique utilisant le protoxyde d'azote (N_2O) introduite par KETY et SCHMIDT¹³ représente aujourd'hui le procédé de choix en clinique humaines.

Les données concernant les différences artéioveineuses (art. brachiale et veine jugulaire interne) de la teneur du sang en un gaz inerte (N_2O), au cours d'une série de prises répétées pendant 10 min, permettent d'établir la vitesse de diffusion de ce gaz dans le tissus du cerveau, à laquelle le débit hématique du cerveau se trouve reliée par une relation simple, qui dérive du principe de Fick (Fig. 3¹⁴).

La méthode de KETY et SCHMIDT a été également appliquée au chien¹⁵.

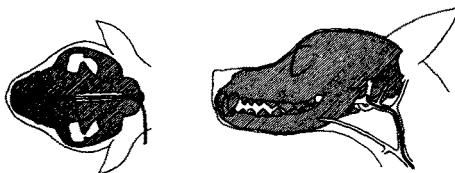


Fig. 4. Technique d'insertion d'une canule dans le sinus sagittal en vue de l'enregistrement du débit veineux cérébral chez le chat (à gauche) et technique d'introduction d'un cathéter dans la veine cérébrale supérieure en vue de l'enregistrement de la pression veineuse cérébrale chez le chien (à droite)

Le Krypton K^{79} – un gaz radioactif γ -émetteur – a été proposé pour remplacer le N_2O^{16} .

D'autres procédés reposant sur l'étude de la dilution d'indicateurs constitués par des agents non diffusibles (bleu EVANS¹⁷; Thorium B¹⁸), ont également été décrites.

Les mesures des différences artéioveineuses de l' O_2 et du CO_2 ont été réalisées au niveau de la veine jugulaire interne chez l'homme; bien que critiquables du fait qu'elles ne tiennent pas compte des variations qui peuvent intervenir dans le métabolisme tissulaire, elles sont susceptibles d'apporter des informations valables dans certains cas bien déterminés¹⁹.

²⁰ Les techniques d'enregistrement du *débit* et de la *pression veineuse* appliquées à l'étude de la circulation cérébrale, ne permettent pas, sous la forme sous laquelle elles sont actuellement utilisées, l'obtention de valeurs absolues de la quantité du sang qui traverse la boîte crânienne, mais fournissent de précieuses indications sur les modifications des résistances surveillant entre les artères et les sinus veineux, lorsqu'elles

sont réalisées parallèlement à l'enregistrement de la pression artérielle générale.

La mesure du débit du sang veineux s'écoulant librement à travers un cathéter introduit dans le sinus sagittal du chat a été récemment utilisée en particulier par INGVAR et SÖDERBERG²⁰, INGVAR²¹, FRANK et al.²² et DAWEK²³ et DAWEK²⁴ et DAWEK²⁵.

L'enregistrement de la pression veineuse intracérébrale – les premières études remontent à CRAMER en 1873²⁴ –, a fait dans notre Laboratoire l'objet d'études de CARPI, GATTI et VIRNO^{25, 26} (Fig. 4).

La technique que nous avons en particulier développée sur le chien, et dans laquelle la pression veineuse intracérébrale est enregistrée au moyen d'un cathéter introduit en direction périphérique à travers la veine jugulaire externe dans la veine cérébrale, présente l'avantage d'éviter l'ouverture de la boîte crânienne et de ne nécessiter qu'un traumatisme opératoire minime. D'une manière générale la pression veineuse apparaissant notablement plus élevée à l'intérieur de la cavité que dans les tissus extracrâniens, les méthodes d'enregistrement du flux et de la pression veineuse intracrânienne échappent en grande partie aux critiques que les considérations anatomiques permettent de faire aux mesures réalisées sur les variations du débit artériel.

Dans nos expériences, les modifications de la pression veineuse jugulaire se sont révélées parallèles aux variations du débit²⁶ et parallèles également aux variations de la pression enregistrée au moyen d'une sonde introduite dans le confluent des sinus longitudinaux et transversaux après trépanation au niveau de la protubérance occipitale²⁷.

²⁰ On mentionnera principalement pour l'intérêt historique qu'elles présentent, les *techniques pléthysmographiques*

²⁰ D. H. INGVAR et U. SÖDERBERG, E. E. G. Clin. Neurophysiol. 8, 403 (1956).

²¹ D. H. INGVAR, in *Reticular Formation of the Brain*. International Symposium spons. by Henry Ford-Hospital, Detroit (Little, Brown & Co., Boston 1958), p. 381.

²² E. D. FRANK, H. A. FRANK, S. JACOB, A. E. WEIZEL, H. KORMAN et J. FINE, Amer. J. Physiol. 186, 74 (1956).

²³ H. DAWEK, F. HAHN et A. OBERDORF, Arch. exp. Path. Pharmacol. 235, 247 (1959).

²⁴ P. CRAMER, Inaug. Dissert. Dorpat. 1873, cit. par K. HURTELL, in A. BETHE et G. BERGMANN, *Handb. norm. path. Physiologie*, vol. 10, 1 (1927). – W. M. BAYLISS et L. HILL, J. Physiol. 18, 334 (1895). – A. SPINA, Wien. Klin. Wschr. 1897, 1017. – F. PICK, Arch. exp. Path. Pharmak. 42, 399 (1899). – D. GERHARDT, Arch. exp. Path. Pharmak. 44, 161 (1900). – C. COLOMBI et U. SACCHI, Arch. Ist. Bioch. Ital. 6, 13 (1934). – A. CANNAVÀ et S. MUSMECI, Arch. farmacol. sperim. 69, 73 (1940).

²⁵ D. BOVET, G. L. GATTI et M. VIRNO, Helv. physiol. Acta 13, C 6 (1955). – M. VIRNO, S. B. GERTNER et D. BOVET, J. Pharmacol. exp. Therap. 118, 63 (1956). – D. BOVET, M. VIRNO, G. L. GATTI et A. CARPI, Arch. int. Pharmacodyn. 110, 380 (1957). – A. CARPI et M. VIRNO, Rend. Ist. Super. Sanità 21, 1021 (1958). – A. CARPI, Rend. Ist. Super. Sanità 21, 1032 (1958). – M. VIRNO, Rend. Ist. Super. Sanità 22, 679 (1959). – M. VIRNO et A. CARPI, Rend. Ist. Super. Sanità, 22, 696 (1959).

²⁶ A. CARPI et M. VIRNO, Brit. J. Pharmacol. 12, 232 (1957).

²⁷ A. CARPI et M. VIRNO, en cours de publication.

graphiques d'enregistrement du volume et des pulsations du cerveau chez l'animal²⁸ et sur des malades présentant une brèche de la voûte crânienne²⁹ (Fig. 5).

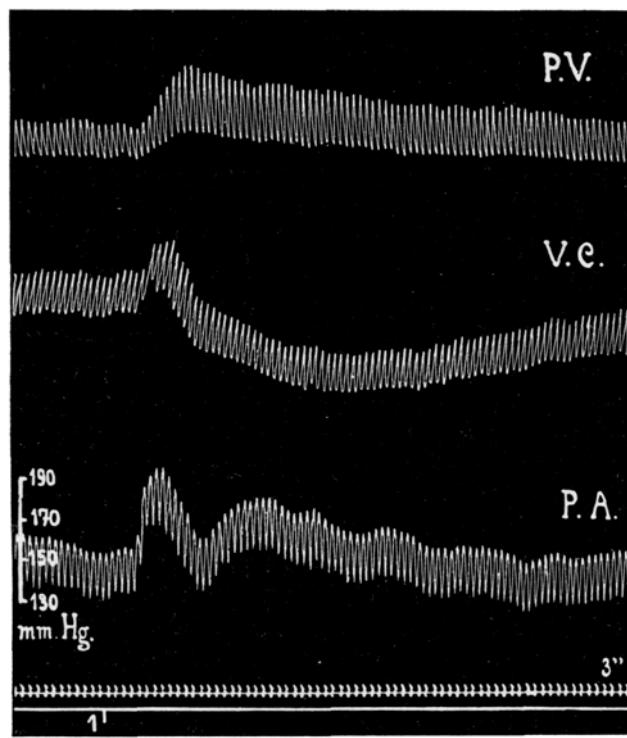


Fig. 5. Action de l'adrénaline (0,005 mg/kg i.v.) sur le volume cérébral du chien chloralosé à sinus carotidien énervé.

V. C. Volume cérébral; P. V. pression veineuse axillaire;

P. A. pression artérielle fémorale

BOUCKAERT et JOURDAN (1936)

Dans certains cas particuliers les variations de la *pression liquorale* ou *intracisternale* peuvent être interprétées en fonction des modifications de la circulation cérébrale.

Une méthode reposant sur l'enregistrement de la pression liquorale combinée à l'occlusion temporaire des veines a été proposée en clinique³⁰.

³⁰ Un dernier groupe de techniques importantes sont celles qui sont susceptibles de renseigner sur les circulations cérébrales locales.

L'*observation directe des vaisseaux* superficiels en particulier à travers un hublot transparent³¹, la numération des capillaires sur des sections histologiques et l'examen des vaisseaux rétiniens ont été largement employés³².

Les *méthodes thermoélectriques*, sous leurs diverses formes: thermocouples, simples, ou associées à des sys-

²⁸ C. ROY et C. S. SHERRINGTON, J. Physiol. 11, 85 (1890).

²⁹ A. MOSSO, *Sulla circolazione del sangue nel cervello dell'uomo* (Roma 1879).

³⁰ E. B. FERRIS, JR., Arch. Neurol. Psych. 46, 377 (1941). — Cf. L. SOKOLOFF, Pharmacol. Rev. 11, 1 (1959).

³¹ H. S. FORBES, Arch. Neurol. Psych. 19, 751 (1928). — H. S. FORBES et H. G. WOLFF, Arch. Neurol. Psych. 19, 1057 (1928). — M. VILLARET, L. JUSTIN-BESANÇON, S. DE SÈZE et R. CACHERA, Revue Neurol. 65, 1174 (1936).

³² P. BAILLIART, F. JOURDAN et J. HEYRAUD, Presse Méd. 60, 805 (1952); C. R. Soc. Biol. 150, 1551 (1956).

tèmes de chauffage, ont été utilisées pour la mesure du débit sanguin³³, ou encore en vue de l'étude des variations de vascularisation aux environs immédiat d'un couple inséré directement au contact du tissus cérébral³⁴.

Les modifications récemment proposées concernent l'association d'un enregistrement continu du thermocouple avec un dispositif de chauffage discontinu³⁵, ou la substitution des couples thermo-électriques par des thermistors³⁶.

Des informations complémentaires sur les circulations locales peuvent également être fournies par l'étude des variations du pH tissulaire³⁷ les déterminations extemporanées de l' O_2 tissulaire par voie polarographique³⁸, ou la détermination des potentiels lents dont l'existence peut être reconnue au moyen d'électrodes situées respectivement à l'intérieur d'un vaisseau et à la superficie du cortex³⁹.

Les *investigations radiologiques* sous leur forme la plus simple ne fournissent le plus souvent que des résultats d'une interprétation délicate en ce qui concerne l'action d'agents pharmacologiques; il semble cependant que l'étude de la progression, au moyen de sériographies de liquide opacifiant directement introduit dans l'artère carotide interne, permettra l'établissement de courbes d'élimination susceptibles de fournir, en ce qui concerne la circulation cérébrale, des informations comparables à celles qui ont été recueillies dans d'autres territoires vasculaires⁴⁰.

Des résultats prometteurs ont été récemment obtenus par la détermination par *autoradiographie*, de la répartition dans les différentes parties de l'encéphale d'un gaz radioactif inerte (trifluoroiodométhane marqué par I^{131}), chez un animal sacrifié après avoir été préalablement soumis à l'inhalation du produit dans des conditions rigoureusement déterminées⁴¹.

³³ H. REIN, Ergeb. Physiol. 32, 28 (1931). — F. A. GIBBS, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 31, 141 (1933).

³⁴ C. F. SCHMIDT et J. C. PIERSON, Amer. J. Physiol. 108, 241 (1934). — A. K. NOYONS, N. VAN WESTERWIJK et J. JONGBLOED, Acta brev. Neerland. 4, 97 (1934); 5, 82 (1935); Arch. néerl. Physiol. 21, 377 (1936). — N. LUBSEN, Arch. néerl. Physiol. 25, 287 (1941). — O. BUREŠOVÁ, Physiologia Bohemoslovenica 6, 1 (1957).

³⁵ A. CARLYLE et J. GRAYSON, J. Physiol. 133, 10 (1956).

³⁶ N. LUDWIGS, Pflügers Arch. ges. Physiol. 259, 35 (1954). — B. FUMAGALLI, C. CASELLA et S. NOLI, Boll. Soc. Medico Chirurgica, Pavia 71, 3 (1957).

³⁷ J. G. DUSSE DE BARENNE, C. S. MARSHALL, W. S. McCULLOCH et L. F. NIMS, Amer. J. Physiol. 124, 631 (1938). — H. JASPER et T. C. ERICKSON, J. Neurophysiol. 4, 333 (1941). — R. I. H. WANG et R. R. SONNENSCHEIN, J. Neurophysiol. 18, 130 (1955).

³⁸ E. W. DAVIS, W. S. McCULLOCH et E. ROSEMAN, Amer. J. Psychiatr. 100, 825 (1944). — J. S. MEYER, H. C. FANG et D. DENNY-BROWN, Arch. Neurol. Psych. 72, 296 (1954).

³⁹ R. D. TSCHIRGI et J. L. TAYLOR, Amer. J. Physiol. 195, 7 (1958).

⁴⁰ W. SCHIEFER et W. TÖNNIS, Fortschr. Röntgenstr. 81, 616 (1954). — T. GREITZ, Acta radiol., Suppl. 140, 1 (1956). — M. LENZI, in *Fisiopatología del círculo cefálico* (Ed. Sett. med., Firenze 1958), p. 17.

⁴¹ S. S. KETY, W. M. LANDAU, W. H. FREYGANG, L. P. ROWLAND et L. SOKOLOFF, Fed. Proc. 14, 85 (1955). — L. SOKOLOFF, in *New Research Techniques of Neuroanatomy* (C. C. Thomas, Springfield 1957), p. 51.

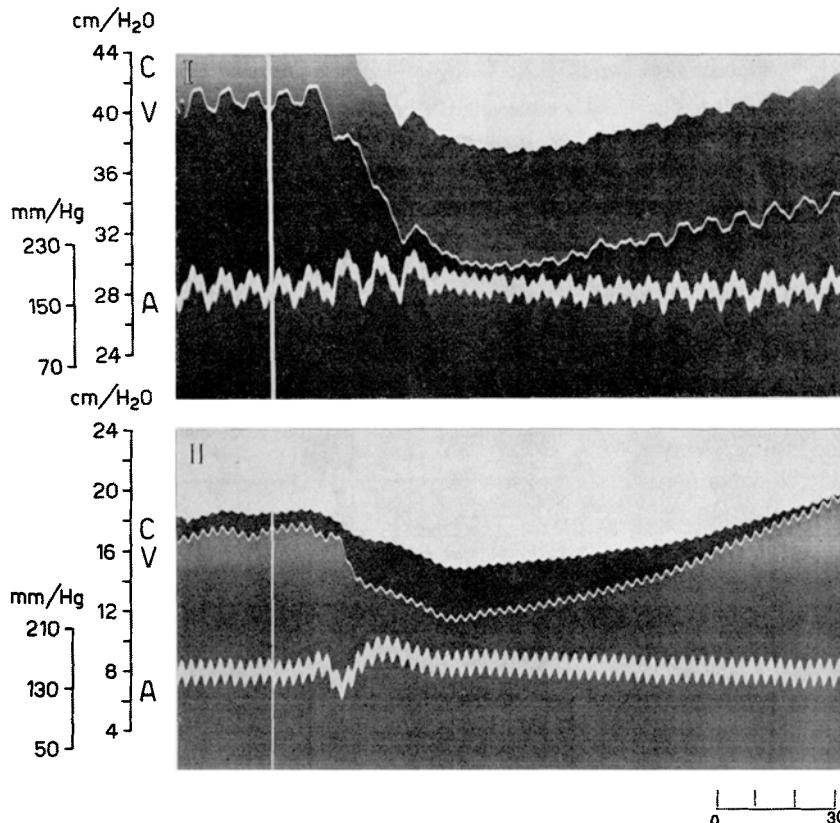


Fig. 6. Action de la noradrénaline sur la pression veineuse cérébrale enregistrée à travers un cathéter introduit en direction périphérique dans la veine jugulaire externe (V), et à travers une canule introduite dans le confluent des sinus longitudinaux et transversaux (C) chez le chien chloralosé

La chute de la pression veineuse qui se manifeste parallèlement à une légère augmentation de la pression artérielle fémorale (A) traduit la vasoconstriction cérébrale

D'une manière générale il apparaît que les différentes techniques mises en œuvre dans l'étude de la circulation cérébrale présentent des aspects complémentaires; alors que des données quantitatives précises sur la valeur du flux cérébral global et l'amplitude du métabolisme gazeux, ne peuvent provenir que de mensurations réalisées dans des conditions bien déterminées sur le débit artériel global, et par les méthodes qui, comme celle de KETY et SCHMIDT reposent sur des échanges des gaz inertes, les informations de type continuatif et des tracés ininterrompus des variations circulatoires peuvent d'autre part être recueillies par les méthodes d'enregistrement veineuses.

En fait, limitant l'exposé au domaine proprement pharmacologique, il est aisément d'illustrer la convergence des résultats auxquels ont conduit des études réalisées de façon indépendante, au moyen de techniques et dans des laboratoires très divers.

Il apparaît en particulier possible de préciser dès à présent la mesure dans laquelle les résultats obtenus avec les différentes techniques sont susceptibles de se trouver influencés par le choc traumatique d'une part et l'anesthésie de l'autre.

De ce fait, la voie se trouve ouverte à une plus claire compréhension des rapports existant entre la circulation cérébrale et les réactions métaboliques ou les états fonctionnels corticaux.

Données pharmacologiques

La pharmacologie de la circulation cérébrale se présente, même aux yeux des moins avertis, sous

un aspect assez différent de celle des autres circulations locales et au premier abord assez déroutant.

Il nous est clairement apparu que l'étude des multiples questions que posent l'action des très nombreux agents dont les effets sur la circulation du cerveau a été l'objet des investigations les plus attentives, ne saurait être abordée d'une manière réellement profitable que dans la mesure où un accord satisfaisant aurait été réalisé sur un certain nombre de problèmes physiopharmacologiques dont l'importance nous apparaît essentielle.

C'est la raison pour laquelle, renonçant d'emblée à tracer un cadre d'ensemble des actions pharmacologiques qui s'exercent à ce niveau, nous limiterons notre étude à un nombre très restreint de produits sur lesquels des données expérimentales concordantes ont été obtenues dans différents laboratoires.

Nous envisagerons successivement les problèmes touchant:

1^o l'action des médiateurs chimiques et hormones locales – facteur humoro-hormonaux –, tels que la noradrénaline et l'histamine;

2^o l'action des facteurs métaboliques, tels que le CO₂;

3^o la signification pharmacodynamique que revêtent les corrélations qui se peuvent observer entre les variations du débit cérébral et le métabolisme ou l'activité fonctionnelle du système nerveux central, en particulier dans le cas des hypnotiques barbituriques et des analeptiques;

4⁰ et pour conclure les interactions qui peuvent se présenter entre ces différents types d'activités pharmacologiques, et les phénomènes de refractariété ou d'inversion des effets pharmacodynamiques qui ont été souvent rapportés dans ce domaine.

Facteur humoro-hormonaux

Noradrénaline. Les données concernant l'activité pharmacologique sur la circulation cérébrale de la noradrénaline, dont la signification en tant que médiateur chimique et facteur hormonal n'est apparue qu'à une date relativement récente à la suite des recherches de v. EULER⁴², présentent une cohérence et une homogénéité qui ne ressort pas aussi clairement de l'examen des nombreux documents recueillis sur les effets de l'adrénaline elle-même.

Il semble d'une part que les récentes recherches sur la pharmacologie de la noradrénaline aient bénéficié des progrès réalisés dans ce domaine en ce qui concerne les techniques d'investigation de la circulation cérébrale, et d'autre part que l'action vasomotrice exercée par la noradrénaline relève effectivement d'un mécanisme plus simple.

Chez l'animal, des résultats en grande partie concordants ont été observés chez le chien et chez le chat, par quatre groupes d'expérimentateurs qui ont mis en œuvre des techniques très différentes.

L'enregistrement simultané de la pression veineuse enregistrée au moyen d'une sonde introduite dans la veine jugulaire externe et poussée à travers les veines maxillaires interne et cérébrale supérieure sur le chien, a montré que l'hypertension artérielle provoquée par l'injection i. v. de faible doses de noradrénaline (0,001 mg/kg dans la veine saphène), s'accompagne régulièrement d'une chute de la pression veineuse qui traduit l'action vasoconstrictrice de l'hormone sur la circulation cérébrale⁴³ (Fig. 6).

Par la méthode du protoxyde d'azote appliquée au chien il a été observé qu'une perfusion de noradrénaline à une concentration susceptible de provoquer une hypertension artérielle de 15–20 mm/Hg, entraînait une réduction de débit cérébral et une augmentation de la résistance vasculaire cérébrale⁴⁴.

Des résultats analogues ont été obtenus par l'enregistrement du pléthysmogramme cérébral⁴⁵.

Chez le chat, l'étude du débit cérébral veineux a mis en évidence l'action vasoconstrictrice de la noradrénaline administrée par voie intraartérielle proche, tandis que le débit croît passivement et parallèlement à la

pression artérielle à la suite d'une injection intraveineuse²¹.

Une excellente correspondance a été observée entre les résultats recueillis chez l'animal et chez l'homme.

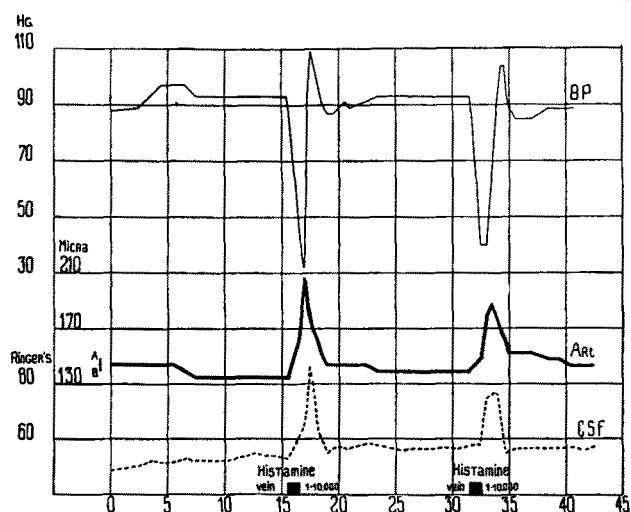


Fig. 7. Effet de l'histamine (0,013 mg/kg i.v.) sur la pression artérielle (BP), le diamètre des artères piales (ART) et la pression liquide (CSF) du chat
FORBES, WOLFF et COBB (1929)

En clinique, les observations réalisées par la technique du N₂O ont fourni des résultats concordants, mettant en évidence une diminution du flux cérébral et un accroissement de la résistance cérébrale concomitante à l'hypertension⁴⁶ (Tab. I).

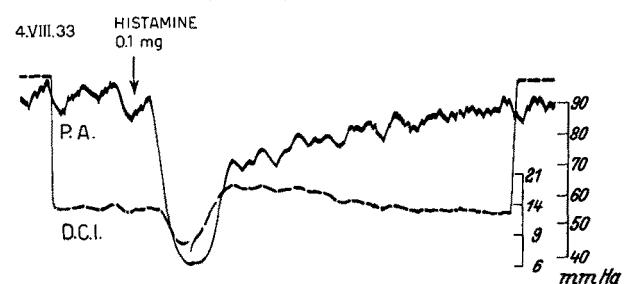


Fig. 8. Action de l'histamine (0,005 mg/kg i.v.) sur la pression artérielle et le débit de la carotide interne droite enregistrée au moyen de la thermostrommuhr chez le chien
D'après SCHNEIDER et SCHNEIDER (1934)

Il apparaît en définitive chez l'homme normal, une vasoconstriction active des vaisseaux cérébraux, comparable à celle que l'on observe en particulier au niveau de la peau⁴⁷.

Histamine. Pour l'histamine qui présente comme la noradrénaline un intérêt particulier par le fait qu'elle représente un constituant normal du système nerveux

⁴² U. S. VON EULER, *Noradrenaline* (C. C. Thomas, Springfield 1956).

⁴³ D. BOVET, M. VIRNO, G. L. GATTI et A. CARPI, Arch. int. Pharmacodyn. 110, 380 (1957).

⁴⁴ P. RUJU, Boll. Soc. Ital. Biol. sper. 33, 1118 (1957).

⁴⁵ H. SCHMITT, J. Physiologie (Paris) 48, 1035 (1956).

⁴⁶ W. SENSEBACH, L. MADISON et L. OCHS, J. clin. Invest 32, 226 (1953). — B. D. KING, L. SOKOLOFF et R. L. WECHSLER, J. clin. Invest 31, 273 (1952). — J. H. MOYER, G. MORRIS et H. SNYDER, Circulation 10, 265 (1954).

⁴⁷ H. BARCROFT et H. J. C. SWAN, *Sympathetic Control of Human Blood Vessels* (Edward Arnold & Co., London 1953).

Tableau I
Effets de la noradrénaline sur la circulation et le métabolisme cérébral de l'homme

Voie d'administration et dose	Pressions artérielle moyenne mm Hg		Débit sanguin cérébral ml/100 g/min		Résistance vasculaire cérébrale mmHg/ml 100 g/min		Consommation cérébrale en O ₂ ml/100 g/min	
	C	E	C	E	C	E	C	E
Perfusion continue i. v. 4-8 mg/l (moyenne de 9 sujets) ¹	91	117	61	56	1,6	2,2	3,7	3,5
Injection i. m. 0,8-1 mg (moyenne de 13 sujets) ²	76	99	61	48	1,3	2,1	4,0	3,8
Perfusion continue i. v. 4 mg/l (moyenne de 4 sujets) ³	84	124	57	50	1,7	2,6	3,7	3,5

C: valeurs normales; E: valeurs au cours de l'expérience.

¹ B. D. KING, L. SOKOLOFF et R. L. WECHSLER, J. clin. Invest. 31, 273 (1952).

² W. SENSEBACH, L. MADISON et L. OCHS, J. clin. Invest. 32, 226 (1953).

³ J. H. MOYER, G. MORRIS et H. SNYDER, Circulation 10, 265 (1954).

central, l'activité vasodilatatrice qu'elle exerce a été de bonne heure reconnue.

GRUBER et ROBERTS⁴⁸ quoiqu'ils aient eu recours à une technique probablement inadéquate de perfusion de la tête isolée du chien, ont été les premiers à décrire une vasodilatation cérébrale. D'autres résultats plus probants ont été obtenus par l'observation directe des vaisseaux de la pie-mère^{49, 50}, par la mesure de la pression du liquide cérébrospinal (Fig. 7)⁵⁰, par des mesures du débit artériel (Fig. 8)⁵¹ en particulier sur le

singe (Fig. 9)⁵², par des mesures thermo-électriques⁵³ et par l'enregistrement de la pression veineuse intracranienne (Fig. 10)⁵⁴.

Chez l'homme normal, des résultats démonstratifs ont été obtenus avec la technique du N₂O; ils mettent en évidence le fait qu'une faible chute tensionnelle s'accompagne d'un accroissement du débit cérébral, tandis que dans le cas d'une hypotension très marquée, le débit marque également une dépression⁵⁵; d'autres résultats en partie négatifs et en apparence contradictoires trouveraient leur explication dans l'état physique déficient des sujets d'expérience⁵⁶.

⁴⁸ C. M. GRUBER et S. J. ROBERTS, J. Pharmacol. exp. Therap. 27, 335 (1928).

⁴⁹ R. MELARAGNO FILHO, Arquivos de Neuro-psiquiatria (São Paulo) 12, Suppl. 2, 1 (1954).

⁵⁰ H. S. FORBES, H. G. WOLFF et S. COBB, Amer. J. Physiol. 89,

266 (1929).

⁵¹ C. J. KELLER, Arch. exp. Path. Pharmak. 154, 357 (1930). — M. SCHNEIDER et D. SCHNEIDER, Arch. exp. Path. Pharmak. 175,

640 (1934). — T. FUJINO, Igaku Kenkyu 13, 3033 (1939); cit. in Physiol. Rev. 32, Suppl. 1 (1952).

⁵² P. R. DUMKE et C. F. SCHMIDT, Amer. J. Physiol. 138, 421 (1943).

⁵³ C. F. SCHMIDT et J. P. HENDRIX, Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis. 18, 229 (1937).

⁵⁴ M. VIRNO, S. B. GERTNER et D. BOVET, J. pharmacol. exp. Therap. 118, 63 (1956).

⁵⁵ H. A. SHENKIN, J. appl. Physiol. 3, 465 (1951).

⁵⁶ R. W. ALMAN, M. ROSENBERG et J. F. FAZEKAS, Arch. Neurol. Psych. 67, 354 (1952). — L. SOKOLOFF, Pharmacol. Rev. 11, 1 (1959).

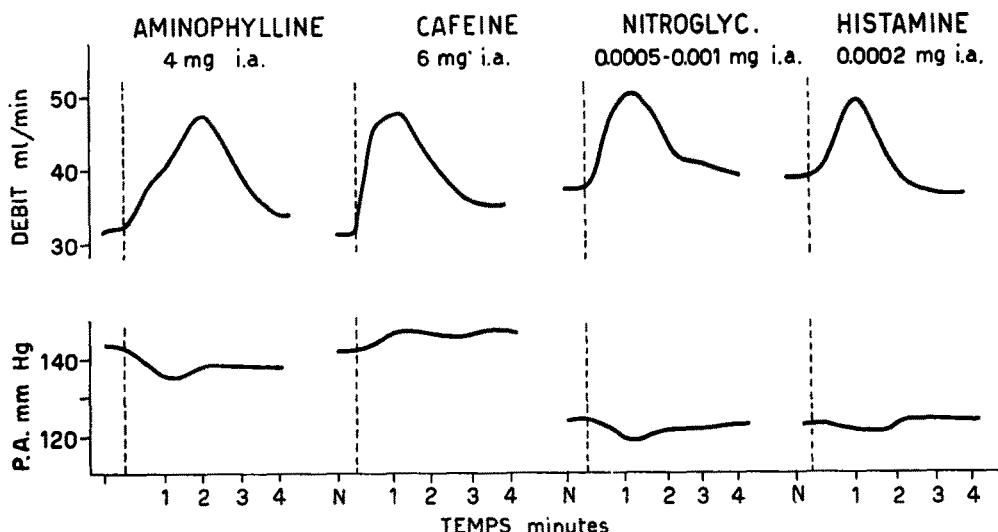


Fig. 9. Action de quelques agents vasodilatateurs sur le débit cérébral global enregistré au moyen d'un «bubble flowmeter» et sur la pression artérielle du singe

D'après DUMKE et SCHMIDT (1942)

Les premières recherches réalisées chez l'animal⁵³ et chez l'homme⁵⁷, indiquent que l'action vasculaire de l'histamine serait quantitativement moins marquée au niveau cérébral que dans d'autres territoires, mais il

des facteurs vasculaires intracrâniens qui interviennent dans la genèse de ce symptôme⁵⁸.

Facteurs métaboliques - CO_2

L'action de l'anhydride carbonique sur la circulation cérébrale a été observée par BRONK et GESELL en 1927⁵⁹ et par SCHMIDT en 1928⁶⁰; dans la revue générale qu'il publiait sur la circulation cérébrale, WOLFF⁶¹ indiquait déjà que l'anhydride carbonique représentait le plus important des facteurs participant à la régulation du débit sanguin cérébral (Fig. 11, 12).

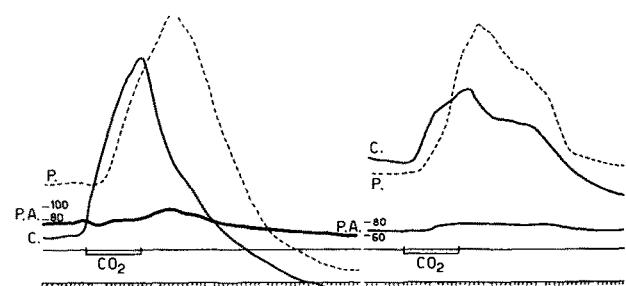


Fig. 11. Effet de l'inhalation du CO_2 (10% en O_2) sur le débit cérébral total (C) et le débit cortical pariétal (P) du lapin.
Technique de l'enregistrement thermoélectrique
D'après SCHMIDT et HENDRIX (1937)

Les indications recueillies chez le chien⁶² indiquent qu'un accroissement de la tension en CO_2 artériel entraîne régulièrement un accroissement du débit cérébral.

Chez l'homme, un accroissement de 3,5% dans la teneur en CO_2 de l'air inspiré entraîne une augmentation du débit de 10%⁶³, une teneur de 5% en CO_2 augmente approximativement de moitié et une teneur de 7% double le débit cérébral⁶⁴ (Tab. II).

La signification physiologique du CO_2 normalement présent dans le sang ressort clairement des observations qui démontrent la vasoconstriction cérébrale au cours des épreuves d'hyperventilation; à cet égard on rappellera les observations classiques effectuées sur l'animal^{59, 62, 65} et chez l'homme^{66, 67}.

⁵⁸ I. M. HARMER et K. E. HARRIS, Heart 13, 381 (1926). — G. W. PICKERING et W. HESS, Clin. Sci. 1, 77 (1933). — D. W. C. NORTHFIELD, Brain 61, 133 (1938). — R. MARTINETTI, Sett. Med. Firenze 36, 452 (1948). — H. G. WOLFF, *Headache and other Pain* (Oxford University Press, New York 1948).

⁵⁹ D. W. BRONK et R. GESELL, Amer. J. Physiol. 82, 170 (1927).

⁶⁰ C. F. SCHMIDT, Amer. J. Physiol. 84, 202 (1928).

⁶¹ H. G. WOLFF, Physiol. Rev. 16, 545 (1936).

⁶² W. NOELL et M. SCHNEIDER, Pflügers Arch. ges. Physiol. 246, 207 (1942).

⁶³ J. L. PATTERSON, JR., A. HEYMAN, L. L. BATTEY et R. W. FERGUSON, J. clin. Invest. 34, 1857 (1955).

⁶⁴ S. S. KETY et C. F. SCHMIDT, J. clin. Invest. 27, 484 (1948). — L. SOKOLOFF, Pharmacol. Rev. 11, 1 (1959).

⁶⁵ C. F. SCHMIDT, Amer. J. Physiol. 110, 137 (1934). — L. IRVING et M. S. WELCH, Quart. J. exp. Physiol. 25, 121 (1935).

⁶⁶ L. F. NIMS, E. L. GIBBS et W. G. LENNOX, J. biol. Chem. 145, 189 (1942). — E. L. GIBBS, F. A. GIBBS, W. G. LENNOX et L. F. NIMS, Arch. Neurol. Psych. 47, 879 (1942). — S. S. KETY et C. F. SCHMIDT, J. clin. Invest. 25, 107 (1946); 27, 484 (1948). — F. A. GIBBS, H. MAXWELL et E. L. GIBBS, Arch. Neurol. Psych. 57, 137 (1957).

⁶⁷ W. G. LENNOX et E. L. GIBBS, J. clin. Invest. 11, 1155 (1932).

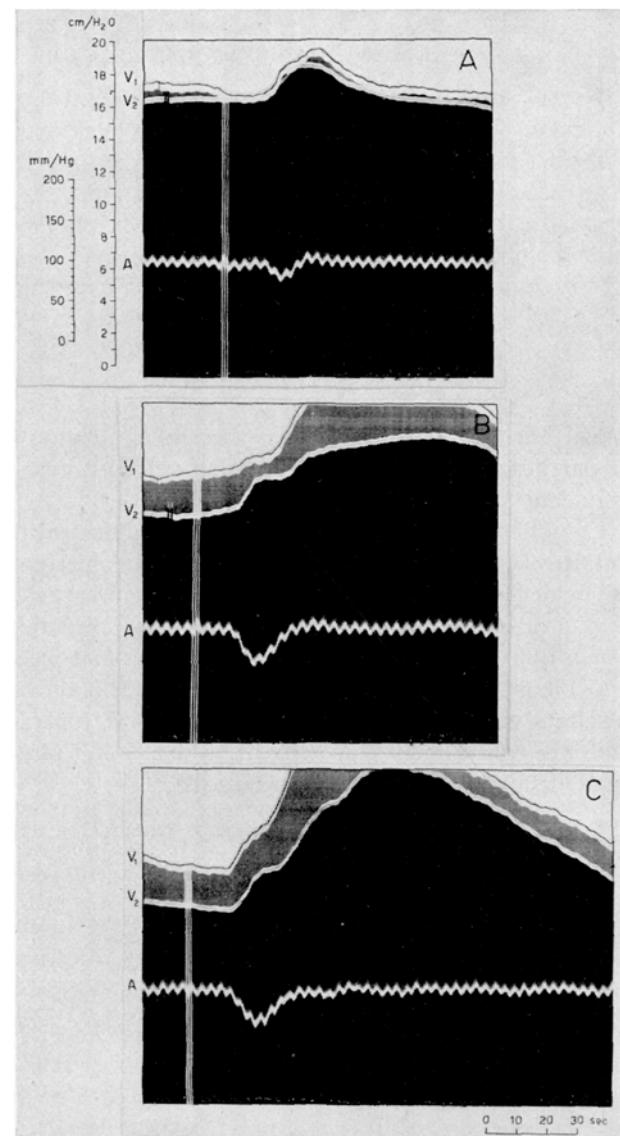


Fig. 10. Action de l'histamine sur la pression veineuse cérébrale enregistrée dans la veine maxillaire externe (V_1) et interne (V_2) et la pression artérielle (A) du chien chloralosé
A: Histamine 0,0001 mg/kg i.v.
B: Histamine 0,0005 mg/kg i.v.
C: Histamine 0,001 mg/kg i.v.

VIRNO, GERTNER, BOVET (1956)

semble que le problème mériterait d'être repris. Les expériences réalisées chez l'animal par la méthode de l'enregistrement de la pression veineuse intracérébrale mettent en évidence l'effet de doses minimales d'histamine⁵⁴ et l'abondante littérature qui concerne la céphalée histaminique indique d'autre part l'importance

⁵⁷ S. WEISS et W. G. LENNOX, Arch. Neurol. Psych. 26, 737 (1931).

Tableau II

Effet des variations de la teneur en CO₂ de l'air alvéolaire sur la circulation cérébrale de l'homme

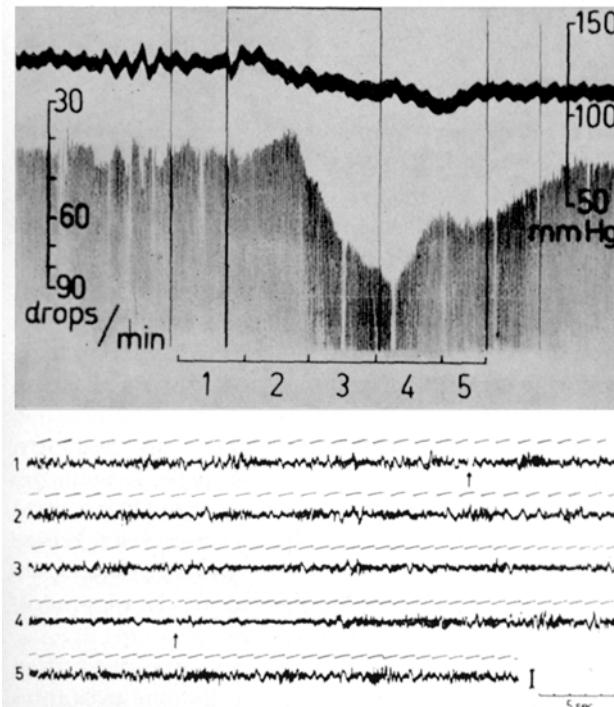
Condition expérimentale	Pression artérielle moyenne mm Hg		Débit sanguin cérébral ml/100 g/min		Résistance vasculaire cérébrale mm Hg/ml 100 g/min	
	C	E	C	E	C	E
Augmentation du CO ₂						
- 2,5% ¹	87	90	51	52	1,7	1,8
3,5% ¹	98	95	52	57	2,0	1,8
5,0% ²	91	95	53	74	1,8	1,2
5-7% ³	82	93	53	93	1,6	1,1
Diminution du CO ₂ (hyperventilation)						
⁴	90	90	54	39	1,9	2,6
¹	90	98	52	34	1,7	2,9

C: valeurs normales; E: valeurs au cours de l'expérience.

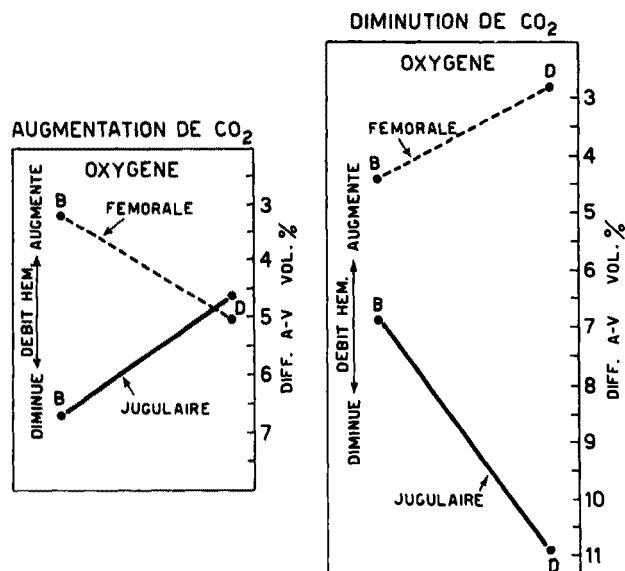
¹ J. L. PATTERSON, A. HEYMAN, L. L. BATTEY et R. W. FERGUSON, J. clin. Invest. 34, 1857 (1955).² P. NOVACK, H. A. SHENKIN, L. BORTIN, B. GOLUBOFF et A. M. SOFFE, J. clin. Invest. 32, 696 (1953).³ S. S. KETY et C. F. SCHMIDT, J. clin. Invest. 27, 484 (1948).⁴ J. F. FAZEKAS, A. N. BESSMAN, N. J. COTSONAS, JR. et R. W. ALMAN, J. Geront. 8, 137 (1953).

Etudiant chez l'homme les répercussions que les variations de la composition de l'air alvéolaire entraînaient sur la teneur en O₂ et CO₂ des sanguins artériels et veineux à leur entrée et à leur sortie du cerveau et du membre inférieur, LENNOX et GIBBS⁶⁷ ont noté les

dans le cerveau et une diminution du débit sanguin dans la jambe, une diminution de la tension en CO₂ provoque les réactions inverses, consistant en une diminution du débit cervical et un léger accroissement du débit dans le membre inférieur (Fig. 13).

Fig. 12. Effet de l'inhalation du CO₂ 10% sur le débit cérébral et l'EEG du chat.

Technique de l'enregistrement du débit du sinus veineux sagittal.
INGVAR (1958)

Fig. 13. Action des modifications de la teneur en CO₂ de l'air alvéolaire sur le débit sanguin déterminé par l'étude des différences artéro-veineuses en O₂, dans la veine jugulaire interne et dans la veine fémorale.

L'inhalation d'un mélange de CO₂ et d'air entraîne un accroissement du débit cérébral et une diminution du débit dans le membre inférieur. L'abaissement du CO₂ alvéolaire consécutif à une hyperventilation entraîne au contraire une diminution du débit cérébral, tandis que le débit du membre inférieur augmente légèrement.

D'après LENNOX et GIBBS (1932)

différences de comportement de ces deux territoires vasculaires.

Un accroissement de la tension en CO₂ du sang artériel entraîne un accroissement du débit sanguin

La diversité des réactions observées dans les vaisseaux des différents territoires qui apparaît également clairement dans les expériences que nous avons poursuivies chez l'animal (Fig. 14), pose un problème qui n'a pas encore reçu de solution entièrement satisfaisante.

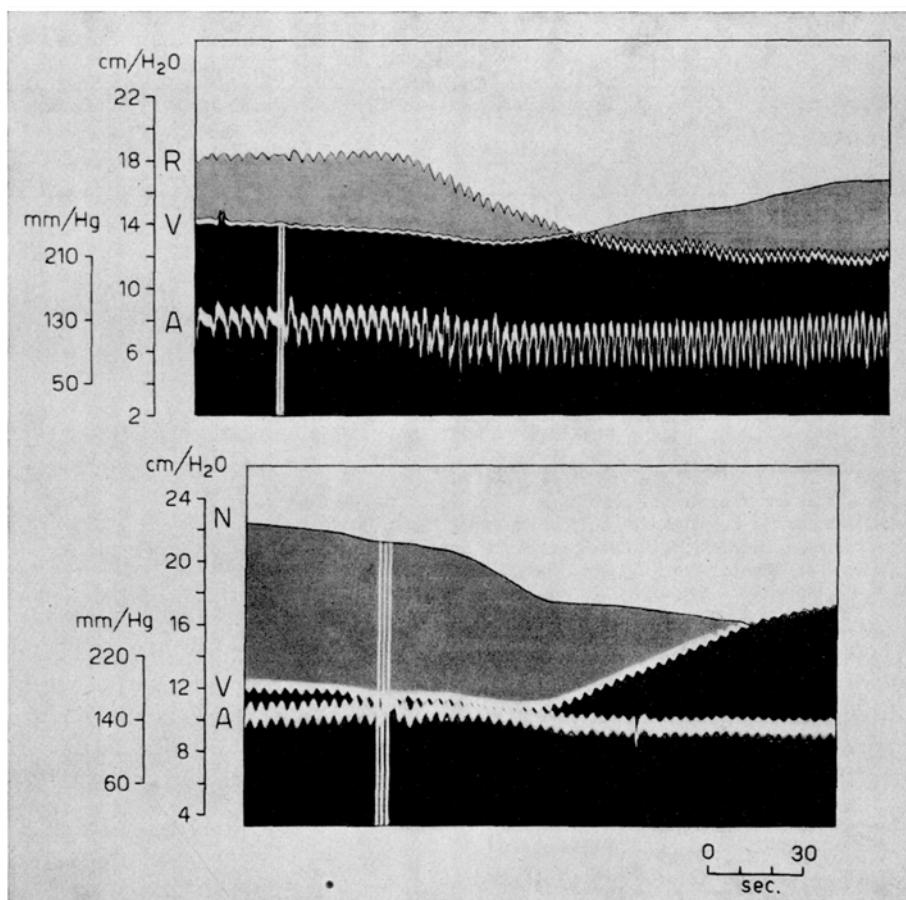


Fig. 14. Effet de l'inhalation du CO₂ 15% sur la pression artérielle (A) et sur la pression veineuse cérébrale (V) du chien. La vasodilatation cérébrale s'accompagne d'une diminution du volume rénal (R) et d'une réduction du pléthysmogramme de la muqueuse nasale (N).

sante; d'une manière générale, l'on admet que la vasodilatation résulte d'une action vasculaire directe du CO₂ et que la vasoconstriction résulte au contraire de la stimulation des centres vasoconstricteurs. Selon LENNOX et LEONHARDT⁶⁸ la particulière sensibilité de la circulation intracrânienne pourrait être mise en rapport avec le fait que les différences artéioveineuses en CO₂ sont normalement plus élevées dans ce territoire.

On sait également que la vasoconstriction provoquée par le CO₂ dans les territoires extracrâniens est en partie d'origine centrale et liée à l'intégrité de l'innervation vasomotrice^{53, 61, 63, 69}. Une libération des catécholamines tissulaires et médulosurrénales, pourrait également intervenir⁷⁰.

Les corrélations entre débit cérébral, métabolisme local et activité fonctionnelle locale, et leurs significations pharmacologiques.

Alors que l'on peut reconnaître aux agents que nous avons étudiés jusqu'ici, les facteurs humoro-hormo-

naux et l'anhydride carbonique, un type d'activité s'exerçant en partie tout au moins directement sur les vaisseaux, il apparaît que pour un groupe important de substances les modifications de la circulation cérébrale ne sont que secondaires aux modifications fonctionnelles et par conséquent métaboliques qu'elles provoquent au niveau des centres.

La conception clairement formulée par SCHMIDT, KETY et PENNES en 1945⁷¹, selon laquelle le tonus des vaisseaux cérébraux se trouverait automatiquement réglé par les besoins métaboliques du cerveau, repose sur un ensemble de données cohérentes et domine actuellement un chapitre important de la pharmacodynamie de la circulation cérébrale.

Au point de vue pharmacologique, une illustration particulièrement probante des corrélations existantes entre l'activité fonctionnelle et le débit hématique cérébral nous est fournie par l'étude des effets vasomoteurs exercés par les hypnotiques barbituriques et par les substances du groupe des analeptiques et des convulsivants.

D'une manière schématique, l'activité vasoconstrictrice que les barbituriques exercent sur la circulation

⁶⁸ W. G. LENNOX et E. LEONHARDT, Arch. Neurol. Psych. 26, 719 (1931).

⁶⁹ G. C. MATHISON, J. Physiol. 42, 283 (1911). — H. H. DALE et C. L. EVANS, J. Physiol. 56, 125 (1922). — L. McARDLE, I. C. RODDIE, J. T. SHEPHERD et R. F. WHELAN, Brit. J. Pharmacol. 12, 293 (1957).

⁷⁰ S. M. TENNEY, Amer. J. Physiol. 187, 341 (1956).

⁷¹ C. F. SCHMIDT, S. S. KETY et H. H. PENNES, Amer. J. Physiol. 143, 33 (1945).

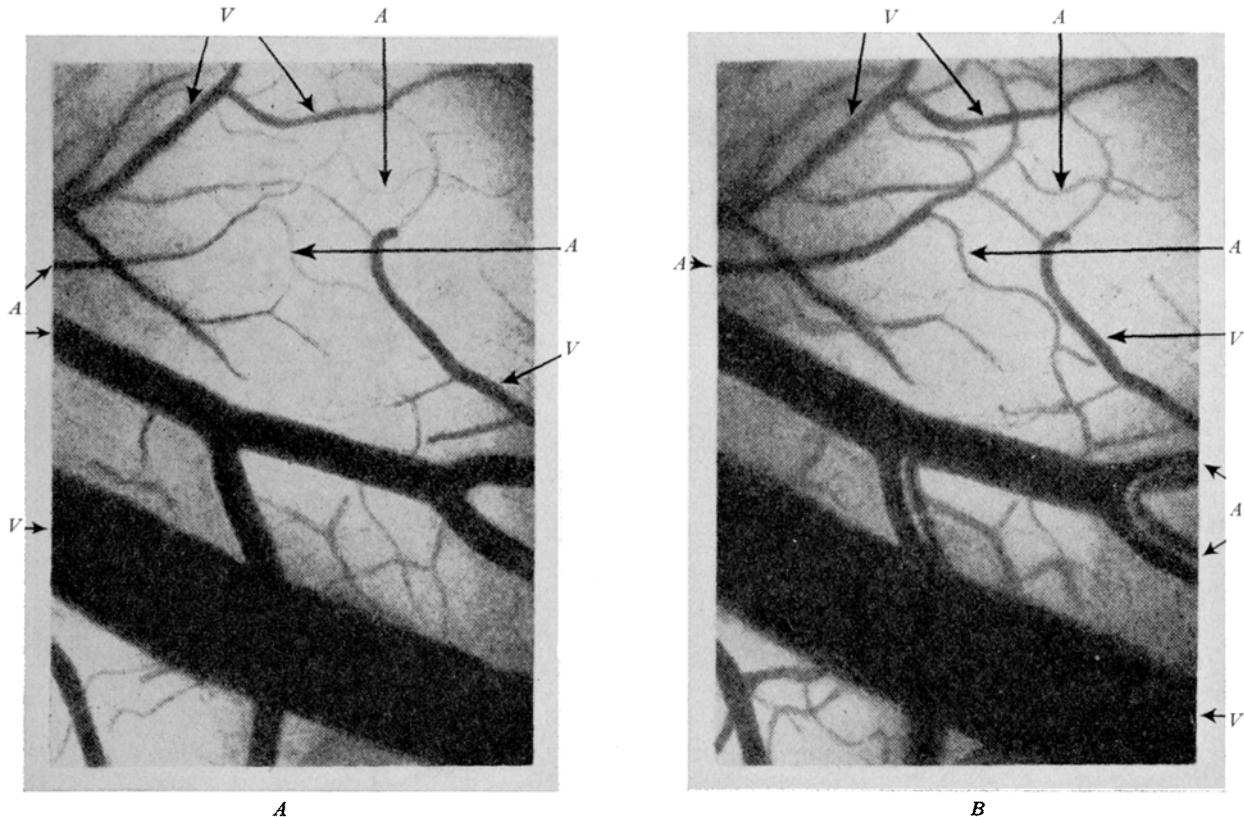


Fig. 15. Effet du pentaméthylénététrazol sur les vaisseaux cérébraux du chat. Photomicrographie des vaisseaux de la pie-mère avant (A) et après (B) l'injection de 40 mg/kg i.v. de pentaméthylénététrazol

FORBES et NASON (1940)

cérébrale, contraste avec l'activité vasodilatatrice de la strychnine et des agents convulsifs, les deux groupes de substances manifestant un antagonisme l'un vis-à-vis de l'autre.

Nous nous arrêterons sur ces deux exemples, qui nous paraissent particulièrement démonstratifs du fait que, dans l'un et l'autre cas, la netteté des actions qui s'observent sur la circulation cérébrale contraste avec la relative inaktivité des produites sur les autres territoires vasculaires.

Strychnine. L'action vasodilatatrice des convulsifs sur la circulation cérébrale, a été reconnue par GIBBS⁷², FORBES et NASON⁷³, DUMKE et SCHMIDT⁵² et SCHMIDT, KETY et PENNES⁷¹.

Si l'on considère le pentaméthylénététrazol, alors que les travaux anciens font état d'une inaktivité du produit⁷⁴ ou même de l'apparition d'une anémie cérébrale caractérisée au cours de l'accès convulsif⁷⁵, une action vasodilatatrice a été en premier lieu observée par FORBES et NASON (Fig. 15)⁷³.

Par la suite, SCHMIDT *et al.* ont définitivement établi l'accroissement du débit intracérébral qu'entraînaient

chez le singe, non seulement le pentaméthylénététrazol, mais également la picrotoxine et la nikétamide^{52, 71}.

En ce qui concerne la strychnine, l'action vasodilatatrice cérébrale qu'elle exerce a été signalée par GEIGER et MAGNES⁷⁶ et par FUJITA⁷⁷ et dans notre propre laboratoire (Fig. 16)⁷⁸.

Le fait que l'action qu'elle exerce sur la circulation cérébrale peut être observée indépendamment des modifications de la pression artérielle générale, le caractère cyclique que revêtent fréquemment les accès convulsifs (Fig. 17) et la régularité avec laquelle il est possible d'observer l'antagonisme réciproque entre l'action qu'elle exerce et l'effet des hypnotiques de la série barbiturique (Fig. 18) font de la strychnine un matériel de choix dans l'étude des rapports entre circulation, métabolisme et activité fonctionnelle cérébrale.

D'une manière générale la vasodilatation provoquée par la strychnine céde rapidement à l'action des vasoconstricteurs périphériques, adrénaline, noradrénaline et ergotamine (Fig. 19).

Barbituriques. Ainsi que l'a noté SOKOLOFF⁷⁹, si l'on attribue aux barbituriques les actions cérébrovasculaires les plus variées, allant d'une inaktivité totale à des effets vasoconstricteurs ou vasodilatateurs, la dis-

⁷² F. A. GIBBS, Arch. Neurol. Psych. 30, 1003 (1933).

⁷³ H. S. FORBES et G. I. NASON, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 43, 762 (1940).

⁷⁴ T. P. SOHLER, G. N. LOTHROP et H. S. FORBES, J. Pharmacol. exp. Therap. 71, 331 (1941).

⁷⁵ B. S. LEIBEL et G. E. HALL, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 38, 894 (1938).

⁷⁶ A. GEIGER et J. MAGNES, Amer. J. Physiol. 149, 517 (1947).

⁷⁷ N. FUJITA, Jap. J. Pharmacol. 5, 151 (1956).

⁷⁸ A. CARPI, Rend. Ist. Super. Sanità 21, 1032 (1958).

⁷⁹ L. SOKOLOFF, Pharmacol. Rev. 11, 1 (1959).

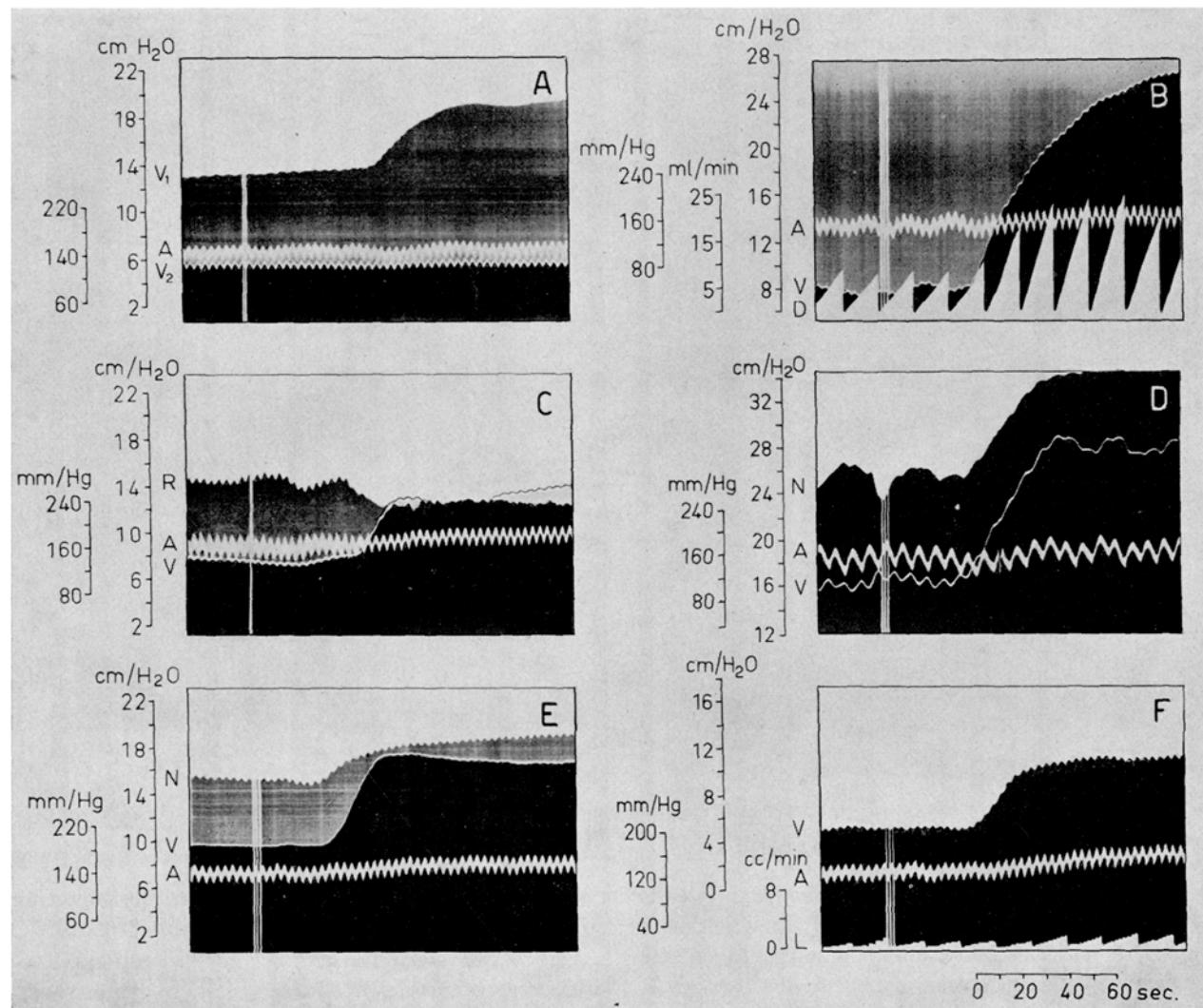


Fig. 16. Effets de la strychnine sur la pression veineuse cérébrale (V et V_1) et sur la pression artérielle (A) chez le chien chloralosé et curarisé. On trouve aussi dans les tracés: la pression veineuse générale dans la veine cave (V_2); le débit sanguin dans la veine cérébrale supérieure (D); le pléthysmogramme rénal (R); le pléthysmogramme de la muqueuse nasale (N) et le débit sanguin dans la veine linguale (L)

Doses de strychnine:

A, B, C, E: 0,5 mg/kg i.v. D, E: 0,3 mg/kg i.v.

(CAPRI 1958)

persion des résultats trouve son explication dans la variété des conditions initiales ou se trouvaient les animaux en expérience.

L'application du bubble flowmeter chez le singe⁷¹, et de la technique du protoxyde d'azote chez le chien⁸⁰ indiquent que le débit cérébral et le métabolisme sont l'un et l'autre diminués dans l'anesthésie profonde par le thiopenthal.

Ces observations ont été confirmées par l'enregistrement de la pression veineuse intracérébrale chez le chien⁴³ et du débit veineux chez le chat^{20, 21}.

Chez l'homme, alors que les doses simplement sédatives de phénobarbital, de thiopenthal et d'amobarbital

ne modifient pas la circulation cérébrale, les concentrations anesthésiques provoquent une diminution du flux qui a été notée par la majorité des auteurs⁸¹ (cf. par contre⁸²).

Un groupe intéressant d'observations concerne les mesures du débit cérébral réalisées au cours des intoxications barbituriques, dans lesquelles il est possible d'observer un abaissement important de la circulation chez des sujets dont la pression artérielle est encore relativement élevée, mais chez lesquels le métabolisme

⁸¹ W. A. HIMWICH, E. HOMBURGER, R. MARESCA et H. E. HIMWICH, Amer. J. Psychiat. 103, 689 (1947). — M. L. McCALL et H.W. TAYLOR, J. Amer. Med. Assoc. 149, 51 (1952). — J. F. SCHIEVE et W. P. WILSON, Amer. J. Med. 15, 171 (1953).

⁸² R. L. WECHSLER, R. O. DRIPPS et S. S. KETY, Anesthesiology 12, 308 (1951). — W. P. WILSON, G. L. ODOM et J. F. SCHIEVE, Curr. Res. Anesth. 32, 268 (1953).

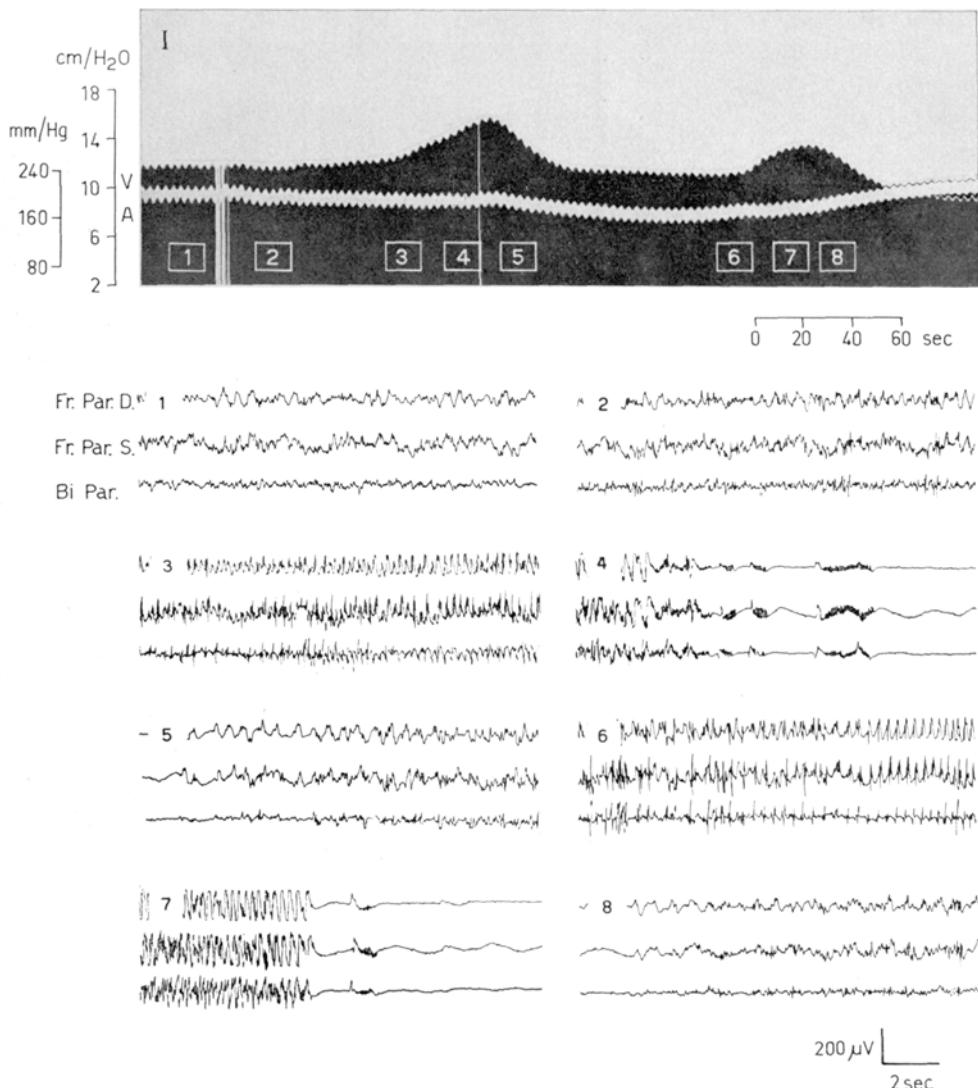


Fig. 17. Accès convulsifs à caractère recyclique provoqués par la strychnine (2 mg/kg i.v.) chez le chien spinal et curarisé. Au moment des convulsions électriques la pression veineuse cérébrale (V) augmente, pour diminuer à nouveau pendant les périodes de silence électrique. Les numéros de 1 à 8 correspondent sur le tracé des pressions aux enregistrements électroencéphalographiques reproduits.

CARPI (1958)

cérébral présente des valeurs très inférieures à la normale⁸³.

Les études réalisées chez des chats sacrifiés au cours de l'inhalation d'un trifluoriodométhane marqué par I^{131} , et qui ont mis en évidence l'importante modification que les barbituriques provoquaient sur la répartition du débit sanguin dans les différentes parties de l'encéphale, se sont révélées particulièrement instructives: la réduction la plus marquée du flux s'observe dans les aires sensorielles primaires de l'écorce cérébrale (Fig. 20)⁸⁴.

Interprétation des données expérimentales. Les actions indirectes que les analeptiques et les hypnotiques

exercent sur la circulation cérébrale ont été à juste titre interprétées à la lumière des effets fonctionnels que ces substances exercent sur les cellules du nerf rachidien.

Nous avons déjà fait état des conclusions de SCHMIDT, KETY et PENNES⁷¹ en ce qui concerne la similitude des effets de trois stimulants centraux appartenant à des groupes très divers: pentaméthylénétetrazol, picrotoxine, niketamide; il a été possible pour chacun d'entre eux de reconnaître l'existence d'un parallélisme évident entre les variations du métabolisme (consommation de O_2), de l'état fonctionnel (convulsions ou dépression secondaire) et du débit cérébral; pour un même produit, il a été en outre observé que les périodes d'excitation et de dépression centrales allaient de pair avec un accroissement ou une diminution correspondants du volume de sang circulant.

La comparaison chez le même animal des données concernant la circulation cérébrale et les tracés électro-

⁸³ A. BERNSTEIN et U. GOTTSSTEIN, Pflügers Arch. ges. Physiol. 263, 102 (1956).

⁸⁴ W. H. LANDAU, W. H. FREYGANG, L. P. ROWLAND, L. SOKOLOFF et S. S. KETY, Trans. Amer. Neurol. Ass. 80, 125 (1955). — L. SOKOLOFF, in *New Research Techniques of Neuroanatomy* (C. C. Thomas, Springfield 1957), p. 51.

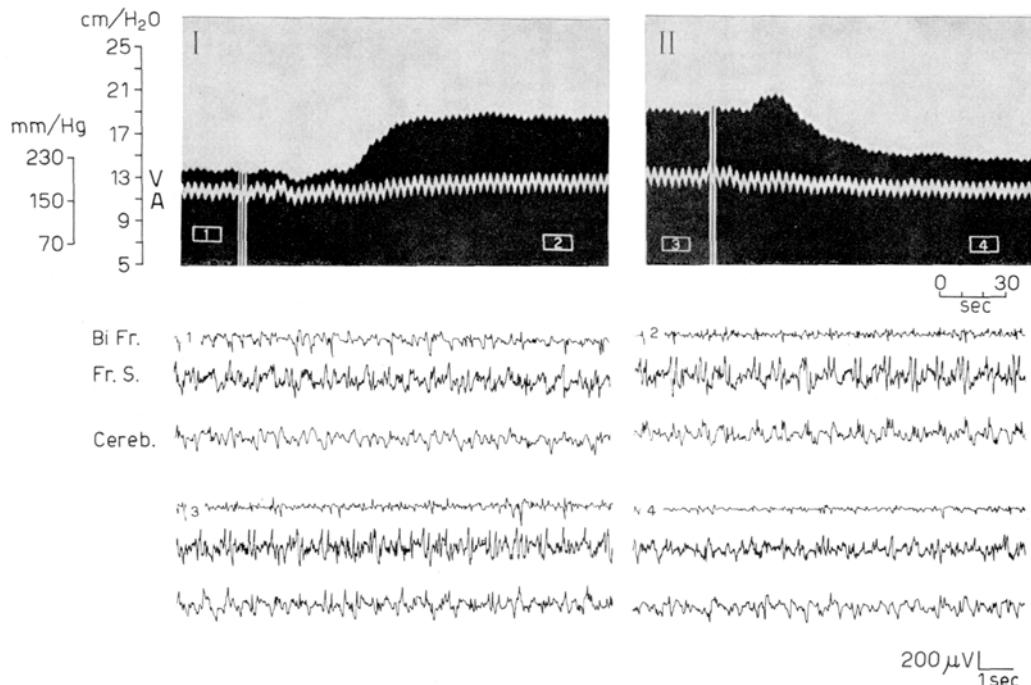


Fig. 18. Effets de la strychnine (I, 0,3 mg/kg i.v.) sur la pression artérielle (A), la pression veineuse cérébrale (V) et sur l'EEG du chien chloralosé et curarisé. Le pentobarbital (II, 4 mg/kg i.v.) annule l'action vasculaire cérébrale et les effets EEG de la strychnine. Les numéros de 1 à 4 correspondent sur le tracé des pressions aux enregistrements électroencéphalographiques reproduits.

VIRNO et CARPI (1959)

encéphalographiques à permis par une autre voie, de confirmer et d'étendre les conclusions précédentes^{78,85}.

L'origine des corrélations que l'on peut observer entre l'état fonctionnel et le niveau circulatoire, peuvent relever de mécanismes très divers et qui sont susceptibles de varier selon les produits ou les doses considérées, ou encore d'entrer simultanément en jeu.

Dans le cas des deux groupes d'agents sédatifs et analeptiques, il apparaît par exemple que les effets qu'ils exercent indirectement sur la circulation cérébrale pourront être la conséquence:

A) d'une modification du débit sanguin résultant d'un changement primaire du métabolisme local, corrélatif à l'action fonctionnelle du produit.

B) d'une modification circulatoire résultant d'une action pharmacodynamique s'exerçant à travers d'autres centres, et en particulier par l'intermédiaire de la formation réticulée sur l'état d'activation ou d'inactivation du cortex.

a) En ce qui concerne les répercussions de la fonctionnalité locale sur la circulation cérébrale on rappellera les observations de GIBBS⁷², GIBBS, LENNOX et GIBBS⁸⁶, PENFIELD, VON SANTHA et CIPRIANI⁸⁷, concernant le

fait que les décharges épileptiques du cortex cérébral, qu'elles soient provoquées par une stimulation électrique ou par les produits convulsifs, entraînaient régulièrement une augmentation de la circulation dans l'aire intéressée.

Examinant la teneur en O₂ des tissus du cerveau, on a observé à la fois la consommation élevée des cellules en O₂, la pauvreté des réserves disponibles⁸⁸, l'importance et la rapidité des répercussions entraînées par des modifications d'origine respiratoires ou vasculaires⁸⁹ et l'abaissement de la teneur en O₂ tissulaire provoqué par l'accroissement de la consommation en O₂ par les neurones corticaux au cours des convulsions du pentaméthylénétetrazol⁹⁰.

Sans que l'on puisse exclure l'intervention d'autres facteurs, parmi lesquels l'on se devra de citer la concentration O₂⁵², certains acides gras⁹¹, ou les hormones locales (acétylcholine⁹²; histamine), il apparaît aujourd'hui que la part la plus importante de la régulation métabolique de la circulation cérébrale locale appartient au CO₂^{61,93}.

⁸⁸ D. W. BRONK, P. W. DAVIES, F. BRINK, JR. et M. G. LARABEE, Trans. Amer. neurol. Assoc. 70, 141 (1944).

⁸⁹ J. S. MEYER, H. C. FANG et D. DENNY BROWN, Arch. Neurol. Psych. 72, 296 (1954).

⁹⁰ E. W. DAVIS, W. S. McCULLOCH et E. ROSEMAN, Amer. J. Psychiat. 100, 825 (1944).

⁹¹ A. GEIGER, Physiol. Rev. 38, 1 (1958). — B. HOLMQUIST et D. H. INGVAR, Exper. 13, 331 (1957).

⁹² V. BONNET et F. BREMER, C. R. Soc. Biol. 126, 1271 (1937); J. Physiol. 90, 45P (1937). — G. MORUZZI, Arch. int. Physiologie 49, 33 (1939).

⁹³ C. F. SCHMIDT, Fed. Proc. 3, 131 (1944); *The Cerebral Circulation in Health and Disease* (C. C. Thomas, Springfield 1950).

⁷⁸ H. JASPER et T. C. ERICKSON, J. Neurophysiol. 4, 333 (1941). — C. W. DARROW et C. G. GRAF, J. Neurophysiol. 8, 449 (1945). — U. SÖDERBERG, Arch. Neurol. Psych. 79, 239 (1958). — M. VIRNO et A. CARPI, Rend. Ist. Super. Sanità 22, 696 (1959).

⁸⁶ F. A. GIBBS, W. G. LENNOX et E. L. GIBBS, Arch. Neurol. Psych. 32, 257 (1934).

⁸⁷ W. PENFIELD, K. VON SANTHA et A. CIPRIANI, J. Neurophysiol. 2, 257 (1939).

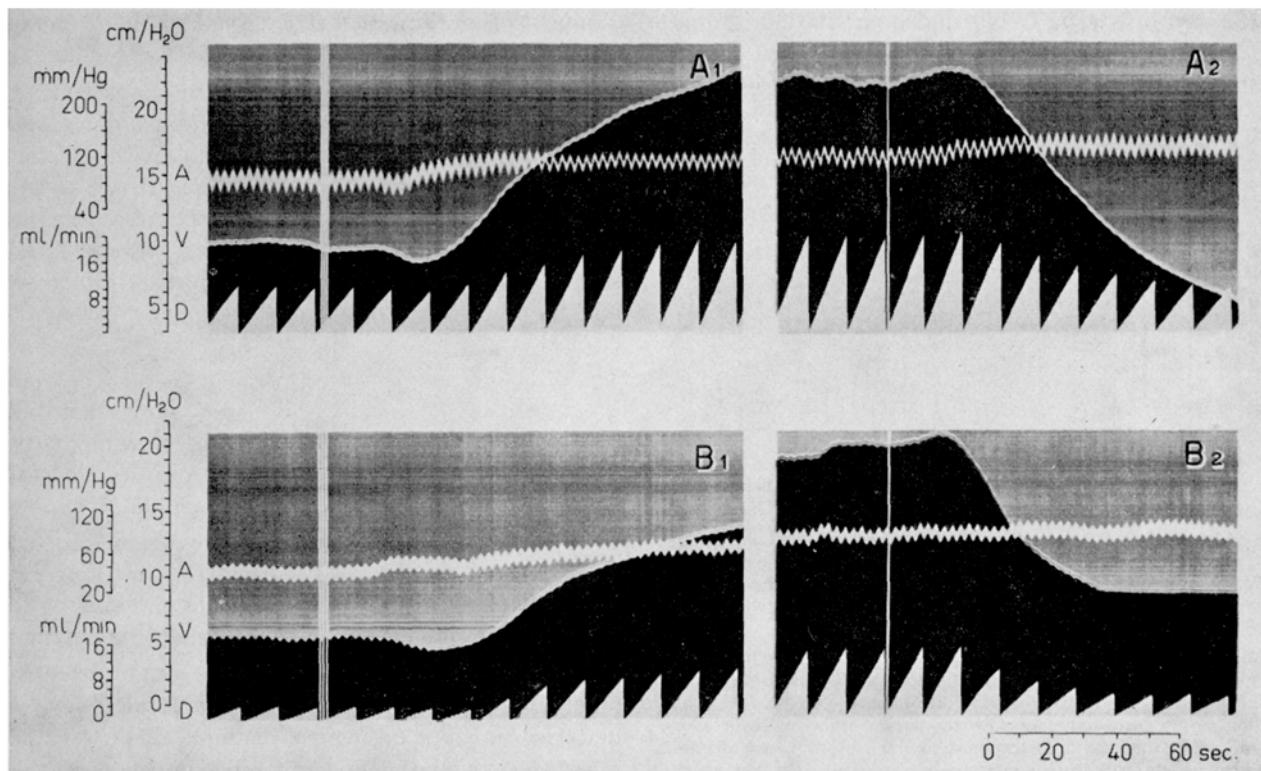


Fig. 19. Suppression de la vasodilatation cérébrale provoquée par la strychnine (A_1 , B_1 , 0,5 mg/kg i.v.) de la part de l'ergotamine (A_2 , 0,01 mg/kg i.v.) et de la dihydroergotamine (B_2 , 0,1 mg/kg i.v.). A : pression artérielle fémorale; V : pression veineuse cérébrale; D : débit sanguin de la veine cérébrale supérieure

CARPI et VIRNO (1957)

Dans une série d'expériences dans lesquelles le pH cortical, l'activité électrique et la circulation cérébrale étaient enregistrés simultanément, JASPER et ERICKSON⁹⁴ ont observé que les variations du pH provoquées au cours de crises épileptiformes déclenchés par le pentaméthylénététrazol apparaissaient comme la résultante des réactions opposées qu'entraînaient l'accroissement de la production des acides et l'augmentation du flux hématique.

La possibilité d'une régulation métabolique de la circulation cérébrale résulte clairement par ailleurs des données que nous avons déjà rappelées, et qui mettent en évidence d'une part l'extrême sensibilité des réactions vasomotrices cérébrales au CO_2 et l'existence d'un tonus vasculaire carboxémique chez l'animal normal, et d'autre part l'intensité du métabolisme, et en particulier du métabolisme glucidique du cerveau et l'étendue des variations qu'il est susceptible de présenter dans les différents états fonctionnels.

Il apparaît dès lors que l'action vasodilatatrice des analeptiques et des convulsivants peut être interprétée comme une conséquence de l'accroissement local de la production en CO_2 de la part des neurones portés à un degré d'activité supérieur; l'action vasoconstrictive des barbituriques résulterait de la réaction

opposée qu'entraînerait une diminution du métabolisme local.

Les relations entre la circulation cérébrale et l'activité fonctionnelle de l'encéphale se trouvent être illustrés avec une netteté particulière dans les réactions convulsives périodiques de l'intoxication strychninique.

Les récentes observations de CARPI⁷⁸, confirment l'hypothèse de MORUZZI⁹⁵ qui voyait dans le brusque arrêt des convulsions électriques une conséquence de l'état d'anoxie dans lequel les cellules nerveuses se trouvent plongées à la suite de l'accroissement de leur activité fonctionnelle.

b) En dehors des réactions vasculaires consécutives aux altérations du métabolisme local, l'existence de réactions secondaires et résultant d'une action pharmacodynamique s'exerçant à distance et à travers des centres distincts a fait l'objet de diverses investigations.

Si l'on ne peut absolument exclure l'existence de mécanismes vasomoteurs nerveux dans la circulation vasculaire, leur fonction physiologique et leur rôle dans l'homéostasie circulatoire demeurent encore incertain: la notion même d'un tonus vasculaire cérébral neurogène apparaît douteuse, et la majorité des au-

⁹⁴ H. JASPER et T. C. ERICKSON, *J. Neurophysiol.* 4, 333 (1941).

⁹⁵ G. MORUZZI, *L'épilepsie expérimentale* (Hermann & Cie, Paris 1950).

teurs ont insisté sur le fait que la circulation cérébrale échappait en grande partie aux mécanismes de régulations nerveuses provenant des aires reflexogènes.

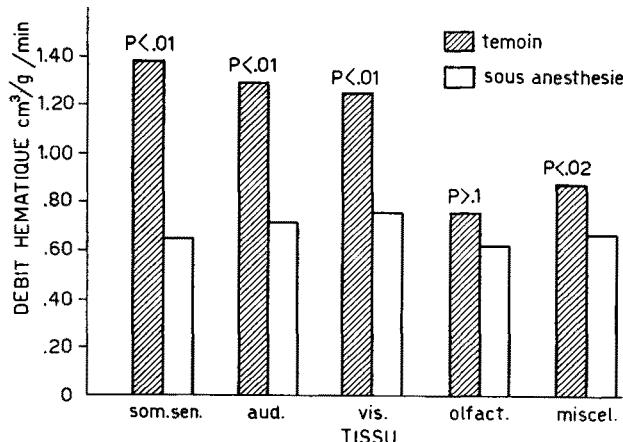


Fig. 20. Représentation graphique des valeurs du débit sanguin des différentes aires corticales cérébrales, et de leur altération au cours de la narcose par le thiopental.

On observe un abaissement marqué du débit dans les aires somatosensorielles, auditives et visuelles du cortex; les variations sont au contraire peu significatives dans l'aire olfactive et dans un échantillon moyen provenant des aires temporaire, suprasylvienne et médiale. Technique de la détermination par autoradiographie de la répartition du trifluoriodométhane marqué par I^{131} chez le chat
D'après SOKOLOFF (1957)

Au point de vue pharmacodynamique, l'hypothèse de la nature neurogène de la vasodilatation provoquée par les analeptiques se heurte au fait qu'une telle réaction n'est pas abolie par l'atropine, et échappe par conséquent au cadre général de la vasodilatation cholinergique⁹⁶.

En relation avec les phénomènes d'activation corticale généralisée provoqués par la stimulation de la formation réticulée du tronc cérébral, un ensemble de recherches ont été réalisées en vue d'examiner les répercussions de la stimulation des zones subcorticales sur la vasomotricité cérébrale.

Des résultats positifs ont été rapportés par GEIGER et SIGG^{96, 97}, qui ont observé que la stimulation d'une aire dans l'hypothalamus postérieur, ou encore la stimulations de la formation réticulée, provoquaient dans les épreuves de perfusion un accroissement du flux qui allait de pair avec l'accroissement de la consommation d' O_2 . INGVAR²¹ en enregistrant contemporanément les variations du débit veineux et l'EEG du chat, a observé à la suite de la stimulation de la formation réticulée une diminution de la résistance vasculaire cérébrale parallèle à la réaction de désynchronisation corticale.

Bien que l'un et l'autre de ces groupes d'expériences puissent être interprétées en fonction des effets fonc-

tionnels que la formation réticulée exerce au niveau du cortex, une telle conception ne saurait être généralisée.

Sans entrer dans une discussion qui paraît encore prématuée sur l'effet des stimuli physiologiques, nous nous limiterons à mentionner le fait qu'une étude pharmacologique permet de constater que divers agents sont susceptibles d'altérer le tracé EEG dans le sens d'une désynchronisation (ésérine) ou d'une synchronisation prolongée (scopolamine⁹⁸), sans entraîner par ailleurs de modifications appréciable de la vasomotricité cérébrale.

Nos propres expériences tendraient plutôt à indiquer qu'une désynchronisation ou une synchronisation même marquée du corticogramme ne s'accompagnent pas nécessairement d'un changement positif ou négatif de la circulation ou du métabolisme global.

Deux séries d'expériences illustreront pour conclure la complexité des mécanismes dont relèvent les corrélations observées entre les effets circulatoires et les actions fonctionnelles des agents pharmacodynamiques.

Dans le cas de la strychnine, une étude attentive révèle que l'action vasodilatatrice cérébrale relève de deux mécanismes nettement distincts selon les doses mises en jeu; tandis que l'action des faibles doses doit être interprété comme un effet de l'alcaloïde sur les centres sous-corticaux, l'action de doses convulsives peut être mise en rapport avec l'accroissement global du métabolisme cérébral (Fig. 21)⁷⁸.

Tableau III

Action des anesthésiques de la série barbiturique sur la vasodilatation cérébrale et l'activation EEG provoquées par le CO_2 chez le chien

	Vasodilatation cérébrale	Activation EEG
Pentobarbital et thiopental	Antagonisme	Antagonisme
Hexobarbital	—	Antagonisme
Aprobarbital et butethal	Antagonisme	—

Les produits ont été administrés à la dose de 5-10 mg/kg i. v.

Dans le cas du CO_2 , l'on est amené à reconnaître également une origine multiple à la vasodilatation cérébrale. Un groupe d'expériences poursuivies dans notre laboratoire sur l'action des barbituriques a permis de constater que selon les produits utilisés, l'antagonisme sur les effets vasculaires du CO_2 pouvait soit précéder (dans le cas de l'aprobarbital), soit au contraire suivre (dans le cas de l'hexobarbital) l'antagonisme que ces hypnotiques exercent vis-à-vis de l'activation du tracé électroencéphalographique (Tab. III).

⁹⁶ J. CROSSLAND, Proc. 3rd Int. Congr. Biochem. (Academic Press, New York 1956), p. 507.

⁹⁷ A. GEIGER et E. B. SIGG, Trans. Amer. Neurol. Assoc. 117, 1 (1955).

⁹⁸ D. BOVET et V. G. LONGO, XX^e Congrès Intern. de Physiologie, Résumés des Rapports (Bruxelles 1956), p. 306.

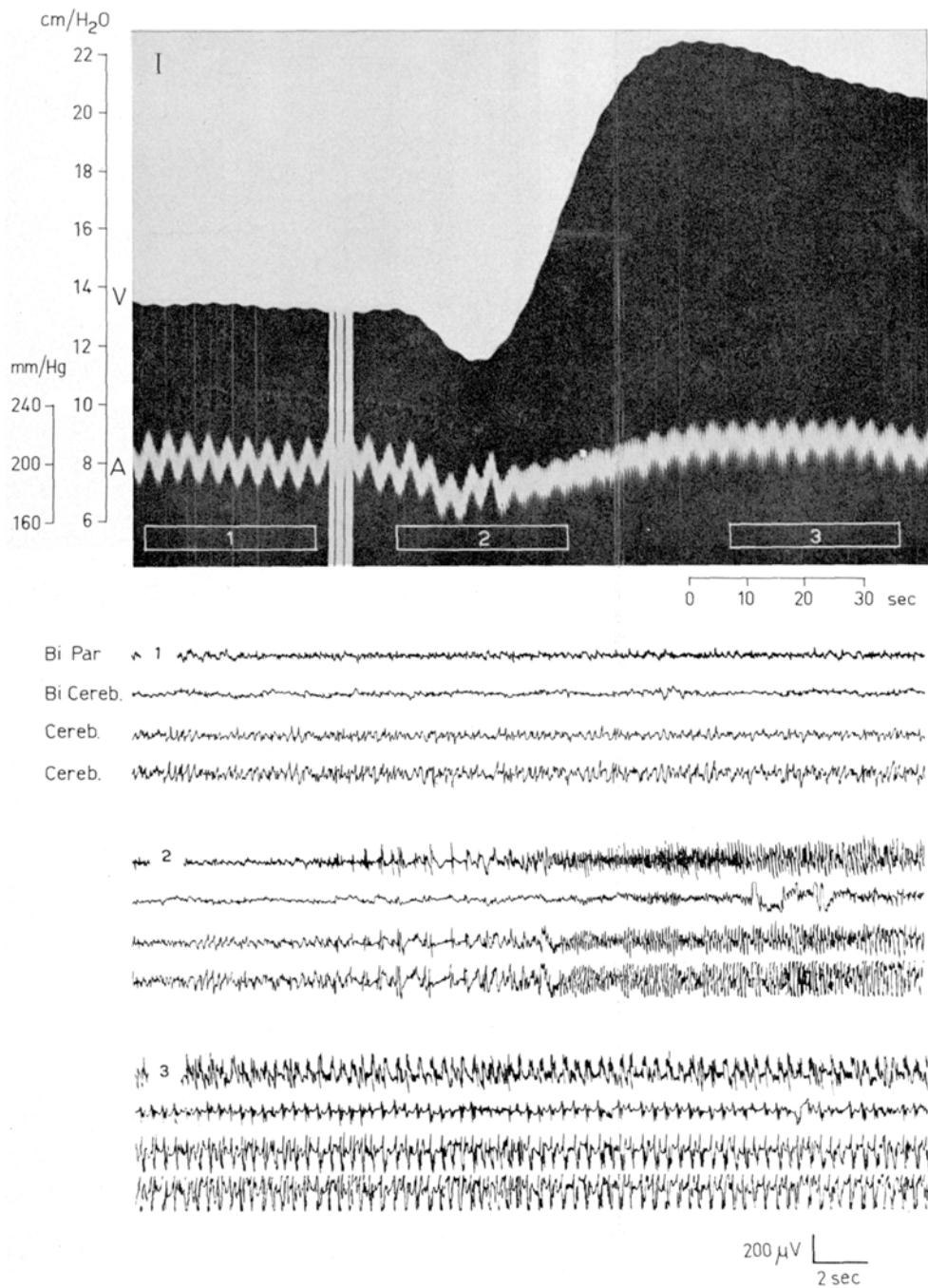


Fig. 21. Effets des fortes doses de strychnine (5 mg/kg i.v.) sur la pression artérielle (*A*), la pression veineuse cérébrale (*V*) et l'EEG chez le chien.

Les numéros de 1 à 3 correspondent sur le tracé des pressions aux enregistrements électroencéphalographiques reproduits.

CARPI (1958)

Une telle constatation suggère l'existence d'une régulation nerveuse de la circulation cérébrale, qui s'exercerait indépendamment de l'action activante.

Il nous apparaît en définitive que le problème tout entier des actions vasculaires et tensionnelles de l'anhydride carbonique mériterait d'être repris dans le cadre d'une synthèse qui réunirait nos connaissances sur les effets périphériques, réflexes et centraux du produit.

L'équilibre entre les régulations actives et passives de la circulation cérébrale. — La labilité de la Vasomotricité intracrânienne

Les considérations qui précédent ont fait apparaître les trois caractéristiques de la pharmacodynamie de la circulation cérébrale:

1^o une sensibilité propre des vaisseaux cérébraux, vis-à-vis des agents vasodilatateurs et vasoconstric-

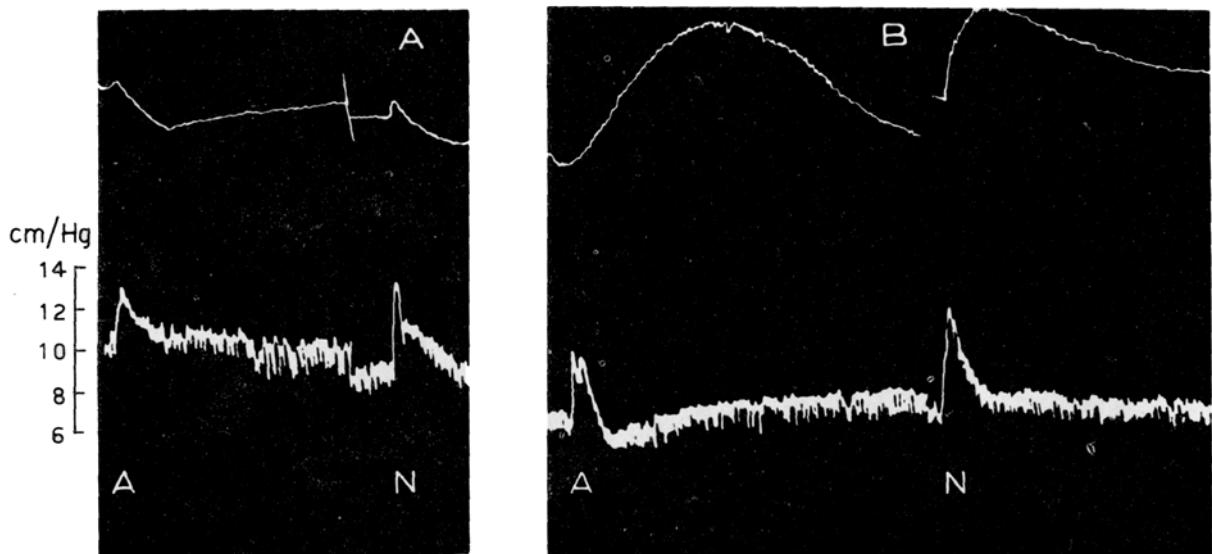


Fig. 22. Inversion de l'action de l'adrénaline (A, 0,001 mg/kg i.v.) et de la noradrénaline (N 0,001 mg/kg i.v.) à la suite d'un choc hémorragique chez le chien chloralosé.

Enregistrement du volume cérébral. Entre A et B, saignée

SCHMITT (1956)

teurs proprement dits, qui apparaît commune à la majorité de territoires vasculaires; elle se manifeste en particulier à l'égard de la noradrénaline et de l'adrénaline, de l'histamine, de l'acétylcholine, de leurs mimétiques et de leurs antagonistes.

2^o l'importance des corrélations existantes entre le débit cérébral et l'état fonctionnel de l'axe cérébro-spinal, dans lequel on a voulu reconnaître l'existence d'une régulation locale du tonus vasculaire par les besoins du métabolisme nerveux, et dont le CO₂ représenterait un intermédiaire particulièrement important.

3^o le rôle maintes fois reconnu de ce que l'on a proposé de nommer les réactions vasculaires passives, dans lesquelles les variations de la circulation cérébrale apparaissent commandées par les modifications de la pression artérielle générale.

On peut également signaler l'absence ou le caractère extrêmement limité sur la vasomotricité cérébrale, des réactions nicotiniques et ganglioplégiques, dont les points de départ se trouvent dans les aires reflexogènes ou dans les synapses des ganglions végétatifs, et dont les effets se transmettent normalement à la périphérie par voie neurogène (stimulation des chimio-récepteurs par la nicotine ou l'acétylcholine; action ganglioplégique du chlorure de tétraéthylammonium).

Il nous reste à souligner le fait que les différents facteurs, chimiques, métaboliques ou simplement mécaniques qui concourent à la régulation de la circulation cérébrale n'interviennent pas d'une manière indépendante, et que leur association donne lieu à des interférences dont l'interprétation pose de nouveaux problèmes.

En réalité la notion de la sensibilité des réactions vasculaires du cerveau aux agents chimiques, aux hor-

mones locales et aux produits du métabolisme, demande à être complétée et en quelque sorte corrigée par un second concept, celui de la balance, qui règle à tout moment l'équilibre entre la régulation chimique active et la régulation hydrostatique passive du débit cérébral.

Tandis qu'un niveau fonctionnel et métabolique élevé du cerveau correspond régulièrement à une grande sensibilité des vaisseaux aux agents hormonaux et chimiques, il apparaît au contraire que les facteurs mêmes qui provoquent un abaissement de la fonctionnalité du métabolisme cérébral entraînent à la fois une atténuation de la réactivité locale aux agents chimiques, et la prépondérance des réactions passives soumises aux variations de la pression artérielle générale.

Nous avons indiqué au début de cet exposé qu'une partie importante des acquisitions réalisées dans le domaine de la circulation cérébrale au cours des dernières décades, étaient liées en progrès des techniques d'investigation.

Sur le plan strictement expérimental le caractère labile et la fragilité des mécanismes qui concourent à la vasomotricité propre du cerveau ont été fréquemment signalés et il est aisément de constater comment les réactions des vaisseaux cérébraux aux substances typiquement vasoconstrictrices et vasodilatatrices peuvent s'atténuer jusqu'à disparaître entièrement à la suite d'un choc opératoire ou toxique ou même au cours d'une anesthésie profonde, chaque fois que s'instaure une vasoconstriction cérébrale durable qui se traduit par un accroissement de la résistance vasculaire cérébrale et un effondrement de la pression veineuse intracrânienne. En choisissant par exemple l'action vasoconstrictrice de l'adrénaline, un examen même super-

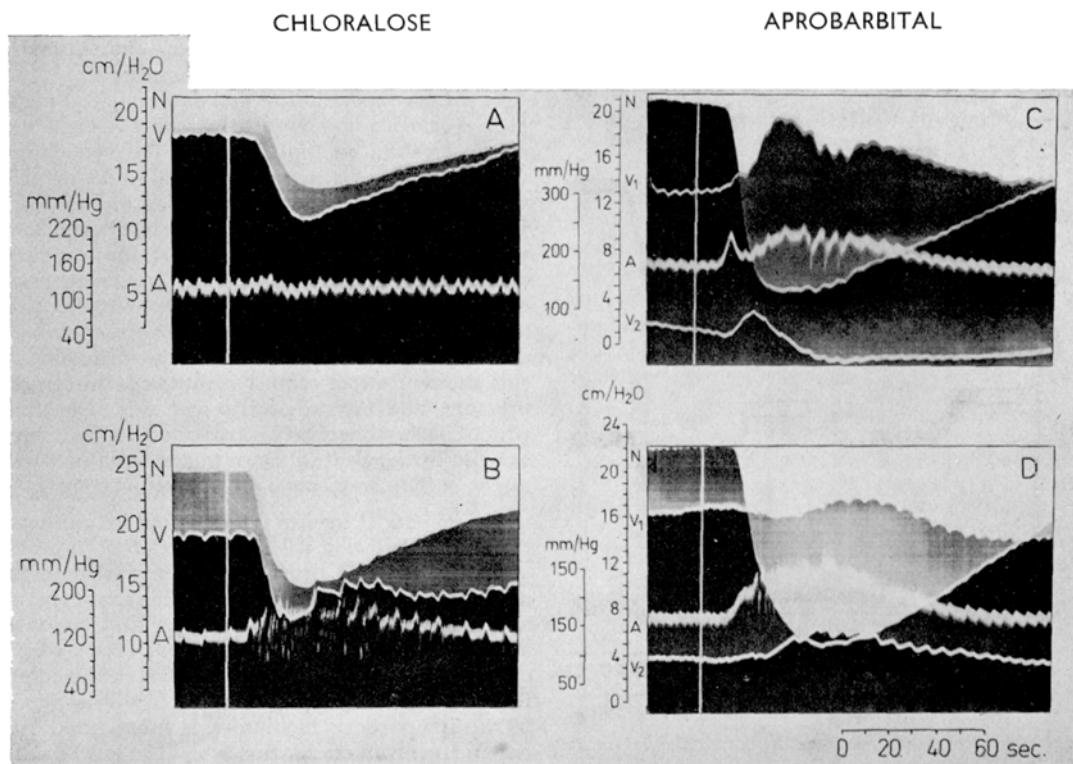


Fig. 23. Action de l'adrénaline sur la pression veineuse cérébrale (V et V_1) la pression artérielle (A) et le pléthysmogramme des cavités nasales (N). Chez les chiens chloralosés (tracés A et B), l'injection d'adrénaline entraîne une vasoconstriction à la fois dans les territoires cérébral et nasal. Chez les chiens en narcose barbiturique (aprobarbital; tracés C et D), l'injection d'adrénaline entraîne une vasoconstriction nasale caractéristique, mais la pression veineuse cérébrale suit passivement les variations de la pression artérielle; le tracé V_2 correspond à l'enregistrement de la pression veineuse générale (veine cave). Doses d'adrénaline:

$A: 0,0001 \text{ mg/kg i.v.}$; $B-C: 0,001 \text{ mg/kg i.v.}$; $D: 0,003 \text{ mg/kg i.v.}$

BOVET, VIRNO, GATTI et CARPI (1957)

ficiel de la littérature montre comment les doses mises en œuvre par les différents auteurs sont en quelque sorte proportionnelles à la sévérité de l'intervention que comportent la technique utilisée.

D'autre part on observe qu'une hypotension hémorragique (Fig. 22)⁴⁵, une narcose barbiturique profonde, (Fig. 23)⁴³ ou une trépanation même limitée entraînent régulièrement l'atténuation des propriétés vasoconstrictrices et l'inversion apparente de l'action de l'adrénaline dans le territoire vasculaire intracrânien. Dans chaque essai, l'action vasoconstrictrice propre de l'adrénaline fait place à une vasodilatation passive; la réactivité cérébrale se trouve abolie, alors même que les réponses des autres territoires vasculaires ne présentent aucunes modifications apparentes.

Il est intéressant de noter que les observations réalisées chez l'animal trouvent une correspondance exacte en clinique. En étudiant l'effet de la noradrénaline sur des sujets préalablement traités par des ganglioplégiques (aronad, pendiomide, hexaméthonium), MOYER, MORRIS et SNYDER (Fig. 24)⁹⁹ ont observé que la réduction caractéristique du débit cérébral qui s'observe

chez les sujets normaux, fait place à une accroissement passif du flux chez les sujets hypotendus.

Conclusions

En groupant dans l'étude qui précède, un ensemble de données expérimentales autour du thème général que représente l'étude des corrélations susceptibles de s'établir entre la vasomotricité cérébrale et l'activité fonctionnelle ou le métabolisme du système nerveux central, nous avons entendu souligner l'intérêt d'un argument qui, tout en dominant l'ensemble la pharmacodynamie de la circulation cérébrale, apparaît également significatif dans d'autres domaines.

Au point de vue physiologique, ce sont COBB et TALBOT qui, en 1927¹⁰⁰, en décrivant la congestion du bulbe olfactif qu'ils avaient observés chez le chat à la suite d'une inhalation d'ammoniac, documentaient pour la première fois la conception d'une exacte correspondance entre un stimulus sensoriel et la réponse des capillaires d'un centre localisé; bien que reprises sous d'autres formes par FULTON¹⁰¹, GERARD et SE-

⁴⁸ J. H. MOYER, G. MORRIS et H. SNYDER, Circulation 10, 265 (1954).

¹⁰⁰ S. COBB et J. H. TALBOT, Trans. Ass. Am. Physic. 42, 255 (1927).

¹⁰¹ J. F. FULTON, Brain 51, 310 (1928).

ROTHA¹⁰², SANTHA et CIPRIANI¹⁰³ et par d'autres, les suggestives expériences de ces premiers auteurs et l'interprétation qu'on voulait en donner attendent aujourd'hui encore une confirmation définitive.

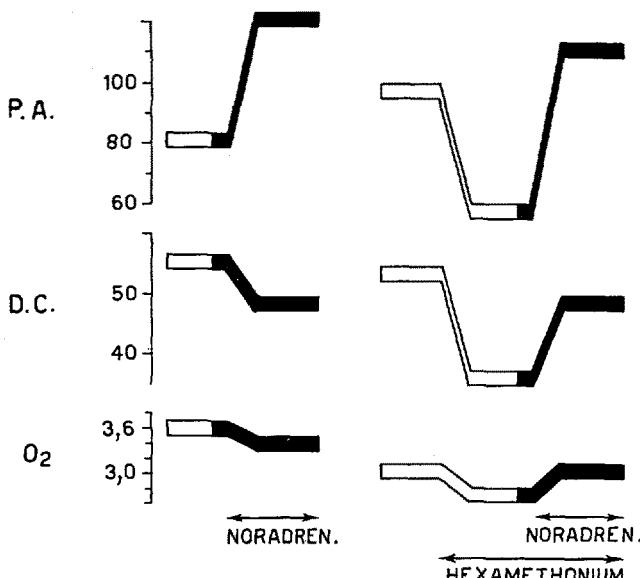


Fig. 24. Effets d'une perfusion continue de noradrénaline sur la pression artérielle, le débit sanguin cérébral et la consommation en O_2 du cerveau chez l'homme. Technique de KETY et SCHMIDT.

Chez le sujet normotensif l'hypertension artérielle provoquée par la noradrénaline s'accompagne d'une diminution du débit cérébral; chez le sujet chez lequel une hypotension a été provoquée par l'hexaméthonium ou l'Arfonad, on observe au contraire une augmentation du débit cérébral qui suit passivement les variations de la pression artérielle

D'après MOYER, MORRIS et SNYDER (1954)

Spéculant sur l'avenir, il serait aisément de montrer les implications que de telles études pourront revêtir en neurologie, en médecine expérimentale et en psychophysiology.

Mais restant sur le domaine plus concret des résultats déjà obtenus, nous nous limiterons à indiquer la convergence remarquable des conclusions auxquelles les pharmacologues, les physiologistes et les cliniciens sont déjà parvenus, et à souligner la nécessité de poursuivre l'investigation des problèmes ardus que soulève l'étude de la circulation cérébrale, en mettant simultanément à profit l'ensemble des méthodes aujourd'hui à notre disposition.

¹⁰² R. W. GERARD et H. SEROTA, Amer. J. Physiol. 116, 59 (1936).

¹⁰³ W. PENFIELD, K. VON SANTHA et A. CIPRIANI, J. Neurophysiol. 2, 257 (1939).

Summary

The study of the cerebral circulation, which constitutes an important chapter in the physiology of the central

nervous system, presents considerable technical difficulties because of the anatomical characteristics of this vascular region. Consequently, in order to overcome these difficulties, many clinical and experimental methods have been worked out: worth mentioning are the registration of the cerebral arterial inflow or the venous output, the measurement of the cerebrospinal fluid or the cerebral venous pressure, the determination of the difference O_2 , CO_2 or in inert gas-content between arterial and cerebral venous blood, the measurement of dilution curves in the cerebral blood of non-diffusible dyes, plethysmographic, thermoelectric and radiological techniques. Among these methods, the measurement of the cerebral arterio-venous differences in the inert gas-content of the blood, registration the cerebral venous output or of the cerebral venous pressure, and thermoelectric methods have given results which can be coherently interpreted, if the great influence exerted by surgical shock or anaesthesia on the reactivity of the cerebral vessels is taken into account.

The chemical agents which exert an influence on the cerebral circulation are of two different types: the vasoactive agents and drugs acting primarily on the central nervous system. Among agents of the first type, adrenaline and noradrenaline exert, in man and in experimental animals, a cerebral vasoconstrictor effect which is more or less marked according to the level of the cerebral blood flow. In fact, the normal cerebral vasoconstrictor response to the sympathetic mediators, is substituted by a passive rise in the brain circulation when the level of the cerebral blood flow has been depressed in consequence of barbiturate anaesthesia, surgical shock or circulatory collapse. The cerebral vasodilator responses are on the contrary, more regular; this is especially evident in the cases of histamine and CO_2 ; the latter being a product of neural tissue metabolism, can be considered as a very important factor in the physiological regulation of the cerebral bloodflow.

The second type of agent is particularly represented by sedative and analgetic drugs: the barbiturates exert a cerebral vasoconstrictor effect, whilst strychnine provokes vasodilation in the cerebral vessels; these effects which can be clearly observed in the cerebral circulation, appear to be strictly correlated with the effects exerted by these drugs on the functional activity of the central nervous system.

These indirect vascular reactions enable the nature of interrelationships between functional activity and cerebral circulation to be analyzed through its metabolic and neurogenic components, and illustrate the balance existing between the chemical (active) and the hydrostatic (passive) regulation of the brain circulation. The chemical (active) regulation is characterized by a high sensitivity of the cerebral vessels to the chemical and humoral agents and prevails when the functional and the metabolic activities of the central nervous system are elevated. The hydrostatic (passive) regulation is, on the contrary, characterized by variations in the cerebral bloodflow which are dependent on changes in the arterial pressure, and is predominant under conditions of depressed metabolic and functional activity in the central nervous system.