

Garun-edemaren oinarriak. Barrera hematoentzefalikoaren funtzionamendu patologikoa

E.G. Argandoña eta J.V. Lafuente

Neurozientzien Saila
Medikuntza Fakultatea
Euskal Herriko Unibertsitatea
P.K. 699 48080 Bilbo

Abstract

The breakdown of the Blood-Brain Barrier results in an accumulation of water in the brain (brain edema). People always have been trying to classify the brain edema, however traditional classifications do not show what happens in real conditions, because in real situations there is no pure edema types. The origin and formation of brain edema has been explained by two different mechanisms. One is the increase of transendothelial vesicular transport and the other is the opening of transendothelial junctions. Apart from these mechanisms, a different one was proposed: the paracellular pathway. Which can be a way to explain the role played by all the mechanisms involved in the brain edema.

Laburpena

BHE hondatzeak garun barruko ur-pilaketak sortzen ditu (Garun Edema). Betidanik saiatu dira Garun Edema sailkatzen, baina ohizko sailkapenak ez datoz bat errealitatean gertatzen denarekin; errealitatean edema-mota hutsik ez baitago. Edema sortzea adierazteko bi eredu nagusi proposatu dira. Alde batetik garraio transendoteliala areagotzea eta bestetik lotura transendotelialak zabaltzea. Baina mekanismo bi hauez gain beste mekanismo bat proposatu zen: bide parazelularra. Mekanismo hau kontuan hartuz, errazago adieraz daiteke garun-edeman partaide diren mekanismoen portaera.

Sarrera

Barrera Hematoentzefalikoaren egoera patologikoetan funtzionamenduari buruz eginiko ikerkuntza kliniko eta esperimentalak oso baliagarriak dira BHE-ren funtzionamendu normalari buruzko ikerkuntzatik ateratako kontzeptua hobetzeko. BHE hondatzen duten gaixotasun gehienek ur-pilaketak sortzen dituzte garun barruan, baina ez dago erabat

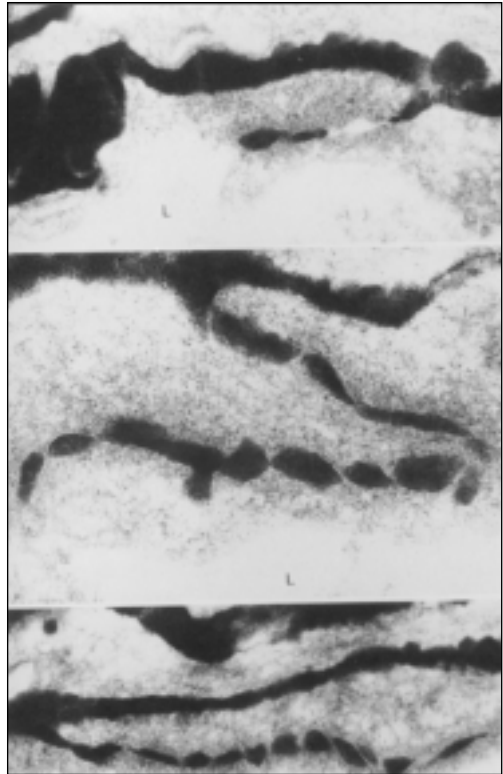
argi edema sortzean BHE-ren zabaltze patologikoa mekanismo bakarra den ala ez. (Rapoport eta lag-k, 1976).

Garun-edemaren patofisiologia maiz iker-tu dute, bai klinikoki eta bai esperimentalki ere, garun-edemaren ondorio garrantzitsuak kontutan hartuz.

Edemari buruzko ikerketa hauen ondoren, edema-motak sailkatzen saiatu zen. Hona hemen Miller-ek (1979) proposaturikoa:

- 1) *Edema basogenikoa*: BHE hondaturik dago eta esparru estrazelularrean proteina plasmatico ugariko likidoa biltzen da. Likidoa iragazi plasmatikoa da.
- 2) *Edema zitotoxikoa*: Mintz zelularren sodio/potasio ponpa hondaturik dago eta ur-pilaketa dago zelularen barnealdean. BHE-k ukitu gabe dirau.
- 3) *Edema hidrostatikoa*: Odolbideen barnealdea eta esparru estrabaskularren arteko oreka hidrostatikoa hondaturik dago eta ura esparru estrazelularrera iragazten da BHE hondatu barik. Likidoa plasmaren proteina gabeko ultrairagazia da.
- 4) *Edema interstiziala*: Hidrozefalia oztopakorrean Likido Zefalorrakideoak endimioa zeharkatzen du eta substantzia zuria peribentrikularrera iragazten da.
- 5) *Edema hipoosmolarra*: Osmolaritate plasmaticoa urria den egoeratan odolbidetik etorritako ura esparru estrazelularrean biltzen da, laster zelula barneratzen delarik.

Edema-motaren sailkapen hau zeharo artifiziala da; benetako gertakizunetan jazoten dena ez baitu zehazten. Bai klinikan eta bai eredu esperimentaletan, ez dago edema-mota hutsik. Esperimentalki sodio/potasio ponpa ezeztatzen duten substantziak erabiliz, adibidez, edema zitotoxikoa lor daiteke. Krioauria-ereduari jarraituz edema basogenikoa lortuko dugu. Baina edema iskemikoa (odolbideak oztopatuz lortzen dena), ezin da zitotoxiko edo basogenikotzat sailkatu; hasieran ur-pilaketa (eta agian ioi-pilaketa ere bai) baitago. Beraz, edema zitotoxikoari legokioke. Ondorengo aldietan edema basogenikoari legokiokeen proteina-gainezkadura dago. Edema-pilaketa batean mekanismo bat beste bat baino sarriago agertzea estimulu patogeniko bakoitzaren menpe dago, baina, ura Likido Zefalorrakideoetik datorren edema interstizialean izan ezik, garunaren barnean likido-pilaketa odolbideetatik baino ezin da etorri. Beraz, edema-motak esparru estrabaskularra osatzen duten konpartimentuetako (zelula barneko eta zelulaz kanpoko) ur-desorekak baino ez dira. Ur estrabaskularren neurria finkoa denean (odolbideetatik etorritako ura kontuan



1. irudia. *Bexika garraioa gehiturik dagoela erakusten duen ultra-argazkia. Markatzailea lantano ionikoa da. 65000x.*

hartzten ez badugu) ur estrabaskularra zelula barnean edo zelulaz kanpo bil daiteke, estimulu patologikoaren arabera.

Sailkapen honek kontutan hartzen ez duen beste gertakizun bat, zelulaz kanpoko esparruaren estruktura da. Garun-ehunean ez dago difusio librerik; zelulaz kanpoko esparruaren egitura oso bihurria baita eta urak zein ioiek zailtasun latzak dituzte libre mugitzeko. (Pumain eta lag-k, 1989) Bihurritasun hau bestelakoa da garuneko aldeetan. Badira zailtasun gogorrakoak dituzten alde batzuk (substantzia grisaren eta zuriaren arteko muga adibidez). Esparru hauetan edemak progresioa egitea askoz zailagoa da.

Bestalde zitotoxiko, hidrostatikoa eta hipoosmolar deituriko edemetan dauden meka-

nismo patogenikoak ez dira bata bestetik argi bereizten. Edema ikertzeko erabili den ereduaz sailkatzea adierazgarriagoa da.

Edemaren eredu esperimentalak

- Nekrosia (klinikan: traumak edo infartuak)
- Iskemia (klinikan: hipoxia edota infartua)
- Hipertentsioa (klinikan: entzefalopatia hipertensiboa)
- Hipoosmolaritatea (klinikan: entzefalopatia uremiko)
- Tumorea
- Abszesua
- Hidrozefaloa

Beraz, ezin dezakegu estimulu espezifiko batek eragindako edema-mota espezifikoa aurkitu. Hala eta guztiz ere, sailkapen hauek erabiliz oinarri patofisiologikoak errazago uler ditzakegu eta baliagarriak dira neurri terapeutikoak bilatzeko.

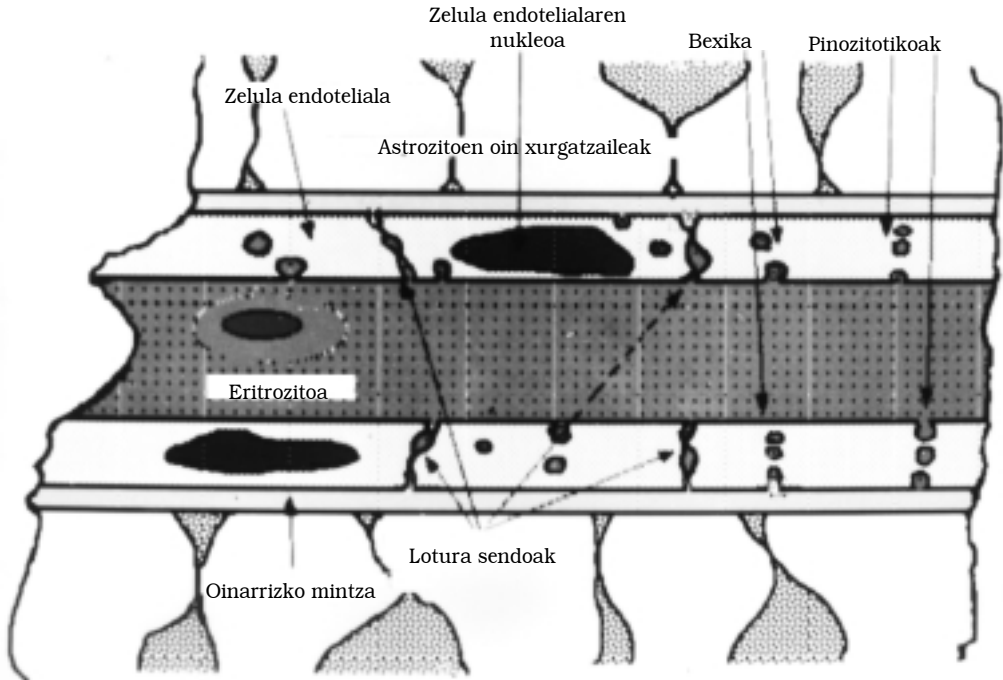
Hemendik aurrera garun-edeman sortzen diren garuneko mikrobaskularpenaren aldaketak zehaztuko ditugu.

Garraio transendoteliala areagotzea

Badira ikerketa ugari garun-edeman bexika garrario transendoteliala areagotuta dagoela adierazten dutenak. Ferritina markatzailea erabiliz buruturiko ikerketetan azaldu zen lehen aldiz.

Ikerketa hauen ondoren garun-edemari buruzko ikerketa batzuk egin ziren. Pisu molekular handiko marratzaileak erabiliz bexika garraio transendoteliala gehiturik agertzen da beti (Ikus 1. irudia.). Beraz, pinozitosia gehitzea estrabasatzeko biderik garrantzitsuentzat hartu zen; ikerlari batzuentzat bide bakarra, alegia. (Ikus 2. irudia.).

Garun-edema perinekrotikoan, izpi ultramozez irradiaturiko ereduari, izotz zauria ere-



2. irudia. Bexika garraioaren eskema.

duan, alde perinekrotikoaren odolbideek bexika pinozitotiko gehiago dute. Ildo beretik, iskemia erduetan antzeko emaitzak lortzen dira.

Ikerle batzuek makro eta mikropinozitosia desberdindu egin zituzten. (Sasaki eta lag-k, 1977) (Cervos-Navarro eta lag-k, 1976), (Ferszt eta lag-k, 1978). Bexika mikropinozotikoen albo batean kokatzea bexika garraioaren norabide-adieratzailetzat hartzen da. Izpi ultramoz irradiatu- edo emedan bexika mikropinozotikoak alde luminalean azaldu ziren lehenengo uneetan, eta gero alde abluminalean ugaldutako ziren. HRP-n alde abluminaletik endotelioa zeharkatuz luminaletiko bexika-garraioa kriozauriaz eragindako emedan ikusi zen. Hauxe izan daiteke proteinak estrabazatzeko bideren bat.

Bexika makropinozotikoak nekrosi eta ez-nekrosi aldeetan aurkitzen dira, sarriago hondatzea dauden zelula endotelialeetan. Guzti hau dela eta, makropinozitosia zelula endotelialean izatea, bakehauste metabolikoen berezko ezaugarri bat da. (Ferszt eta lag-k 1978)

Simionescu eta lag-k (1975) proposaturiko kanal tubularrez osatutako sistema ondoko ikerketetan aurkitu zuten: hipertentsio bizian (Hansson eta lag-k, 1975), garun-trauma mekanikoko ikerketetan (Povlishock eta lag, 1981), katuetan izpi ultramoz eragindako garun-edeman (Sasaki eta lag-k, 1977), narrastien hipergluzemia-egoeretan (Shrivers 1978), enbolia gaseosoak eragindako iskemian (Persson eta lag-k, 1978) (Nishimoto eta lag-k 1978) eta katuen bizkarmuineko traumai buruz burutu- riko ikerketetan (Beggs eta lag-k, 1976) Datu batzuek kanalek zabalera endoteliala nabari handiagotzen dutela adierazten dute, isolaturik bexika zitoplasmatikoko batzuen elkarbatze ondorioa dela (Brightman, 1977) (Simionescu eta lag-k, 1975) (Simionescu eta lag-k, 1978) (Westergaard eta lag-k, 1973). Honako hau sareska endoplasmikoa edo Golgi aparatuan gertatzen denaren antzerako zerbitu izan daiteke (Van Deurs, 1976).

Guzti hau kontutan harturik, egoera batzuetan bexika gehiago agertzen zirela ziruk-

dien, baina ez da egia ikusten ziren guztiak benetako bexikak zirela. Ultraebaketa seriatuak aztertzen baditugu hau ikusten dugu: tubulu eta bexika guztiak mintz luminalari edota abluminalari loturik dauden mintz zitoplasmatikoen inbajinazio bihurriak direla. (Abbo 1986). Inbajinazio hauek, hain bihurriak direnez, bexika edo tubuluak dirudite argazkietan isolaturik.

Bestalde garraio transendoteliala ikasteko erabilitako markatzaileen portaera zalantzarria da. Batzuetan post-mortem ere erabili dute. Ezin dezakegu esan bexika gehitzeak garraioa gehitzea adierazten duenik, edo zelula askotan bexika endozitotikoak lisosomekin zerikusi handia dutenik, eta ez daude garraio transendotelialarekin erlazionaturik. Hala eta guztiz ere, makro eta mikropinozitosia bereiztea erabilgarria suerta daiteke etorkizuneko ikerketetan.

Argi dago garun-edeman endotelioetan bexika eta tubulu ugari dagoela, baina denek ez dute garraio transendotelialean parte hartzen.

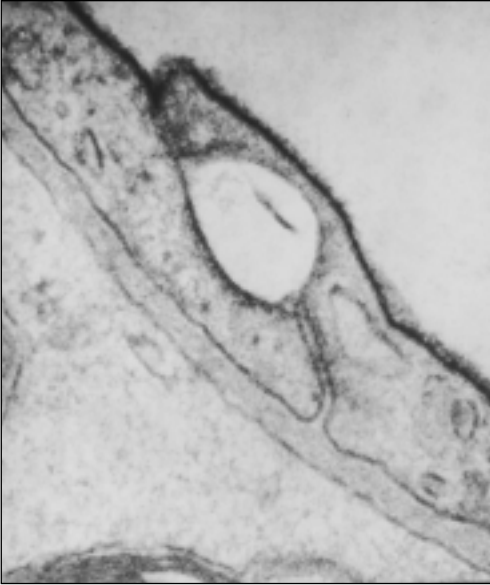
Lotura interendotelialen zabaltzea

Egoera esperimental batzuetan markatzaileak zelula endotelialen arteko esparruan aurkitu dira. Beraz, ikerle batzuk lotura sendoak proteinak erraz pasatuz zabaltzen direla proposatu dute. Beste ikerketetan ordea, kontrakoa proposatu da. Azken hauek ditenez, lotura sendoak ez dira hondatzen edema-egoeretan. (Farrell eta lag-k, 1984).

Lotura interendoteliala zabaltzea BHE-ren zauri hipoosmolarrean (Hicks eta lag-k, 1976), hipertentsioan (Rapoport, 1976) (Rapoport, 1976) eta erradiazio bizian (Olsson eta lag-k, 1975) ikusi da.

Baina Giacomelli eta lag-k (1970) ziotenez, ez da zabaltze hutsa, zeren erraz pasatzen duten substantziak (lutxar-biko peroxidasa, (HRP)) eta nekez pasatzen dutenak (ikatz koloidalak). Hau poro selektiboa dela esaten da (small pore).

Ondorengo ikerketa batzuek pasaera zelula barnetik (eta ez lotura sendotik, zeintzuk



3. irudia. Dehistzentzia hidrozeftalia ostopakorrean. 80000x.

ukitu gabe dirauten) dela adierazten dute. Rapoport eta lag-k (1972) disoluzio hipoosmolar batzuen portaera aztertu zuten eta loturan interendotelialen zabalera zelula endotelialak hondatzea zela esan zuten. HRP-rako iragazpena areagotzen duen urea 3M karotida barenara xiringatuz ondoko hau ikusi zuten: HRP-dun bexika ugari agertu zen zelula endotelialen zitoplasmetan, baina ez zen HRP-rik agertzen lotura sendoen barruan. Arratoietan HRP-dun bexikak hondatu gabeko zelula endotelialean agertu ziren. Kasu honetan ere, lotura sendoek ukitu gabe zirauten. Beraz, nahiz eta kasu batzuetan lotura sendoak zabaltea erabat frogatua izan, ezin daiteke edemaren oinarria lotura sendoak zabaltea denik esan.

Bide parazelularra

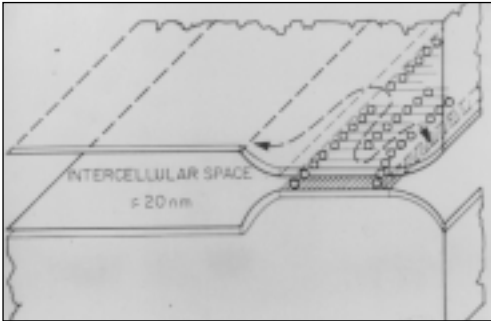
Pinozitosia eta lotura interendotelialen zabaltearekin zer ikusirik ez duen garun-edemaren sortze- eta burutze-mekanismo berri bat

proposatu zen (Cervos-Navarro, 1983). Igelaren maskuria disoluzio hiperosmolarretan sartuta buruturiko ikerketek bexika antzerako zabalkuntzak (babalarruak) lotura interendotelialean sortu zirela aipatu zuten (Smulders eta lag-k, 1972) (Di Bona eta lag-k, 1973). Babalarru hauek sortzea solutuaren kontzentrazio-gradientearen menpe dago eta ez erabat solutuaren izaeraren menpe. Garun-endotelioan manitol hiperosmolar infusiatuz aurkikuntzak lehen esandakoaren antzerakoak dira (Nagy eta lag-k, 1979)

Katuetan sorturiko eredu hipoosmolarrean, 90 minutuan zainbarneko bidetik ur distilatu apirogenoko 50-250 ml sartuz, garun-mikrozirkulazioko zati guztietan (arteriola, kapilar, eta benuletan) bi lotura sendoen bitarteko esparru interendotelialean zabalkuntzak ikusten dira. (Artigas eta lag-k, 1983) (Cervos-Navarro eta lag-k, 1983).

Zabalkuntza hauen kopurua eta neurria proporzionalki igotzen da emandako uraren arabera, Emandakoa animalien pisuaren % 10 baino gutxiago denean, zabalkuntzak 200 nm baino txikiagoak dira eta dehistzentzia izena dagokie; 200 nm baino handiago direnean babalarru hitzaz izendatzen dira. (Nakagawa eta lag-k, 1984). Isolaturiko irudi ultraestrukturalean, bexika hauek esparru interendotelialekin duten lotura ez da beti ikusgai, baina ebaketa seriatuak lortuz egiaztatzen da lotura hori (Nakagawa eta lag-k, 1984).

*Cisterna magna*n sarturiko kaolin-esegidura batek eragindako hidrozeftalia oztopakorrean antzeko aurkikuntzak lortzen dira. Endotelioaren barnealdeko dehistzentziak eta babalarruak aurkitzen dira eta kopuruz eta neurritz hazi egiten dira hidrozeftaloaren iraupenarekin batera, lehen lau asteetan zehar (Ikus 3. irudia). Hidrozeftalia ezarri zenetik 8 aste pasatu ondoren dehistzentzia asko ikus zitezkeen, baina babalarruen kopurua zeharo murriztua zegoen. Pisu molekular handiko markatzailetariko bat den lutzar-biko peroxidasa (HRP, 40000 Dalton) zainbarneko bidetik xiringatua ez da dehistzentzia edo babalarrunen barrualdeetaraino sekula heltzen.



4. irudia. Bide parazelularren eskema.

Pisu molekular txikiko markatzaileak, lantano ionikoa (138,9 Dalton) adibidez, sarritan aurkitzen dira haietan. (Nakagawa eta lag-k, 1985)

Kriohausketa erabiliz lorturiko emaitzek, non lotura sendoek osatzen duten erliebeetan etendurak azaltzen diren, ioi eta urak bide

parazelular honetatik nola pasatzen diren azaltzen da. Teoria honek lotura sendo interrendotelialak kaltzio ioiarentzat iragazkorak direla azal dezake; baita mikroskopio elektronikoaz ikusi ziren kaltzio fosfatozko bilketak ere. (Milhorat eta lag-k, 1975). Horrela infartu iskemikoaren osteko lehenengo faseetan aurkitzen den ur eta ioien ugaritasuna adieraz daiteke.

Edema hipoosmolarraz, arratoi hidrozefalikoak eta beste ikerle batzuen emaitzak oinarritzat hartuz, ondoko hau esan daiteke:

Odoletik garun-parenkimara igarotzen den ur- eta ioi-kopurua baldintza patologikotan proteinentzat iragazkortasunik egon barik igo daiteke. Beraz, pitzadura interrendotelialen aldaketa ultraestrukturalek garun-edemaren mekanismo patogeniko bat direla adierazten dute; pinozitosia areagotzearekiko edo endotelio arteko lotura irekiarekiko gutziz desberdina (4. irudia.)

Bibliografia

- Abbot, N.J. (1986). The neuronal microenvironment. *TINS* Jan.3-6.
- Argandoña, E.G. and Lafuente, J.V. (1991). Barrera hematoentzefalikoaren oinarri morfofuntzionalak. *Elhuyar*, 17. 61-68.
- Artigas, J., Cervos-Navarro, J. and Ferszt, R (1983). Vacuolisation of endothelial cells in hyposmolar edema. *Acta Neuropath Suppl* VII:126-129.
- Beggs, J.L. and Waggener, J. (1976). Transendothelial vesicular transport of protein following compression injury in the spinal cord. *Lab Invest* 34:428-439.
- Brightman, M.W. (1977). Morphology of blood brain interfaces. *Exp Eye Res* 1-25.
- Cervos-Navarro, J., Christmann, U. and Sasaki, S. (1976). An ultrastructural substrate for the resolution of postirradiation brain edema. In *Dynamics of the brain edema*. Pappius H.M. and Feindel W. (eds) Springer, Berlin 43-49.
- Cervos-Navarro, J., Artigas, J. and Nakagawa, Y. (1983). Morphological evidence of transjunctional fluxes of ions and water in the blood-brain barrier. *J Cereb Blood Flow Metab* 3:415-416.
- Deurs, B.V. (1976). Choroid plexus absorption of horseradish peroxidase from the cerebral ventricles. *J Ultrastruc Res* 55:400-416.
- DiBona, D.R. and Civan, M.M. (1973). Pathways for movement of ions and water across toad urinary bladder. *J Membrane Biol* 7:164-197.
- Farrell, C.L. and Shivers, R.R. (1984). Capillary junctions of the rat are not affected by osmotic opening of the blood-brain barrier. *Acta Neuropath* 63:179-189.
- Ferszt, R., Neu, S., Cervos-Navarro, J. and Sperner, J. (1978). The spreading of focal brain edema induced by ultraviolet irradiation. *Acta Neuropath* 42:223-229.
- Ferszt, F., Neu, S., Cervos-Navarro, J. and Brock, M. (1978). Vesicular transport through endothelial cells in focal brain edema. *Advances in Neurology* 20:293-301.
- Giacomelli, F., Wiener, J. and Spiro, D. (1970). The cellular pathology of experimental hypertension. V. Increased permeability of cerebral arterial vessels. *Am J Pathol* 59:133-160.

- Hansson, H.A., Johansson, B.B. and Blomstrand, C. (1975). Ultrastructural studies on cerebrovascular permeability in acute hypertension. *Acta Neuropath* 32:187-198.
- Hicks, J.T., Albrecht, P. and Rapoport, S.I. (1976). Entry of neutralizing antibody to measles into brain and cerebrospinal fluid of immunized monkeys after osmotic opening of the blood-brain barrier. *Exp Neurol* 53:768-779.
- Milhorat, T.H., Davis, D.A. and Lloyd, B.J. (1975). Experimental intraexcerebral movement of electron microscopic tracers of various molecular sizes. *J Neurosurg* 42:315-329.
- Miller, J.D. (1979). The management of cerebral edema. *Br J Hosp Med* 21:152-165.
- Nagy, Z., Pappius, H.M. and Mathieson, G. (1979). Opening of tight junctions in cerebral endothelium. *J Comp Neurol* 185:579-586.
- Nakagawa, Y., Cervos-Navarro, J. and Artigas, J. (1984). A possible paracellular route for the resolution of hydrocephalic edema. *Acta Neuropath* 65:247-254.
- Nakagawa, Y., Cervos-Navarro, J. and Artigas, J. (1985). Tracer study on a paracellular route in experimental hydrocephalus. *Acta Neuropath* 65:247-254.
- Nishimoto, K., Wolman, M., Spatz, M. and Klatzo, I. (1978). Pathophysiologic correlations in the blood-brain barrier damage due to air embolism. *Advances in Neurology* 20:237-244.
- Olsson, Y., Klatzo, I. and Carsten, A. (1975). The effect of acute radiation injury on the permeability and ultrastructure of intracerebral capillaries. *Neuropath App Neurobiol* 1:59-68.
- Persson, L.I., Johansson, B.B. and Hansson, H.A. (1978). Ultrastructural studies on blood-brain barrier dysfunction after cerebral air embolism in the rat. *Acta Neuropath* 44:53-56.
- Povlishock, J.T., Kontos, I.I.A., DeWitt, D.S. and Wei, E.P. (1981). Effects of mechanical brain injury and acute hypertension upon the cerebral vasculature; Morphophysiological consideration of those factors involved in the genesis of cerebrovascular dysfunction. In *Cerebral Microcirculation and Metabolism*. Cervos-Navarro, J. and Fritschka, E. (eds) Raven Press, New York 67-75.
- Pumain, R., Louvel, J. and Kurcewicz, I. (1989). Dynamic variations of the extracellular space in the central nervous system. *NATO ASI Series Vol. H* 33.
- Rapoport, S.I., Mathews, K. and Thompson, H.K. (1976). Absence of brain edema after reversible osmotic opening of the blood-brain barrier. In: *Dynamics of brain edema*, Pappius H.M. and Feindel W. (eds) Springer, New York 18-22.
- Rapoport, S.I. (1976). Opening of the blood-brain barrier by acute hypertension. *Exp neurol* 52:467-479.
- Rapoport, S.I. (1976). *Blood-Brain Barrier in Physiology and Medicine*. Raven Press. New York.
- Sasaki, S., Ferszt, R. and Cervos-Navarro, J. (1977). Transendothelial vesicular transport of protein in brain edema induced by ultraviolet irradiation. *Acta Neuropath* 40:207-212.
- Shivers, R.R. (1978). The effect of hyperglycemia on brain capillary permeability in a lizard, *Anolis corolinensis*. In *Proceedings VIIIth neuroscience meeting* 4:335.
- Simionescu, M., Simionescu, N. and Palade, G.E. (1975). Segmental differentiations of cell junctions in the vascular endothelium. *J Cell Biol* 67:863-885.
- Simionescu, N., Simionescu, M. and Palade, G.E. (1975). Permeability of the muscle capillaries to small heme-peptides. *J Cell Biol* 64:586-607.
- Simionescu, N., Simionescu, M. and Palade, G.E. (1978). Structural basis of permeability in sequential segments of the microvasculature of the diaphragm. 11 Pathways by microperoxidase across the endothelium. *Microvas Res* 15:17-36.
- Smulders, A.P., Tomey, I. and Wright, E.M. (1972). The effect of osmotically induced water flows on the permeability and ultrastructure of the rabbit gallbladder. *J Membrane Biol* 7:164-197.
- Wagner, H.J., Pilgrim, C. and Brandt, J. (1974). Penetration and removal of horseradish peroxidase injected into the cerebrospinal fluid. *Acta Neuropath* 27:229-305.
- Westergaard, E. and Brightman, M.W. (1973). Transport of proteins across normal cerebral arterioles. *J Comp Neur* 152:17-44.