

Kan-Beyin Bariyerinin Fizyopatolojisi

Nebi Yılmaz

Özet:

Kan-beyin bariyeri, suda çözülen maddelerin kandan santral sinir sistemine geçişini sınırlayan, ve serebral parankima ve ayrıca koroid pleksus epitelyumyal hücreleri arasında penetrasyonu kısıtlayan serebral kapiller endotelial hücreler arasında bulunan bulunan birleşme yerleridir. Bir dizi özelleşmiş aracı transport sistemleri diğer şeyler arasından glukoz ve belirli amino asitlerin geçişine izin verirler. Bu çalışmada, kan-beyin bariyerinin anatomisini, fizyolojisini ve fizyopatolojisini son literatürü gözden geçirerek inceledik.

Anahtar Kelimeler: Kan-beyin bariyeri, kapiller endotel hücresi

İlk olarak 1880 yılında Paul Ehrlich tarafından kan ve beyin arasında seçici geçirgen bir yapı bulunduğu ileri sürüldü. Ehrlich tripan mavisi olarak bilinen doku boya maddesini intarvenöz olarak verdi. Bu boya maddesi ile tüm organların boyandığını, yalnız beyin dokusunun boyanmadığını tespit etti (1). Goldmann, bu çalışmayı daha da aydınlatmak için beyin omurilik sıvısı içerisine aynı boyayı enjekte etti. Sonuç olarak beyin dışında diğer organların boyanmadığını gördü (2). Bu şekilde diğer organlar arasında olmayan, yalnız beyin ile kan arasında mevcut olan bir bariyer olduğu sonraki deneysel çalışmalarda da rapor edildi (3). Kan beyin bariyeri, beyin ekstrasellüler ortamının sıkı bir şekilde düzenlenmesini sağlayan bir sistemdir. Kan beyin bariyeri geçirgen olmak zorundadır, çünkü beyin bütün metabolik ihtiyacını kandan alır ve metabolik artıklarını kana verir. Beyin kapillerindeki endotelial hücreler diğer organlardaki endotelial hücrelerden oldukça farklıdır. Bu farklılığa neden olan en önemli yapısal olay hücrelerin birbiri ile sıkı ilişki içerisinde olmasıdır (4).

Suda çözülen maddelerin kandan santral sinir sistemine geçişini, serebral parankime penetrasyonunu kısıtlayan kan-beyin bariyeridir. Koroid pleksus epitelyal hücreleri arasında penetrasyonu kısıtlayan kan-beyin omurilik sıvısı (BOS) serebral endotelial hücreler arasında bulunan gergin zonula okludens denilen birleşme yerleri tarafından sınırlanır. Ancak bazı özelleşmiş transport sistemleri glukoz, aminoasit ve özellikle nörotransmitterlerin prokürsörlerinin geçişine imkân sağlar (1,3). Beyin damarlanması erken embriyonik dönemde oluşur ve bu dönemde endotel hücreleri vücudun diğer kısımları gibi fenestrasyonlara sahiptir. Endotelial dokunun nöral doku ile penetrasyonundan kısa süre sonra fenestrasyonlar giderek artan bir oranda azalmaya başlar (5,6).

Yazışma Adresi: Dr.Nebi YILMAZ

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, VAN

Bu nedenle endoteldeki kan beyin bariyeri özelliklerinin genetik olarak kodlanmadığı, nöral doku kaynaklı bir sinyal ile başlatıldığına inanılır. Embriyonik dönemde beyin içine yapılan periferik doku transplantasyonlarından sonra bu bölgedeki endotelde kan-beyin bariyeri özellikleri oluşmaz (2). Kan beyin bariyerini oluşturan parankimal sinyallerin perivasküler astroglialardan kaynaklandığı düşünülür (7).

Elektron mikroskopik çalışmalarda, kan kapiller lümeni extrasellüler aralıktan nöron ve nöroglia tarafından ayrıldığı gösterilmiştir(9). Kan beyin bariyerinde kabul edilen ve plazma içeriğinin beyin ekstrasellüler kompartmanına girişini engelleyen iki farklı morfolojik yapısı vardır. Bunlar kapiller endotelium ve circumventriküler organların özelleşmiş endotelialarıdır. Beyindeki damar yapıları beyindeki iyonların transportu ve beyin fonksiyonları için gereken metabolik maddelerin hareketlerini iki yönlü olarak düzenleyen özel bir endotel içerir (2,5).

Bu endotelin diğer organlarda bulunan endotelinden farkları şunlardır:

- Fenestrasyon bulundurmazlar.
- Zonula occludentes bulundurulur.
- Hücresele plasmalemmal veziküller.
- Kapiller duvarın dış kısmında çok sayıda ve yapışmış şekilde astroitik foot prosesler bulundurulur (4,5).

Endoteller arası boşluk dışında damar duvarında boşluk içermezler. Endotelin intersellüler zonulae occludentesler beş tabakalı adezyonlardır ve kapiller çevresinde nokta şeklinde yapışırılar. Birbirlerine oldukça sık bir şekilde yapışmış matrixleri bulundurarak su ve solütlerin hareketine karşı koyarlar. Beyin damarlarının endoteliumu çok düşük permeabilitesi vardır. Endotelin zonulae occludentesleri 6-8 Å çapında olup, yalnız su, Na ve Cl⁻ un geçişine izin verir (5,8).

Mikrovasküler kan beyin bariyerinin ultrastrüktürel yapısı 6 ana başlıkla özetlenebilir:

- Endotel hücreli pentalaminar tight junctionlar
- Kesintisiz bazal membran

3. Endotel hücrelerinin mikropinositik aktivitelerinin az olması
4. Endotel hücrelerindeki mitokondrinin fazla olması
5. Endotel hücrelerinde fenestrasyonların olmaması
6. Bazal membranların astroglial çıkıntılarının iyi bir şekilde desteklenmiş yapısal oluşum (1,4,5).

Endotel hücreleri, bazal membran ve astrositlerin foot processleri ile çevrilidir. Bu durum permeabilite membranı ile doğrudan ilişkili değildir. Buradaki astrositler yüksek miktarlarda karbonik anhidraz ve nükleozid fosfataz enzimleri içerir. Bu enzimlerden nükleozid fosfataz perikapiller bazal membran ve astrosit processlerinde bol miktarda bulunmasına rağmen, endotel hücrelerinde bulunmaz. Nükleozid fosfataz, endotel hücrelerinden KBB bariyerine sinyal vererek interstisyel sıvıdaki potasyumun regulasyonunu sağlar. Beyin kapiller endoteli transendotelyal makromoleküler geçişi engelleyebilir. Beyin endotelindeki porların relatif olarak eksikliği c- AMP, c-GMP ve protein kinaz C gibi sekonder mesajlı sistemler tarafından yönlendirilebilir. Ayrıca bu durum permeabilitenin kalsiyum ve calmoduline bağlı protein-kinaz II' ye bağlı olduğunu gösterir. Yine kan-beyin bariyerinin insülin ve alfa reseptörlerine sahip olduğu gösterilmiştir (4,7,8).

Beyindeki bazı alanlar, kapiller epitel zonulae occludens ve damarların fenestrasyonu bulundurmazlar. Bu yapılar "circumvetriküler organlar" olarak adlandırılır. Bunlar genellikle ventrikül çevresinde bulunur, salgı aktiviteleri olan ve plasma ile direkt ilişkili olan yapılardır.

Circumvetriküler organlar:

1. Koroid pleksus
2. Area postrema
3. Nörohipofiz
4. Supraoptik krest
5. Median eminens
6. Subfornikal ve subkomissural organlar

Koroid pleksus epitelyumunun geçirgenlik özelliği beyin-kapiller endotelindeki benzer şekilde meydana gelmiştir. Ancak koroid pleksustaki kapiller endotel hücrelerinin geçirgenliği oldukça fazladır (5,9).

Kan beyin bariyerini etkileyen faktörler:

1. Maddenin kana karışma durumu
2. Değişimi yapabilecek yüzey alanı
3. Maddenin yağda çözünürlüğü
4. Hücresel transport sistemlerinin mevcudiyeti
5. KBB'inin devamlılığının olması
6. Kandaki maddenin konsantrasyonu
7. Maddenin kanda kaldığı süre

Kapiller yoğunluk beyin gri cevherinde fazla miktarda bulunduğundan bu bölgede maddenin KBB'den geçişi daha çok olmaktadır. Bir maddenin yağda çözünürlüğü ne kadar kolay ise, o maddenin beyine geçişi o kadar kolay geçer. Beyin kapiller plasmalenmaları semipermeabl lipid membran fonksiyonu gösterir. Bu nedenle oksijen ve korbondioksit gibi yağda çözünürlüğü iyi olan maddeler kan beyin bariyerinden hızlı geçer. Beyin fazla miktarda glikoz kullandığı için kapiller hücrelerde oldukça fazla miktarda glikoz transport sistemi vardır. Ayrıca aminoasit prekürsörleri için kullanılan özel transport sistemleri vardır. Kapillerden suyun geçişi ozmotik ve hidrostatik basınçla kontrol edilen basit diffüzyonla olmaktadır (5,19,10).

Metabolik Kan-Beyin Bariyeri

Enzim sistemleri kan-beyin bariyeri oluşumunda rol oynayabilir. Şimdiye kadar en iyi bilinen enzim bariyeri L-DOPA için gösterilendir. Endotel hücrelerinde bol miktarda bulunan amino asit dekarboksilaz (AADC) ve monoamin oksidaz (MAO) enzimleri L-DOPA'nın hızla DOPAC'a dönüşmesine neden olur. Parkinson tedavisinde bu nedenle L-DOPA ile birlikte karboksilaz inhibitörü verilir. Ayrıca dolaşımdaki katekolaminler de MAO tarafından inaktive edilir. Endoteldeki γ -glutamil transpeptidaz enzimi de glutatyon bağlı bileşikler detoksifiye eder (4,7).

Kan-beyin bariyerinin değerlendirilmesi pozitron emisyon tomografisi (PET) ile kullanılan intravasküler rubidyum ile yapılır (10). Kan-beyin bariyeri; şiddetli açlık ve karaciğer yetmezliği, santral sinir sistemi enfeksiyonları, sepsis, intrakraniyal kitle ve travmada bozulabilir(11). Şiddetli açlıkta glukoz ve keton cisimlerin transportu artmıştır. Sepsis ve karaciğer yetmezliğinde nötral aminoasit transportu artarak beyinde birikir. Santral sinir sistemi enfeksiyonlarında Kan-beyin bariyerinin bütünlüğü bozulur, lökositler bariyeri geçer ve glukoz transportunda anormal değişimler görülür. Beyin tümörlerindeki Kan-beyin bariyerininin bozulması Tümör Angiogenesis Faktör (TAF) ve kapiller permeabilite bozulmasına bağlıdır (3,11).

Physiopathology of Blood-brain barrier

Abstract:

Blood-brain barrier, the passage of water-soluble substances from the blood to the CNS is limited by tight junctions which are found between cerebral capillary endothelial cells, limiting penetration of the cerebral parenchyma, as well as between choroid plexus epithelial cells. A number of specialized mediated transport systems allow transmission of, among other things, glucose and certain amino acids. In this study, we examined the

anatomy, physiology, and physiopathology of the blood-brain barrier in the light of current literature.

Key words: *Blood-brain barrier, capillary endothelial cells*

Kaynaklar

1. Köksel T, Güteryüz A: Kan-Beyin Bariyeri. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 1: 94-99, 2001.
2. Alp H: Temel Nöroşirürji, Türk Nöroşirürji, Derneği, Ankara, 1997.
3. Pollay M: Blood-barrier; Cerebral edema in Wilkins RH, Rengachary SS, Neurosurgery, Mc Graw-Hill, 335-44, 1996.
4. Pollay M: Blood barrer in: Youmans JR, Neurological Surgery. WB Saunders Company; 652-660, 1990.
5. Sweeney BP, Grayling M: Opioids, transporters and the blood--brain barrier. Eur J Anaesthesiol. 22: 489-91, 2005.
6. Bickel U: How to measure drug transport across the blood-brain barrier. NeuroRx 2:15-26, 2005.
7. Pardridge WM: The blood-brain barrier and neurotherapeutics. NeuroRx 2:1-2, 2005.
8. Bauer B, Hartz AM, Fricker G, Miller D: Modulation of p-glycoprotein transport function at the blood-brain barrier. Exp Biol Med 230:118-27, 2005.
9. Nonaka N, Hileman SM, Shioda S, Vo TQ, Banks WA: Effects of lipopolysaccharide on leptin transport across the blood-brain barrier. Brain Res 30: 58-65, 2004.
10. Bombardi C, Grandis A, Chiocchetti R, Lucchi ML, Callegari E, Bortolami R: Membrane-transport systems in the fenestrated capillaries of the area postrema in rat and calf. Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol 279: 664-70, 2004.
11. Haluska M, Anthony ML. Osmotic blood-brain barrier modification for the treatment of malignant brain tumors. Clin J Oncol Nurs 8: 263-7, 2004.