

# Caracterización del flujo sanguíneo cerebral luego de una lesión cerebral traumática leve

Iván Vergara Lam

7 de julio de 2023

## Resumen

Las lesiones cerebrales traumáticas son uno de los tipos de traumatismos que traen consigo una alta tasa de defunción en la población. Debido a ello, en la última década se han concentrado los esfuerzos en realizar modelos biomecánicos computacionales para profundizar en la comprensión del problema asociado a estas lesiones. Una de las formas que podrían permitir realizar un diagnóstico de la gravedad del accidente es evaluar cómo varía el flujo sanguíneo en este tipo de lesiones. Debido a lo anterior, el presente artículo se encargará de realizar un análisis basado en elementos finitos, mediante el uso de modelación bifásica integrando perfusión sanguínea, junto a simulaciones de contusiones cerebrales en una malla de tejido cerebral para caracterizar el flujo sanguíneo cerebral luego de una lesión cerebral traumática. Gracias a esto, se obtuvieron resultados que indicarían un gran impacto de la contusión a nivel vascular dentro de todo el cerebro, además de grandes variaciones en las propiedades del flujo sanguíneo. Lo anterior, permitió determinar las simplificaciones del modelo que afectaron la simulación, así como la relación existente entre el flujo acumulado y la variación de la presión intracraneal respaldada en la literatura. El presente trabajo abre una línea investigativa en las simulaciones biomecánicas del flujo sanguíneo, especificando qué pasos seguir para obtener resultados que permitan comprender cómo afectan realmente las lesiones cerebrales a quienes las sufren.

## 1. Introducción

La lesión cerebral traumática (TBI, por su sigla en inglés) es una lesión física al tejido cerebral que afecta temporal o permanentemente la función cerebral [1]. Según los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, por su sigla en inglés), una TBI es causada por un golpe o sacudida en la cabeza, o una lesión penetrante en la cabeza que interrumpe la normal funcionalidad del cerebro [2]. Actualmente, la lesión en la cabeza que resulta en TBI es una de las principales causas de mortalidad en Estados Unidos, contribuyendo a aproximadamente el 30% de todas las muertes relacionadas con lesiones [3]. La clasificación de las TBI depende de la gravedad, pueden ser leves, moderadas o graves, en base del nivel de conciencia o la puntuación de la escala de coma de Glasgow (GCS, por su sigla en inglés) después de la reanimación [4].

La importancia de este problema ha generado esfuerzos para modelar computacionalmente la deformación cerebral durante el impacto en la cabeza para comprender la patología de la TBI [5]. En esta línea, se ha desarrollado un campo de modelamiento computacional, modelos que se basan

en el Método de Elementos Finitos (FEM, por su sigla en inglés). Varios trabajos basados en FEM [5]-[9] han desarrollado modelos del impacto en la cabeza, los que, pese a que existen modelos de circulación sanguínea en el cerebro [10], se centran principalmente en estudiar los efectos a nivel de tejido cerebral, como un mapeo de las tensiones y deformaciones, con la finalidad de caracterizar con mayor precisión el tejido cerebral y predecir patologías asociadas a una TBI generada por el impacto.

Actualmente, métodos basados en imágenes médicas [11] permiten caracterizar el flujo sanguíneo en el tejido cerebral. Si bien los métodos basados en imágenes médicas pueden entregar información valiosa acerca del estado del paciente, las simulaciones de FEM se pueden utilizar en entornos clínicos para proporcionar información que de otro modo sería difícil de diagnosticar con la tecnología tradicional de imágenes médicas [12]. Debido a lo anterior, este proyecto se enfocará en la caracterización basada en un método de FEM de las implicancias de un impacto en la cabeza, que podría derivar en una TBI, a nivel de sistema circulatorio en el cerebro, al contrastar los campos de presiones generados por el flujo sanguíneo antes y después de aplicar un impacto en la cabeza.

A partir del contexto expuesto con anterioridad, se formuló la pregunta científica que motiva el desarrollo del presente proyecto: ¿Cómo varía el flujo sanguíneo en el cerebro cuando se presenta una lesión generada por un impacto en la cabeza? En particular, se busca modelar de manera computacional la perfusión sanguínea en una región del tejido cerebral, considerando parámetros descritos en la literatura, y luego, simular los efectos de un impacto en la cabeza, que podría derivar en una TBI, a nivel de sistema circulatorio en el cerebro.

## 2. Materiales y métodos

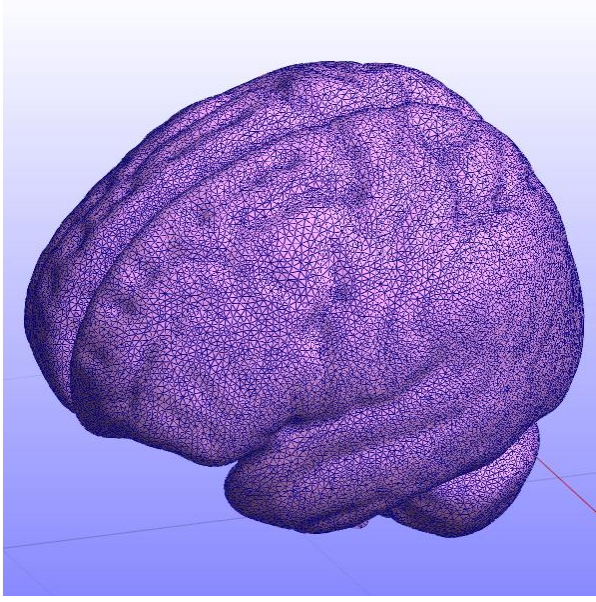
### 2.1. Generación de la malla

El presente trabajo y todas las simulaciones fueron realizadas utilizando un modelo de elementos finitos presentado en el artículo de Bennion, Zappalá, Potts et al. [13]. El archivo adjunto a este artículo se encuentra en formato `feb`, lo que facilitó su inspección en el *software* FEBio. El modelo presenta un objeto con tres componentes: líquido cefalorraquídeo, meninge y masa cerebral, esta última considera materia gris y materia blanca. Sin embargo, debido a los objetivos del proyecto, se decidió utilizar únicamente la sección de masa cerebral.

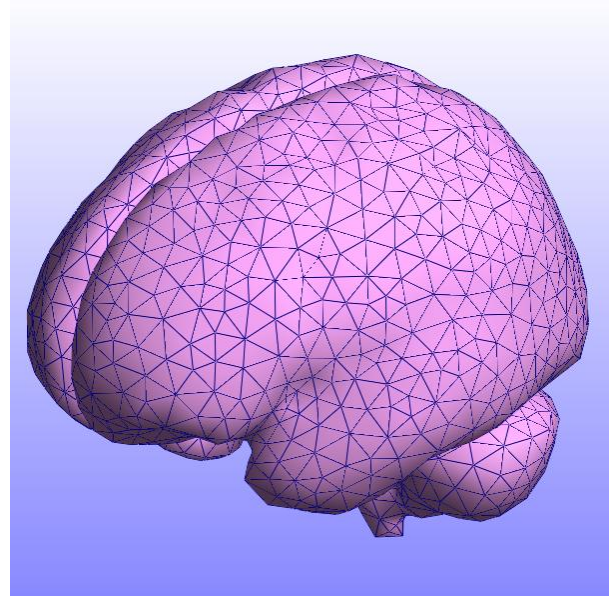
Lo primero que se pudo identificar fue la gran cantidad de elementos del modelo, por lo que, para poder realizar simulaciones, fue necesario aplicar un **MMG Remesh**, para ello, primero se evaluó el nivel de detalle que se requería y luego se utilizaron los parámetros de la Tabla 1. Finalmente, se obtuvo una malla tetraédrica de 22.000 elementos, la que entregó un nivel de detalle suficiente para lo que se buscaba simular, como se presenta en la Figura 1.

Parámetros	Valores
<i>Element size</i>	0.009
<i>Min element size</i>	0
<i>Global Hausdorff value</i>	0.05
<i>Gradation</i>	1.3

Tabla 1: Parámetros utilizados para el comando **MMG Remesh**



(a) Malla de cerebro original



(b) Malla luego de aplicar **MMG Remesh**

Figura 1: Mallas de cerebro antes y después de la simplificación

## 2.2. Modelación bifásica

Para incorporar el flujo sanguíneo en el cerebro, se utilizó el modelo *biphasic* integrado en el *software* FEBio, que simula la perfusión de un fluido hacia el interior de un sólido y describe su flujo según la ecuación de Darcy (1).

$$\mathbf{w} = -\mathbf{k} \cdot \nabla p \quad (1)$$

Donde  $\mathbf{w}$  representa el flujo del fluido relativo al sólido,  $\mathbf{k}$  el tensor de permeabilidad hidráulica y  $\nabla p$  el gradiente de presión intersticial del fluido.

Para definir un material bifásico, es necesario definir el factor de fluido en relación al sólido  $\varphi_0$  y la permeabilidad del medio al fluido  $k$ , para  $\varphi_0$  se escogió un valor que se encuentra en rangos fisiológicos normales según Muoio, Persson y Sendeski [14], mientras que  $k$  fue escogido según un valor estándar de permeabilidad, los parámetros se muestran en la Tabla 2. Adicionalmente, es necesario escoger por separado los materiales que modelan el sólido y el fluido, por lo que se investigó acerca de las propiedades mecánicas tanto del cerebro como de la sangre, cada procedimiento se describe a continuación.

Parámetros	Valores
$\varphi_0$	0.35
$k$	1 mm <sup>4</sup> /N · s

Tabla 2: Parámetros utilizados para el material bifásico

### 2.2.1. Modelo constitutivo del cerebro

Para modelar el tejido cerebral, se utilizó como base el reporte técnico presentado por Kleiven [15], en el que no se realiza distinción entre las propiedades mecánicas de la materia gris con la materia blanca y se modela todo el tejido cerebral como un material hiperviscoelástico, lo que corresponde a un material *Ogden* en FEBio. Los parámetros que describen el tejido cerebral se presentan en la Tabla 3.

Parámetros	Valores
$\nu$	0.5
$\rho$	1040 kg/m <sup>3</sup>
$G_0$	148 kPa
$G_1$	320 kPa
$G_2$	78 kPa
$G_3$	6.2 kPa
$G_4$	8 kPa
$G_5$	0.1 kPa
$G_6$	3 kPa
$\beta_1$	10 <sup>6</sup> s <sup>-1</sup>
$\beta_2$	10 <sup>5</sup> s <sup>-1</sup>
$\beta_3$	10 <sup>4</sup> s <sup>-1</sup>
$\beta_4$	10 <sup>3</sup> s <sup>-1</sup>
$\beta_5$	10 <sup>2</sup> s <sup>-1</sup>
$\beta_6$	10 s <sup>-1</sup>

Tabla 3: Parámetros utilizados para el tejido cerebral

### 2.2.2. Modelo del flujo sanguíneo cerebral

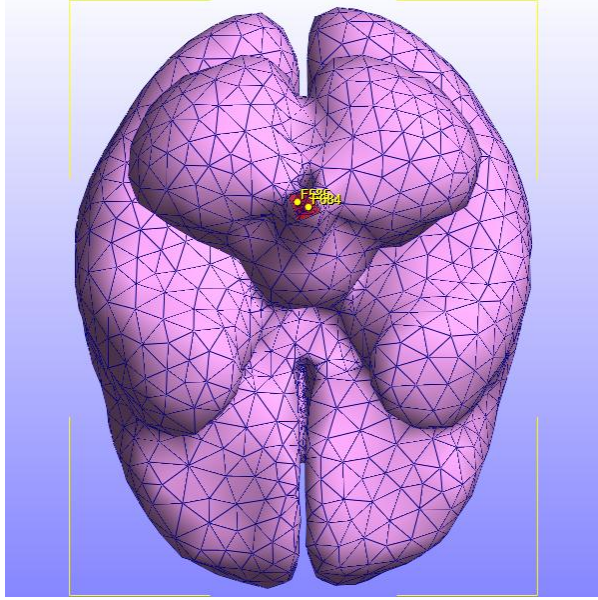
Para el flujo sanguíneo, se utilizó como base el artículo de Kenner [16], en el que se encontró un valor experimental para la densidad de la sangre de  $\mu = 994 \text{ kg/m}^3 \pm 3,2 \text{ kg/m}^3$ . Por simplicidad, se modeló la sangre como un fluido newtoniano con densidad  $\mu = 1000 \text{ kg/m}^3$ . De igual manera, se escogió un modelo de perfusión constante e isotrópico, considerando los resultados del artículo de Józsa, Padmos, Samuels et al. [17], en el que se obtuvo una gran similitud entre los modelos isotrópico y anisotrópico para la perfusión sanguínea en el cerebro.

## 2.3. Simulación del impacto en la cabeza

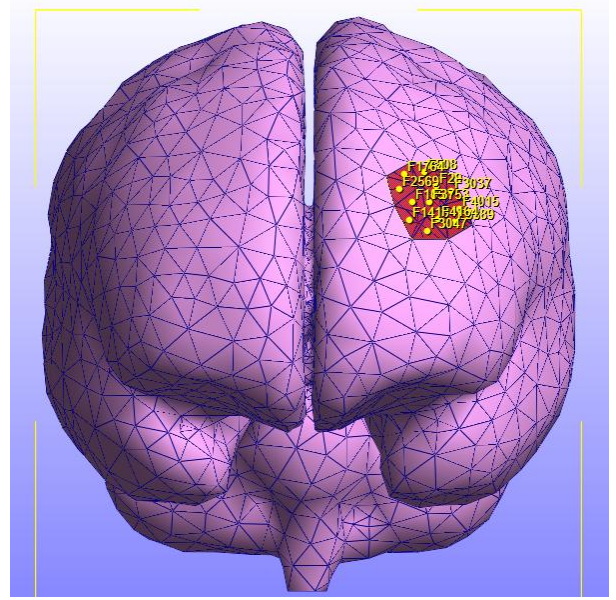
Para la simulación del impacto en la cabeza que podría derivar una lesión traumática leve, se utilizaron los datos entregados por el artículo de Li, Zhou y Kleiven [7], en el que se modeló a



nivel cerebral el golpe recibido por un jugador de fútbol americano universitario, quien posteriormente perdió la conciencia [18]. Li, Zhou y Kleiven simulan el impacto mediante la aplicación de aceleración rotacional y traslacional sobre el centro de gravedad de los modelos de cabeza. Para adaptar este modelo al proyecto, se impuso un empotramiento en el tronco encefálico y se aplicó un desplazamiento prescrito de 5 mm sobre 12 caras de la malla en la zona del hueso frontal del cráneo, los que se muestran en las Figuras 2a y 2b, respectivamente.



(a) Caras de la malla sobre las que se aplicó el empotramiento



(b) Caras de la malla sobre las que se aplicó el desplazamiento prescrito

Figura 2: Simulación del impacto en la cabeza

## 2.4. Simulación de la variación en el flujo sanguíneo

Para caracterizar la variación en el flujo sanguíneo, en primer lugar, se simuló la perfusión del flujo sanguíneo únicamente en presencia de la fuerza de gravedad, además, se fijó la condición de borde de presión nula en la superficie del cerebro. Posteriormente, se realizó la misma simulación, pero considerando el empotramiento y el desplazamiento prescrito mencionado anteriormente, lo que permitió analizar la evolución del flujo en presencia de tensiones y deformaciones. Con ello, se obtuvo un campo de presiones del fluido al interior del tejido cerebral (*effective fluid pressure*), así como un campo vectorial del flujo descrito en la ecuación (1). Adicionalmente, se calculó la integral de la presión respecto al tiempo, lo que representa el flujo acumulado de fluido a través de una sección transversal en función del tiempo.

## 3. Resultados

### 3.1. Campos de presión del fluido

Se realizó un mapeo de las presiones de la sangre sobre la configuración del cerebro tanto en el caso sin impacto como en el caso luego del golpe. Para ambos casos se presentan el primer

y el último instante de la simulación. Los resultados se pueden observar en las Figuras 3 y 4, respectivamente.

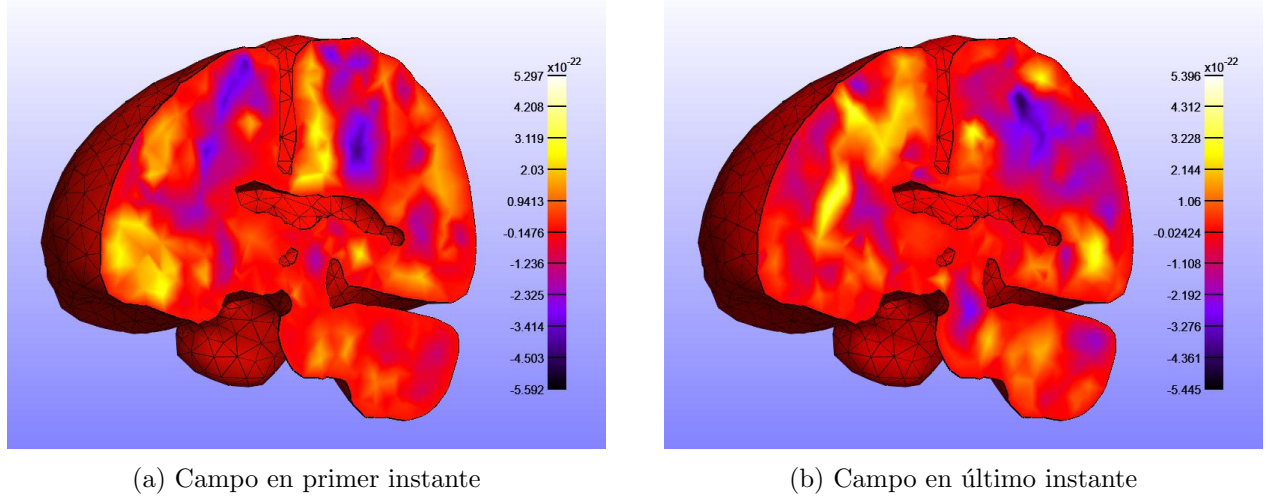


Figura 3: Campos de presión de la sangre dentro del cerebro antes del impacto (KPa)

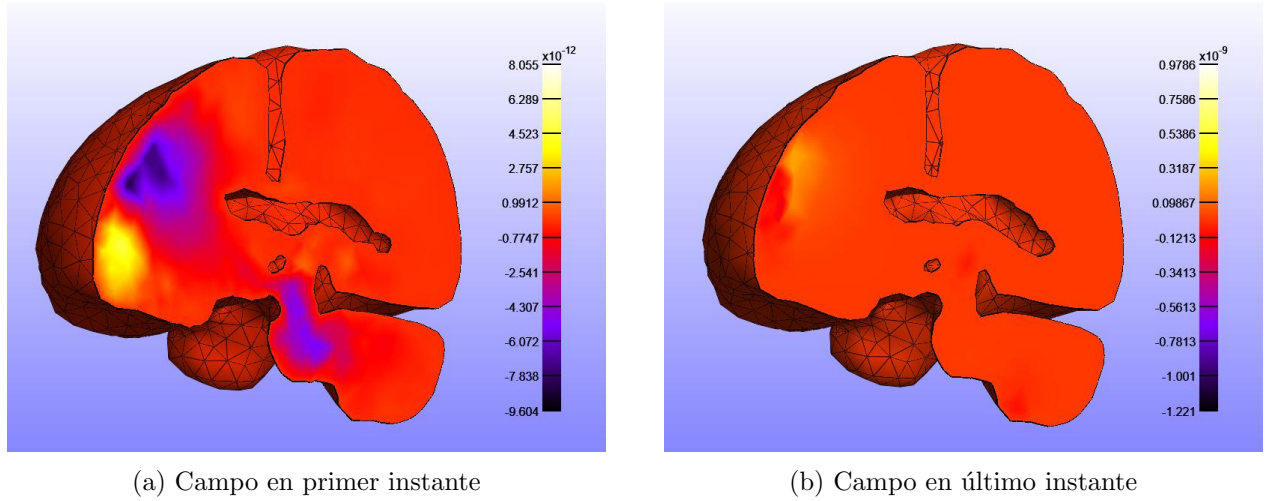
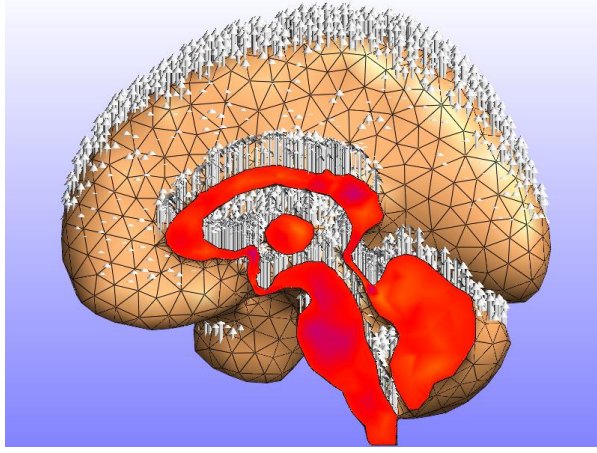


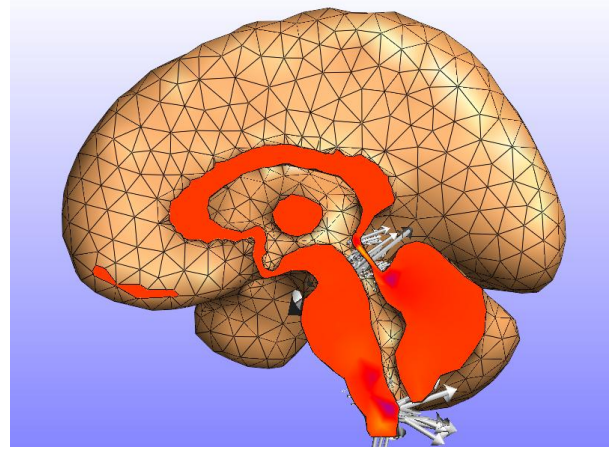
Figura 4: Campos de presión de la sangre dentro del cerebro luego del impacto (KPa)

### 3.2. Campos de flujo

Se graficaron los campos vectoriales de flujo  $w$  sobre la configuración del cerebro tanto en el caso sin impacto como en el caso luego del golpe. Para ello, se realizó un corte transversal que separa ambos hemisferios del cerebro. Los resultados se pueden observar en las Figuras 5a y 5b, respectivamente.



(a) Campo de flujo  $w$  antes del impacto

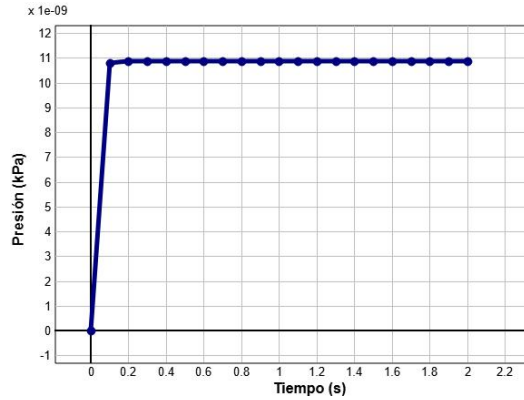


(b) Campo de flujo  $w$  luego del impacto

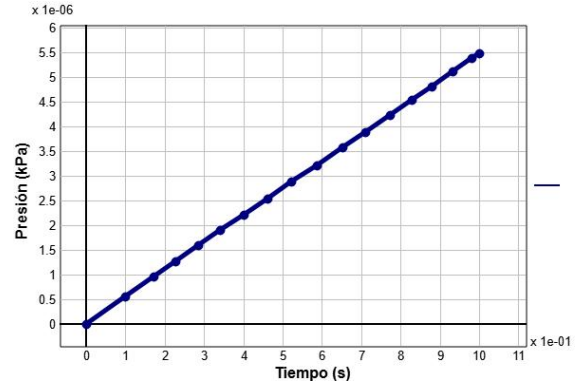
Figura 5: Campos de flujo  $w$  antes y después del impacto

### 3.3. Flujo acumulado de fluido

Se graficó la integral de la presión existente en el mismo plano de corte utilizado para el inciso de campos de flujo tanto en el caso sin impacto como en el caso luego del golpe. Los resultados se pueden observar en las Figuras 6a y 6b, respectivamente.



(a) Flujo acumulado antes del impacto



(b) Flujo acumulado después del impacto

Figura 6: Flujo acumulado del fluido

## 4. Discusión

En primer lugar, se analizan los mapeos de los campos de presiones de sangre al interior del cerebro cuando existe perfusión. En cuanto al cerebro antes del impacto, se puede apreciar que existe un comportamiento aleatorio, lo que puede explicarse por la existencia de una única condición de borde para el modelo de presión. Al contrastarlo con la literatura, no existe presencia de simetría en los campos de presión, como si ocurre, por ejemplo, en el estudio de Józsa, Padmos, Samuels et al. [17]. Una alternativa posible para solucionar esta aleatoriedad es utilizar un modelo que considere entradas y salidas del flujo sanguíneo, en el que se puedan fijar condiciones de borde

asociadas a las presiones y velocidades.

Respecto a los campos de presiones de sangre en el modelo luego del impacto, se puede evidenciar la incidencia que este posee sobre la perfusión sanguínea. De igual manera, es posible notar en como varían las presiones en el tiempo luego del impacto, con la aparición de valores de presión mas grandes a medida que avanzan los pasos temporales de la simulación. En particular, resulta interesante como en la zona del impacto existe una presión negativa inmediatamente después de su ocurrencia, lo que probablemente se deba a la compresión del material, ya que justo abajo aparece una zona con grandes presiones, debido a la dilatación de esa región. De igual manera, la zona de presión negativa evoluciona hasta convertirse en la región con mayor presión en el último paso de la simulación.

En cuanto a los campos de flujo, es fácil notar que en el caso previo al impacto el campo vectorial  $\mathbf{w}$  posee solo una componente  $\hat{z}$ . El análisis de este campo vectorial deja en evidencia una posible falla del modelo, en particular, puede deberse a la presencia de la fuerza de gravedad como la única carga sobre el modelo, lo que se aleja mucho de la realidad. Una posible solución para esta problemática podría ser generando una mejor aproximación de las cargas en la zona del cerebro, al considerar, por ejemplo, una carga sobre toda la superficie dada por las tensiones de corte del líquido cefalorraquídeo, como en el trabajo de Bothwell, Janigro y Patabendige [19], en el que se afirma que el líquido cefalorraquídeo aumenta la presión intracraneal.

En el caso del flujo luego del impacto, se puede apreciar que existe mayor magnitud del campo en las zonas de menor volumen, en particular, en el cuerpo calloso. La causa de ello puede ser por problemas con las condiciones de borde, debido a que en la simulación se pueden apreciar cambios abruptos en las presiones en esa zona. Adicionalmente, se puede notar que el efecto de la gravedad se vuelve casi despreciable en presencia del impacto, lo que queda en evidencia al inspeccionar la variación en el campo vectorial, siendo muy marcado en el eje  $\hat{z}$  en el primer caso, pero notando que en el segundo caso no se presenta este comportamiento.

Por último, la integral de la presión en una región respecto al tiempo puede ser de gran utilidad cuando se quieren apreciar los cambios en el flujo sanguíneo cerebral. En el trabajo de Golding, Robertson y Bryan [20] se propone un modelo que describe las presiones intracraneales en presencia de una lesión cerebral traumática, el cual, al igual que el gráfico de la Figura 6b, presenta un comportamiento lineal y creciente. Lo anterior podría implicar que la simulación del impacto en la cabeza permite replicar, de manera similar, las variaciones de presión intracraneales. Sin embargo, es necesario mayor revisión en esta línea para validar este aspecto del modelo.

Finalmente, en el presente proyecto se ha cumplido el objetivo planteado inicialmente, ya que ha permitido estudiar, a modo general, el comportamiento del flujo sanguíneo cerebral luego de un impacto en la cabeza que podría derivar en una lesión traumática leve. Si se quiere continuar con el desarrollo de modelos en este campo, se debería tener en cuenta utilizar una malla más refinada, que permita estudiar deformaciones y variaciones en la presión a una escala significativamente menor. Asimismo, se recomienda considerar un modelo de perfusión que considere entradas y salidas de flujo, con la finalidad de establecer condiciones de borde que se apeguen más a un modelo real, además de una carga superficial que simule las condiciones de presión intracraneal.



# Referencias

- [1] S. Parikh, M. Koch y R. K. Narayan, «Traumatic Brain Injury,» *International Anesthesiology Clinics*, vol. 45, n.º 3, págs. 119-135, 2007. DOI: [10.1097/AIA.0b013e318078cfe7](https://doi.org/10.1097/AIA.0b013e318078cfe7). URL: [https://journals.lww.com/anesthesiaclinics/Fulltext/2007/04530/Traumatic\\_Brain\\_Injury.8.aspx](https://journals.lww.com/anesthesiaclinics/Fulltext/2007/04530/Traumatic_Brain_Injury.8.aspx).
- [2] A. Capizzi, J. Woo y M. Verduzco-Gutierrez, «Traumatic Brain Injury: An Overview of Epidemiology, Pathophysiology, and Medical Management,» *Medical Clinics of North America*, vol. 104, n.º 2, págs. 213-238, 2020, Physical Medicine and Rehabilitation: An Update for Internists, ISSN: 0025-7125. DOI: [10.1016/j.mcna.2019.11.001](https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.11.001). URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025712519301294>.
- [3] M. Faul, L. Xu, M. M. Wald y V. G. Coronado, *Traumatic Brain Injury in the United States: Emergency Department Visits, Hospitalizations and Deaths 2002–2006*. 2010. URL: [https://www.cdc.gov/traumaticbraininjury/pdf/blue\\_book.pdf](https://www.cdc.gov/traumaticbraininjury/pdf/blue_book.pdf).
- [4] J. Ghajar, «Traumatic brain injury,» *The Lancet*, vol. 356, n.º 9233, págs. 923-929, 2000, ISSN: 0140-6736. DOI: [10.1016/S0140-6736\(00\)02689-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02689-1). URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673600026891>.
- [5] J. D. Finan, S. N. Sundaresh, B. S. Elkin, G. M. McKhann y B. Morrison, «Regional mechanical properties of human brain tissue for computational models of traumatic brain injury,» *Acta Biomaterialia*, vol. 55, págs. 333-339, 2017, ISSN: 1742-7061. DOI: [10.1016/j.actbio.2017.03.037](https://doi.org/10.1016/j.actbio.2017.03.037). URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1742706117302076>.
- [6] J. D. Finan, «Biomechanical simulation of traumatic brain injury in the rat,» *Clin Biomech (Bristol, Avon)*, vol. 64, págs. 114-121, ene. de 2018. DOI: [10.1016/j.clinbiomech.2018.01.015](https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2018.01.015). URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29449041/>.
- [7] X. Li, Z. Zhou y S. Kleiven, «An anatomically detailed and personalizable head injury model: Significance of brain and white matter tract morphological variability on strain,» *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, vol. 20, págs. 403-431, abr. de 2021, 021304, ISSN: 1617-7940. DOI: [10.1007/s10237-020-01391-8](https://doi.org/10.1007/s10237-020-01391-8). URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10237-020-01391-8>.
- [8] A. Madhukar y M. Ostoj-Starzewski, «Finite Element Methods in Human Head Impact Simulations: A Review,» *Current Opinion in Biomedical Engineering*, vol. 47, págs. 1832-1854, 2019. DOI: [10.1007/s10439-019-02205-4](https://doi.org/10.1007/s10439-019-02205-4). URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10439-019-02205-4>.
- [9] X. Zhan, A. Oeur, Y. Liu et al., «Translational models of mild traumatic brain injury tissue biomechanics,» *Current Opinion in Biomedical Engineering*, vol. 24, pág. 100422, 2022, ISSN: 2468-4511. DOI: [10.1016/j.cobme.2022.100422](https://doi.org/10.1016/j.cobme.2022.100422). URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468451122000551>.
- [10] P. Perdikaris, L. Grinberg y G. E. Karniadakis, «Multiscale modeling and simulation of brain blood flow,» *Physics of Fluids*, vol. 28, n.º 2, feb. de 2016, 021304, ISSN: 1070-6631. DOI: [10.1063/1.4941315](https://doi.org/10.1063/1.4941315). URL: <https://pubs.aip.org/aip/pof/article-abstract/28/2/021304/926930/Multiscale-modeling-and-simulation-of-brain-blood>.
- [11] E. Rostami, H. Engquist y P. Enblad, «Imaging of Cerebral Blood Flow in Patients with Severe Traumatic Brain Injury in the Neurointensive Care,» *Frontiers in Neurology*, vol. 5, 2014, ISSN: 1664-2295. DOI: [10.3389/fneur.2014.00114](https://doi.org/10.3389/fneur.2014.00114). URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2014.00114>.
- [12] E. Griffiths y S. Budday, «Finite element modeling of traumatic brain injury: Areas of future interest,» *Current Opinion in Biomedical Engineering*, vol. 24, pág. 100421, 2022, ISSN: 2468-4511. DOI: [10.1016/j.cobme.2022.100421](https://doi.org/10.1016/j.cobme.2022.100421). URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S246845112200054X>.
- [13] N. J. Bennion, S. Zappalá, M. Potts, M. Woolley, D. Marshall y S. L. Evans, «In vivo measurement of human brain material properties under quasi-static loading,» en, *J R Soc Interface*, vol. 19, n.º 197, pág. 20220557, dic. de 2022. DOI: [10.1098/rsif.2022.0557](https://doi.org/10.1098/rsif.2022.0557). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9748497>.
- [14] V. Muoio, P. B. Persson y M. M. Sendeski, «The neurovascular unit – concept review,» *Acta Physiologica*, vol. 210, n.º 4, págs. 790-798, 2014. DOI: [10.1111/apha.12250](https://doi.org/10.1111/apha.12250). eprint: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/apha.12250>. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/apha.12250>.
- [15] S. Kleiven, «Predictors for traumatic brain injuries evaluated through accident reconstructions,» SAE Technical Paper, inf. téc., 2007. DOI: [10.4271/2007-22-0003](https://doi.org/10.4271/2007-22-0003). URL: <https://www.sae.org/publications/technical-papers/content/2007-22-0003>.
- [16] T. Kenner, «The measurement of blood density and its meaning,» en, *Basic Res Cardiol*, vol. 84, n.º 2, págs. 111-124, mar. de 1989. DOI: [10.1007/BF01907921](https://doi.org/10.1007/BF01907921). URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2658951>.
- [17] T. I. Józsa, R. M. Padmos, N. Samuels, W. K. El-Bouri, A. G. Hoekstra y S. J. Payne, «A porous circulation model of the human brain for in silico clinical trials in ischaemic stroke,» en, *Interface Focus*, vol. 11, n.º 1, pág. 20190127, dic. de 2020. DOI: [10.1098/rsfs.2019.0127](https://doi.org/10.1098/rsfs.2019.0127). URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33343874/>.
- [18] F. Hernandez, L. C. Wu, M. C. Yip et al., «Six Degree-of-Freedom Measurements of Human Mild Traumatic Brain Injury,» *Annals of Biomedical Engineering*, vol. 43, n.º 8, págs. 1918-1934, ago. de 2015. DOI: [10.1007/s10439-014-1212-4](https://doi.org/10.1007/s10439-014-1212-4). URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10439-014-1212-4>.
- [19] S. W. Bothwell, D. Janigro y A. Patabendige, «Cerebrospinal fluid dynamics and intracranial pressure elevation in neurological diseases,» en, *Fluids Barriers CNS*, vol. 16, n.º 1, pág. 9, abr. de 2019. DOI: [10.1186/s12987-019-0129-6](https://doi.org/10.1186/s12987-019-0129-6). URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6456952/>.
- [20] E. M. Golding, C. S. Robertson y R. M. Bryan, «The Consequences of Traumatic Brain Injury on Cerebral Blood Flow and Autoregulation: A Review,» *Clinical and Experimental Hypertension*, vol. 21, n.º 4, págs. 299-332, 1999, PMID: 10369378. DOI: [10.3109/10641969909068668](https://doi.org/10.3109/10641969909068668). URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10369378/>.