

Navorsings- en oorsigartikels

Die bloed-brein-skans

H.S. Meij

Departement Fisiologie, Fakulteit Geneeskunde, Posbus 667, Pretoria 0001

Ontvang 27 Februarie 1991; aanvaar 15 April 1991

UITTREKSEL

Die samestelling van die ekstrasellulêre vog (ESV) van die brein is van besondere belang, aangesien normale funksionering van breinselle net in 'n stabiele omgewing kan plaasvind. Veranderinge in die ESV kan tot ernstige verstoringe van breinfunksie lei. Die bestaan van 'n skans tussen die bloed en die breinweefsel, waardeur verseker word dat 'n konstante omgewing vir breinselle gehandhaaf word, is ongeveer 80 jaar gelede gepostuleer en ons weet vandag dat dit gesetel is in die endoteel-selle wat die wand van die breinkapillêre vorm.

Die handhawing van 'n konstante ekstrasellulêre omgewing vereis nie alleen gespesialiseerde meganismes vir die optimale transport van die nodige stowwe uit die bloedkapillêre nie, maar dit sluit die vermoë om die deurgang van oormatige en skadelike stowwe uit die kapillêre te verhoed of te beperk in. Verder verg dit die moontlikheid om afvalstowwe wat deur die breinselle geproduseer word, vinnig uit die tussensellulêre spasies op te ruim.

Die bloed-brein-skans (BBS) beperk egter ook die deurgang van sekere geneesmiddels na die breinweefsel. Tegnieke waardeur die BBS gemanipuleer word om die lewering van farmakologiese middels te bevorder, is ontwikkel. Verder word die integriteit van die BBS in areas van breinweefselfpatologie belemmer. Hiervan word gebruik gemaak om met behulp van radioaktief gemerkte stowwe en gerekenariseerde tomografie fokale breinletsels te diagnoseer en te lokaliseer.

In hierdie oorsigartikel word die massa tans beskikbare data oor die BBS en die kliniese betekenis daarvan kortliks saamgevat.

ABSTRACT

The blood-brain barrier

The composition of the extracellular fluid (ECF) of the brain is of particular importance, because normal functioning of brain cells depends largely upon a chemically stable fluid environment. Changes in the ECF can lead to serious impairment of brain function. The existence of a barrier between the blood and the brain tissue, by means of which a stable surrounding is maintained, was postulated about 80 years ago and we now know that it resides in the continuous layer of endothelium cells of the brain blood capillaries.

The maintenance of a constant extracellular milieu not only requires specialized mechanisms for the optimal transport of the necessary substances from the blood capillaries to the brain tissue, but also the ability to restrict the passage of excessive and harmful substances from the blood to the brain. It furthermore requires the possibility to clear away waste products produced by brain cell metabolism.

The blood-brain barrier (BBB) however, also restricts the passage of many drugs from the blood to the brain tissue. Techniques to manipulate the BBB so as to supply therapeutic levels of pharmacological substances to the brain tissue were developed. The integrity of the BBB is furthermore impaired in areas of brain tissue pathology. This breakdown of the BBB makes it possible to diagnose and localize focal brain lesions, making use of radioactive labelled substances and computerized tomography.

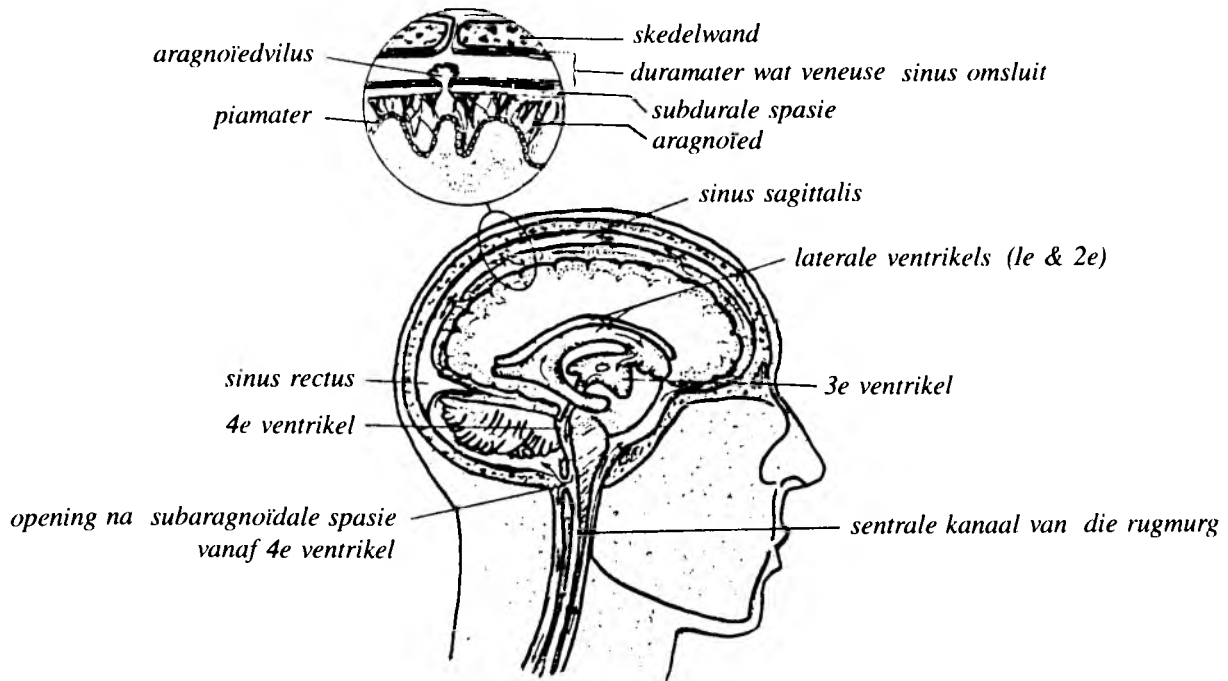
This article briefly reviews the extensive current data on the BBB and its clinical relevance.

In geen ander weefsel in die liggaam is die samestelling van die ekstrasellulêre vog (ESV) so belangrik as in breinweefsel nie, aangesien neuronale funksionering direk afhanklik is van die verhouding van ionkonsentrasies oor die selmembraan. Die chemiese samestelling en druk van die ESV van die brein word normaalweg deur 'n hele reeks meganismes effektief gereguleer en teen veranderinge gebuffer. Hierdie meganismes sluit in 1) die bufferings- en ekskretoriese vermoë van die bloed, 2) regulerende meganismes betrokke by die uitruiling van stowwe tussen die bloed en breinselle (die bloed-brein-skans en bloed-serebrospinale vogskans), 3) glia- en neuronale opname van ione en ander stowwe, 4) detoksifikasie, metaboliese

aktiwiteit en uitskeidingsvermoë van die lewer en 5) stimulering van sentrale chemoreseptore wat renale en respiratoriese reaksies uitlok waardeur die samestelling van die bloed gereguleer word en gevolglik dus ook dié van die ESV van die brein.¹

Die ekstrasellulêre en serebrospinale vog van die brein

Die ESV van die brein vorm die onmiddellike omgewing van die breinselle en bedra gemiddeld 15% van die totale breinvolume² – in die serebrale korteks is dit 16-17%, in die grysstof van die rugmurg 18% en in die witstof 12-14%.^{3,4} Die ESV van die brein word gevorm deur die kapillêre van die bloedvate wat die breinweefsel binnedring,



FIGUUR 1: Skematiese voorstelling van die SSV-ruimtes om die sirkulasie van SSV te toon.

terwyl die serebrospinale vog (SSV) deur die kapillêre van die choroïedpleksusse en kapillêre van die pia- en aragnoëdmater gevorm word.^{5, 6, 7}

Die SSV is aanwesig in die breinventrikels en -kanale en die sentrale kanaal van die rugmurg, wat gesamentlik die binneste ruimte vorm en die subaragnoïdale spasie of buitenste ruimte (fig. 1). Die binneste ruimte bevat ongeveer 35 ml SSV en die buitenste ruimte 100-125 ml. Die bloedvate van die choroïedpleksusse vorm ongeveer 50% en 50% word deur die ander bloedvate gevorm. Die totale produksie is 500-600 ml/dag.

Die binneste en buitenste ruimtes is met mekaar in verbinding deur die foramina van Luschka en Magendie in die dak van die vierde ventrikel, wat vloei van SSV vanaf die binneste na die buitenste ruimte moontlik maak. Daar is vrye kommunikasie tussen die SSV en ESV van die brein – ESV sytel tussen die ependiemselle (wat die breinventrikels uitvoer) deur na die ventrikels en stowwe in die SSV kan ook langs hierdie weg, in die teenoorgestelde rigting, die ESV en dus die neurone bereik. Benewens die funksie van die SSV as ekstrasellulêre vog wat dien vir die uitruil van stowwe tussen die bloed en breinselle, ondersteun dit die brein en verminder die gewig van die brein dertigvoudig⁷ – die brein dryf as't ware in SSV. Dit beskerm die brein derhalwe teen meganiese besering as gevolg van skielike bewegings van die kop.

ESV word gedeeltelik by die veneuse eindes van die breinkapillêre self in die bloedstroom heropgeneem, maar blykbaar word dit hoofsaaklik via die SSV na die sirkulasiestelsel afgevoer. SSV vloei vanuit die subaragnoïdale spasie deur klepagtige struktuurtyjies, die aragnoëdgranulasies van Paccioni, na die superior sagittale sinus. Herabsorpsie, wat hoofsaaklik deur massavloei plaasvind, is proporsioneel met die verskil in druk in die subaragnoïdale spasie en superior sinus. Normaalweg is vorming en herabsorpsie in ewewig. In patologiese toestande waar produksie herabsorpsie oorskry, oefen die oortollige SSV

verhoogde druk op die brein uit en beskadig daardeur die breinweefsel.

Normale SSV is helder en kleurloos en bevat baie min selle (0-5 limfosiete/mm³) en ongeveer 15 mg proteïene/100 ml. Alhoewel SSV naastebly isotonies met bloedplasma is, verskil die samestelling daarvan heelwat van dié van plasma en voorsien dit 'n ideale omgewing vir optimale funksionering van breinselle. Die Cl⁻-konsentrasie in SSV ($\pm 113 \text{ mg l}^{-1}$) is heelwat hoër as in plasma ($\pm 95 \text{ mg l}^{-1}$), terwyl die K⁺-konsentrasie (SSV: 2,9 en plasma: 4,6 mg l⁻¹) asook die Ca²⁺-konsentrasie (SSV: 2,3 en plasma: 4,7 mg l⁻¹) heelwat hoër is in SSV as in plasma.²

Die samestelling van SSV bly naastebly altyd dieselfde, selfs met uitermatige wisseling in dieet en ander omgewingsfaktore.^{5, 7} Daar is byvoorbeeld gevind dat selfs wanneer die konsentrasie van K⁺ in die plasma drasties fluktureer, die konsentrasie van hierdie ioon in die SSV binne normale grense gehandhaaf word.^{2, 7, 8} Soortgelyke bevindings is vir Mg²⁺ en Ca²⁺ gerapporteer.^{9, 10, 11}

Die samestelling van die ESV van die brein en SSV is baie na aan dieselfde^{5, 12-14} – die doel van sowel die breinbloedvate as dié van die choroïedpleksusse is om 'n konstante funksionele uitruilmidium vir breinweefsel te handhaaf. Die meganismes waaroor die breinkapillêre en die choroïedpleksusse vir hierdie doel beskik, kom derhalwe deels ooreen, maar daar is blykbaar ook aansienlike verskille.¹⁵⁻¹⁷ Die breinkapillêre is veral aangepas om stowwe wat vinnig en in relatief groot hoeveelhede deur die breinselle gebruik word, te transporteer, terwyl sommige voedingstowwe wat essensieel vir die brein is, maar wat in relatief klein hoeveelhede nodig is (bv. vitamien C en sommige B vitamienes soos piridoksien en die foliate, asook deoksiribonukleosiede), veral effektief deur die bloedvate van die choroïedpleksusse aan die SSV gelewer word. Die konsentrasie van hierdie stowwe in die SSV kan tot vier maal dié van die bloedplasma bedra. Omrede die

breinselle glukose baie vinnig opneem en verbruik, is die glukosekonsentrasie van die SSV gewoonlik laer as dié van die plasma, en transport vind daarom maklik en vinnig in die regte rigting plaas.⁷

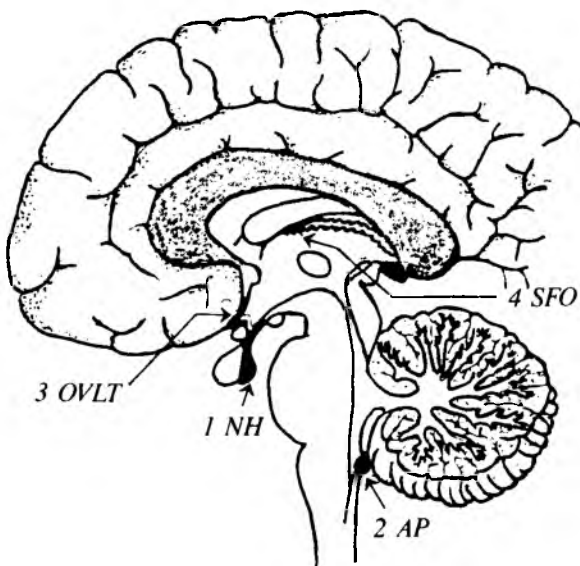
Die konsep van 'n skans

Die handhawing van 'n konstante ekstrasellulêre omgewing vir die breinselle verg nie alleen gespesialiseerde meganismes vir die transport van die nodige stowwe uit die bloedkapillêre nie, maar dit sluit die vermoë om die deurgang van skadelike stowwe uit die kapillêre te verhoed of te beperk in, en verder ook nog die moontlikheid om afvalstowwe wat deur die breinselle geproduseer word, op te neem uit die tussensellulêre spasie in die kapillêre. Die kapillêre vaatwande vorm dus 'n beskermende skans tussen die bloed en die breinweefsel. Die vorming van die ESV van breinweefsel en SSV berus daarom nie bloot op 'n wisselwerking tussen hidrostatisiese en osmotiese kragte soos die vorming van ESV elders in die liggaam nie.

Blykbaar beweeg net H₂O, CO₂ en O₂ met gemak deur die serebrale kapillêre wand. Oor die algemeen is daar 'n omgekeerde verhouding in die spoed waarteen stowwe breinweefsel binnedring en die grootte van die molekule, en 'n direkte verhouding tot hulle lipiedoplosbaarheid. Wateroplosbare polêre komponente gaan baie stadig deur. Die kapillêre wand is hoogs ondeurlatend vir proteïene, en stowwe wat deur proteïene in die bloed gedra word gaan dus ook nie deur nie.

Omdat daar funksionele verskille, wat vroeër reeds uitgewys is, tussen die breinkapillêre en dié van die choroïedpleksusse bestaan, word daar gepraat van 'n bloed-breinskans (BBS) en 'n bloed-serebrospinale vogskans. Hier sal egter net 'n kort oorsig oor die BBS gegee word, aangesien die BBS en SSV-skans mekaar komplementeer en 'n gemeenskaplike doel het.

Die eerste studies wat tot die konsep van 'n BBS gelei



FIGUUR 2: Die sirkumventrikulêre organe: 1. neurohipofise (NH), 2. area postrema (AP), 3. organum vasculosum of lamina terminalis (OVLT), en 4. subforniese orgaan (SFO). Die pineaalklier en adenohipofise is ook buite die BBS geleë, maar hulle is klierorgane en nie deel van die brein nie.

het, is aan die begin van hierdie eeu uitgevoer:⁵ met intraveneuse toediening van vitale kleurstowwe is opgemerk dat dit nagenoeg alle liggaamsweefsels kleur, maar nie die sentrale senuweestelsel nie. Later is getoon dat Pruisiese-bloureagense nie van die bloed na die breinweefsel beweeg nie en ook nie die SSV bereik nie, en die term *bloed-breinskans* is geformuleer.

Vier klein areas in of naby die brein neem egter wel kleurstowwe op en lê dus buite die BBS. Die areas (fig. 2) is die 1) neurohipofise en aangrensende ventrale deel van die mediale eminensie van die hipotalamus, 2) area postrema, 3) organum vasculosum en die lamina terminalis (OVLT of supra-optiese rif) en 4) subforniese orgaan. Na hierdie areas word gesamentlik verwys as die sirkumventrikulêre organe. Sommige van hulle funksioneer as neurohemale organe – areas waarin stowwe wat deur neurone gesekreter word, in die sirkulasie opgeneem word, byvoorbeeld die neurohipofise, waar oksitosien en vasopressien die algemene sirkulasie binnegaan en die mediane eminensie, waar die hipotalamiese hipofiseotrofiëse hormone (liberien en stasion) die portale hipofiseale sirkulasie bereik. Ander sirkumventrikulêre organe funksioneer as chemoreseptorareas – areas waar stowwe in die sirkulerende bloed veranderinge in breinfunksie aan die gang sit (“trigger”) sonder om deur die BBS te dring. So byvoorbeeld is die area postrema 'n chemoreseptorarea waar braking geïnisieer word in respons op chemiese veranderinge in die plasma; angiotensien II beïnvloed weer die subforniese orgaan en moontlik ook die OVLT, wat verhoogde waterinname tot gevolg het.²

Morfologie van die BBS

Die vraag is: deur watter strukture word die bloed-breinskans gevorm en wat is die meganismes betrokke? Dit word lank reeds aanvaar dat die skans (gespesialiseerde deurlopendheid van die serebrale bloedvate) eerstens opgesluit lê in die spesiale struktuur van die endoteel van die kapillêre vate as gevolg van die aanwesigheid van zonulêredigte aansluitings (“zonular tight junctions”)¹⁸⁻²⁰ tussen die selle. Tweedens is gemeen dat die strukture onmiddellik rondom die vate ook 'n bydrae lewer. Die strukture sluit in i) die basale lamina, wat hier aaneenlopend is en ii) astrosietuitlopers, wat as 'n min of meer aaneenlopende perivaskulêre omhulsel vorm. In die geval van die kapillêre van die choroïedpleksusse ontbreek astrosiete, maar word die vaatjies omsluit deur 'n enkele laag ependiemselle wat dig bymekaar aansluit (in teenstelling met die epindiem wat die breinventrikels uitvoer, waar fenestrasies tussen die selle voorkom).^{5,7} Latere studies het egter getoon dat akridienkleurstowwe²¹ en ferritienpartikels²² nie vanuit die bloed na die endoteelselle van die breinkapillêre deurgelaat word nie, maar as dit intraventrikulêr toegedien word, word dit wel deur die endoteelselle opgeneem. Die gevolgtrekking is derhalwe gemaak dat die skans aan die lumenale kant van die kapillêre endoteelselle gesetel is, aangesien stowwe wel van die abluminaal oppervlak van die kapillêre deurgelaat is.

Die perivaskulêre basale membraan (PBM) van die endoteel dra negatiewe ladings, te wyte aan die aanwesigheid van byvoorbeeld glukosamienglikane in die membraan. Deels as gevolg van hierdie gefikseerde negatiewe ladings kan die PBM soos 'n elektrostatisiese filter vir anioniese oplossings optree²³ en sodoende 'n geringe bydrae tot die

BBS lewer.

Die volledige digte aansluitings tussen die endoteelselle word tydens ontwikkeling van die vate gevorm en daar is sterk eksperimentele aanduidings dat die onderhoud daarvan afhanklik is van interaksie met die perivaskulêre astrosiete.²⁴ Op hierdie wyse kan die astrosietuitsteeksels dus ook bydra tot die effektiwiteit van die BBS.

Na aanleiding van proefdiereksperimente is aanvaar dat die BBS met geboorte nog funksioneel onvolwasse is. Vir die neuroloog het hierdie vertraagde ontwikkeling van die BBS toestande soos kernikerus, geassosieer met hemolitiese siekte van die pasgeborene, verklaar. Later het meer uitgebreide studies egter getoon dat by pasgebore babas die skans net so volledig as by volwassenes is.²⁵ Vetoplosbare ongekunzeugeerde bilirubien word aan albumien gekoppel en dit gaan derhalwe nie deur die BBS nie. Dat veral die pretermbaba vatbaarder vir kernikerus is, word groten-deels daaraan gewyt dat daar 'n hoër, ongekunzeugeerde bilirubienkonsentrasie aanwesig is en ook 'n laer plasma-albumienkonsentrasie, met gevolglike laer bilirubienbindingskapasiteit.²⁶

Funksionele aspekte van die BBS

Beweging van stowwe tussen die kapillêre bloed en die brein-ESV kan deur die parasellulêre splete en transsellulêr deur die luminale en dan abluminale oppervlakke van die endoteel plaasvind.

Weens die spesiale struktuur van die digte selaansluitings is beweging van stowwe deur die parasellulêre splete van die kapillêre endoteel in die brein tot 'n baie groter mate beperk as in enige ander weefsel in die liggaam. Massavloei van water en klein opgelostes vind as gevolg van drukgradiënte deur die splete plaas (drukfiltrasie). Beweging van water deur die parasellulêre splete weens osmotiese verskille is ook moontlik, en so ook diffusie van klein opgelostes as gevolg van konsentrasie- en elektriese gradiënte.^{3, 27}

Transsellulêre beweging van stowwe sluit die volgende meganismes in: 1) diffusie van lipiedoplosbare en niepolêre molekule deur die luminale en abluminale membrane,⁵ 2) diffusie van ione deur ioonkanale as gevolg van konsentrasie- en elektriese gradiënte,^{28, 29} 3) osmose van water deur die proteïenkanale,^{3, 30} 4) vervoer deur middel van spesifieke draerstelsels en 5) meganismes vir vervoer van groter molekule, byvoorbeeld pinositose (transitose).

Spesifieke draerstelsels in die membraan vir verskeie stowwe is geïdentifiseer en geklassifiseer.³¹ Hulle sluit in:

i) 'n Heksose transportstelsel wat hoogs stereospesifiek is. Dit het 'n hoë affiniteit vir D-glukose wat die voorsiening daarvan aan breinweefsel verseker.^{32, 33}

ii) 'n Mono-karboksielsuurtransportstelsel wat geaktiveer word gedurende vas of verhogering of enige toestand wat 'n styging in die bloedketoonliggame veroorsaak.³⁴ Dit maak die gebruik van asetoasynsuur en β -hidroksibottersuur vir energiedoelindes moontlik en is 'n meganisme om breinmetabolisme in die omstandighede te onderhou.

iii) 'n Cholientransportstelsel,³⁵ wat nie volledig gekarakteriseer is nie, maar wat blykbaar belangrik is in brein-neuro-oordragstofmetabolisme.

iv) Die adenientransportstelsel wat purienbassisie soos adenien en guanien na breinweefsel transporteer.³⁶

v) 'n Transportstelsel vir nukleosiede, insluitende adeno-

sien, inosien, guanosien en uridien.³⁶

vi) 'n Transportstelsel vir die basiese aminosure arginien, lisien en ornitien³⁷ – 'n belangrike stelsel in normale proteïenmetabolisme.

vii) 'n Draerstelsel vir die suur-aminosure aspartaat en glutamaat³⁸ wat, anders as die ander draerstelsels, in al twee rigtings funksioneer – dit pomp hierdie aminosure, wat as eksiterende neuro-oordragstowwe optree, ook aktief uit die ESV van die brein weg na die kapillêre.

viii) Die neutrale-aminosuurstelsel^{22, 39} wat neutrale aminosure vanuit die bloed aan die brein verskaf. Uitgebreide ondersoekke aangaande die aminosuurdraerstelsels is uitgevoer aangesien hulle van groot belang is om die proteïen- en neuro-oordragstofsintese binne die sentrale senuweestelsel te onderhou – in hepatiese enkefalopatie byvoorbeeld, word hierdie draerstelsels aangetas. Daar is gevolglik 'n ophoping van tirosien, fenielalanien en triptofaan in die brein, wat weer lei tot 'n wanbalans in neuro-oordragstowwe. Gebaseer op dié kennis, sluit terapeutiese strategie dieetbeperkings van hierdie aminosure in.

Daar is aanduidings dat sekere polêre komponente die breinselle via die SSV bereik ná transport deur die choroïedpleksusse – hierdie stowwe penetreer dan die brein-ESV. Dit sluit askorbiensuur,⁴¹ foliate,⁴² riboflavin⁴³ en vitamien B₆ in.⁴⁴

Groter molekule, byvoorbeeld klein proteïene, heel peptiede of fragmente van peptiede kan blykbaar oor die serebrale endoteel met behulp van 'n paar moontlike meganismes transporteer word:

i) Diffusie. Die lipiedoplosbaarheid en molekulêre grootte van die meeste peptiede is sodanig dat dit nie betekenisvolle deurgang deur die lipiedmembrane van die endoteel toelaat nie. Tog vind dié tipe deurgang moontlik wel in spesiale gevalle plaas, byvoorbeeld in geval van enkefaliene en tirotropienvrystellingshormoon.⁴⁵⁻⁴⁷

ii) Spesifieke draerstelsels vir sommige di-, tri- of selfs groter peptiede. Dit kan selfs moontlik wees dat 'n klein peptied met 'n L-aminosuur, wat in 'n terminale posisie is, kan saamry ("hitch a ride") op die L-aminosuurdraer.⁴⁸

iii) Endositose/eksositose (transitose). Terwyl baie makromolekule in die bloed deur serebrale endoteel geëndositoseer word en daarna ensiematies gedegradeer word, is daar sommiges wat onveranderd oor die endoteel na die brein-ESV se kant vir gebruik deur neurone en gliaselle oorgedra word.²⁰ Hierdie stowwe word verplaas deur insulplings van die membraan wat vesikels vorm wat dan deur die epteelsel beweeg. Sulke opgeloste makromolekule word in die sel ingebring óf op 'n selektiewe (spesifieke) membraangeassosieerde manier (adsorptiewe endositose), óf op 'n niespesifieke vloeistofgeassosieerde manier (vloeistoffase-endositose), wat niespesifiek is. Adsorpsie van 'n opgeloste molekule op die selmembraan vind minstens op twee maniere plaas, naamlik deur reseptorbinding (reseptorbemiddelde endositose) en ladinggekoppelde interaksie tussen die elektriese ladings van die selmembraan self (weens die aanwesigheid van sialiensuurresidue, glikolipied-, glikoproteïen- en fosfaatgroepe) en die molekule wat daarmee in aanraking kom.⁴⁹

Integriteit en manipulerings van die BBS

Dit is 'n bekende feit dat die BBS se doeltreffendheid lokaal verminder of verlore gaan weens verhoogde breinkapillêre deurlatendheid met patologie van die brein. Dit geld vir

areas van bestraling, infeksies, traumatiese beskadiging en ook in die gebied van tumore.^{2,7} Dit is verder bekend dat die BBS tydelik ontwrig kan raak deur epileptiese aanvalle, maar die belemmering van die skansfunksie is egter eerder verwant aan die gepaardgaande bloeddrukstyging as die epileptiese aanval per se.⁵⁰ Verminderde skansdoeltreffendheid blyk dus in elk geval te wyte te wees aan meganiese beskadiging.

Belemmering van die BBS maak dit moontlik om tumore en ander letsels met betreklike akkuraatheid vas te stel. Stowwe soos byvoorbeeld radioaktief gemerkte albumien penetreer normale breinweefsel baie stadig, maar dring tumorweefsel vinnig binne. Die gebruik van gerekenariseerde tomografiese skandering het die moontlikheid om letsels van die brein vas te stel en te lokaliseer met tot meer as 90% akkuraatheid verbeter.^{51, 52}

Die BBS beperk die deurgang van 'n groot verskeidenheid wateroplosbare geneesmiddels na breinweefsel en/of ruim sommige middels só vinnig op uit die SSV dat dit onsuksesvol is ten opsigte van breinweefsel, terwyl dit hoogs effektief is in ander liggaamsweefsels, byvoorbeeld penisillien en die meeste kefalosporienantibiotika. Om dié rede word vir sommige tipes meningitis antibiotika soos chlooramfenikol, wat wel relatief hoë konsentrasies in die SSV bereik,⁷ gebruik. Nieteenstaande die integriteit van die BBS gewoonlik met breinweefselpatologie minstens gedeeltelik afneem, is die bloed-na-brein-transport van chemiese geneesmiddels steeds 'n belangrike faktor in die swak terapeutiese respons van pasiënte teenoor andersins farmakologies hoogs aktiewe middels.

Daar is twee navorsingsrigtings wat die oplossing van die probleem van subterapeutiese geneesmiddelkonsentrasie in breinweefsel ten doel het, naamlik chemiese modifikasie van geneesmiddels en omkeerbare manipulering van die BBS. Vir sommige middels is dit moontlik om sistemiese farmakodinamika sodanig te optimaliseer dat breinopname verhoog en/of die konsentrasie van die middel in die brein-ESV vir langer periodes binne terapeutiese grense bewerkstellig word. Vir ander middels is sulke manipulasies egter oneffektief. Dit is nogtans moontlik om sodanige farmakokinetiese beperkings te oorkom deur chemiese modifikasie – byvoorbeeld deur analoë middels te sintetiseer wat meer lipofiel is, of middels te sintetiseer wat aan stowwe koppel wat wel op een of ander manier deur die skans gaan.⁵³

Suksesvolle prosedures om die BBS te manipuleer of te "open" om chemoterapie van breinweefsel te verbeter, is ontwikkel.⁵⁴⁻⁵⁷ Dit behels die inspuiting van hiperosmotiese mannitol of arabinose in die arterie wat die spesifieke deel van die brein voorsien; die graad, verspreiding en tydsduur van skansmodifikasie kan gemonitor word.⁶² Aangesien die BBS in die kapillêre endoteel gesetel is, word verhoogde kapillêre deurlatendheid op twee maniere bewerkstellig: 1) Deur verhoogde transsitoses. 2) Hiperosmotiese oplossings veroorsaak verhoogde vloei van water uit die endoteelselle – die selle krimp en gevolglik raak die digte aansluitings tussen die selle misvorm.^{17, 65}

LITERATUURVERWYSINGS

1. Meyer, B.J. (1988). *Die fisiologiese basis van geneeskunde* (HAUM, Pretoria).
2. Ganong, W.F. (1989). *Review of medical physiology* (Appleton and Lange, Connecticut).

3. Fenstermacher, J.D. & Patlack, C.S. (1976). In *Dynamics of brain edema*, Pappius, H.M. & Feindel, W. eds. (Springer-Verlag, Heidelberg) pp. 87-97.
4. Grontoft, O. (1964). Intracranial haemorrhage and blood-brain barrier problems in the newborn, *Acta. Pathol. Microbiol. Scand.*, (Suppl. C), 1-109.
5. Davson, H. (1989). In *Implications of the blood-brain barrier and its manipulation*, Neuwelt, E.A. ed. (Plenum Medical Book Company, New York), pp. 27-52.
6. Goldstein, G.W. & Betz, A.L. (1986). The blood-brain barrier, *Scien. Am.*, 255, 79-79.
7. Spector, R. & Johanson, C.E. (1989). The mammal choroid plexus, *Scien. A.*, 261, 48-53.
8. Cooper, E.S., Lechner, E. & Bellet, S. (1955). Relations between serum and cerebrospinal fluid electrolytes under normal and abnormal conditions, *Am. J. Med.*, 18, 613-621.
9. Bradbury, M.W.B. & Kleeman, C.R. (1967). Stability of the potassium content of cerebrospinal fluid and brain, *Am. J. Physiol. (Lond.)*, 213, 519-528.
10. Cohen, H. (1927). The magnesium content of the cerebrospinal and other body fluids, *Q.J. Med.*, 20, 173-186.
11. Herbert, F.K. (1933). The total and diffusible calcium of serum and the calcium of cerebrospinal fluid in human cases of hypocalcaemia and hypercalcaemia, *Biochem. J.*, 27, 1979-1991.
12. Davson, H. (1958). In *The cerebrospinal fluid*, Wolstenholme, G.E.W. & O'Conner, C.M., eds. Ciba Foundation Symposium (Churchill, London), pp. 189-203.
13. Bito, L.Z. & Davson, H. (1966). Local variations in cerebrospinal fluid composition and its relationship to the composition of the extracellular fluid of the cortex, *Exp. Neurol.*, 14, 264-280.
14. Bito, L.Z. & Myers, R.E. (1970). The ontogenesis of haematoencephalic cation transport processes in the rhesus monkey, *J. Physiol. (London)*, 208, 153-170.
15. Van Deurs, B. (1980). Structural aspects of brain barriers, with special reference to the permeability of the cerebral endothelium and choroidal endothelium, *Int. Rev. Cytol.*, 65, 191.
16. Wright, E.M. & Zeuthen, T. (1982). In *The paracellular pathway*, Bradley, S.E. & Purcell, E.F. eds. (Josiah Marcy Foundation, New York) pp. 323-332.
17. Johanson, C.E. (1989). In *Implications of the blood-brain barrier and its manipulation*, Neuwelt, E.A. ed. (Plenum Medical Books Company, New York) pp. 223-260.
18. Bouldin, T.W. & Krigman, M.R. (1975). Differential permeability of cerebral capillary and choroid plexus to lanthanum ion, *Brain Res.*, 99, 444-448.
19. Dorovini-Zis, K., Sato, M. & Goping, G. (1983). Ionic lanthanum passage across cerebral endothelium exposed to hyperosmotic arabinose, *Acta. Neuropathol. (Berl.)*, 60, 49-60.
20. Reese, T.S. & Karnovsky, M.J. (1967). Fine structural localization of blood-brain barrier to exogenous peroxidase, *J. Cell. Biol.*, 34, 207-217.
21. Rodriguez, L.A. (1955). Experiments on the histologic locus of the haematoencephalic barrier, *J. Comp. Neurol.*, 102, 27-45.
22. Brightman, M.W. (1965). The distribution within the brain of ferritin injected into cerebrospinal fluid compartments, *J. Cell. Biol.*, 26, 99-123.
23. Brightman, M.W. (1989). In *Implications of the blood-brain barrier and its manipulation*, Neuwelt, E.W. ed. (Plenum Medical Book Company, New York), pp. 53-83.
24. Stewart, P.A. & Wiley, M.J. (1981). Developing nervous tissue induces formation of blood-brain barrier characteristics in invading endothelium cells: A study using quail-chick transplantation chimeras, *Dev. Biol.*, 84, 183-192.
25. Grontoft, O. (1964). Intracranial haemorrhage and blood-brain barrier problems in the newborn, *Act. Pathol. Microbiol. Scand.*, (Suppl. C), 1-109.
26. Gie, R.P. & Kirsten, G.F. (1983). Neonatale geelsug – diagnose en hantering, *S.A.J. Cont. Med. Ed.*, 1, 51-57.
27. Goldstein, G.W., Betz, A.L. & Bowman, P.D. (1984). Use of isolated brain capillaries and cultured endothelial cells to study the blood-brain barrier, *Fed. Proc.*, 43, 191-195.
28. Smith, Q.R., Johanson, C.E. & Woodbury, D.M. (1981). Uptake of ³⁶Cl and ²²Na by the brain-cerebrospinal fluid system: Comparison of the permeability of the blood-brain and blood-cerebrospinal fluid barriers, *J. Neurochem.*, 37, 117-134.
29. Smith, Q.R. & Rapoport, S.J. (1986). Cerebrovascular permeability coefficients to sodium, potassium and chloride, *J. Neurochem.*, 46, 1732-1742.
30. Riachle, M.E., Eichling, J.O. & Grubb, R.L. (1974). Brain permeability of water, *Arch. Neurol.*, 30, 319-321.
31. Huges, C.W. & Lantos, P.L. (1989). Uptake of leucine and alanine by cultural cerebral capillary endothelial cells, *Brain. Res.*, 480, 126-132.
32. Oldendorf, W.H. (1971). Brain uptake of radio-labelled amino acids,

- amines and hexoses after arterial infection, *Am. J. Physiol.*, 221, 1629-1639.
33. Harik, S.J., Gravina, S.A. & Kalaria, R.N. (1988). Glucose transporter of the blood-brain barrier and brain in chronic hyperglycemia, *J. Neurochem.*, 51, 1930-1934.
34. Oldendorf, W.H. (1973). Carrier-mediated blood-brain barrier transport of short chain monocarboxylic organic acids, *Am. J. Physiol.*, 224, 1450-1453.
35. Cornford, E.M., Braun, L.D. & Oldendorf, W.H. (1978). Carrier mediated blood-brain barrier transport of choline and certain coline analogs, *J. Neurochem.*, 30, 299-308.
36. Cornford, E.M. & Oldendorf, W.H. (1975). Independent blood-brain barrier transport systems for nucleic acid precursors, *Biochim. Biophys. Acta.*, 394, 211-219.
37. Pardridge, W.M. (1983). Brain metabolism: A perspective from the blood-brain barrier, *Physiol. Rev.*, 63, 1481-1535.
38. Oldendorf, W.H. & Szabo, J. (1976). Amino acid assignment to one of three blood-brain barrier amino acid carriers, *Am. J. Physiol.*, 230, 94-98.
39. Pardridge, W.M. & Fierer, G. (1990). Transport of tryptophan into brain from the circulating albumin-bound pool in rats and in rabbits, *J. Neurochem.*, 54, 971-976.
40. Brenton, D.P. & Gardiner, R.M. (1988). Transport of L-phenylalanine and related amino acids at the ovine blood-brain barrier, *J. Physiol.*, 402, 497-514.
41. Spector, R. & Lorenzo, A.V. (1974). Specificity of ascorbic acid transport system of the central nervous system, *Am. J. Physiol.*, 226, 1468-1473.
42. Hargreaves, K.M. & Pardridge, W.M. (1988). Neutral amino acid transport at the human blood-brain barrier, *J. Biol. Chem.*, 163, 19392-19397.
43. Spector, R. (1980). Riboflavin transport in the central nervous system. Characterization and effect of drugs, *J. Clin. Invest.*, 66, 821-831.
44. Spector, R. (1976). Vitamin B₆ transport in the central nervous system: In vitro studies, *J. Neurochem.*, 30, 889-897.
45. Pardridge, W.M. (1983). Neuropeptides and the blood-brain barrier, *Ann. Rev. Physiol.*, 45, 73-82.
46. Zlokovic, B.V., Begley, D.J. & Chain-Eliash, D.G. (1985). Blood-brain barrier permeability to leucine-enkephalin, D-allanine²-D-leucine⁵-enkephalin and their N-terminal amino acid (tyrosine), *Brain Res.*, 336, 125-132.
47. Zlokovic, B.V., Segal, M.B. & Begley, D.J. (1985). Permeability of the blood-cerebrospinal fluid and blood-brain barriers to thyrotropin releasing hormone, *Brain Res.*, 358, 191-199.
48. Zlokovic, B.V., Begley, D.J. & Chain-Eliash, D.G. (1983). Blood-brain barrier permeability to dipeptides and their constituent amino acids, *Brain Res.*, 271, 65-71.
49. Mayhan, W.G., Faraci, F.M., Siems, F.J. & Heistad, D.D. (1989). Role of molecular charge in disruption of the blood-brain barrier during acute hypertension, *Cir. Res.*, 64, 658-664.
50. Sokarb, T.E.O., Kalimo, H. & Johansson, B.B. (1989). Endogenous serum albumin content in brain after short-lasting epileptic seizures, *Brain Res.*, 489, 231-236.
51. Kandalaff, N., Diehl, J. & Neuwelt, E.A. (1982). Non-neoplastic intracranial lesions simulating neoplasms on computed tomographic scan. Excellent sensitivity with limited specificity, *J.A.M.A.*, 284, 2166-2168.
52. Neuwelt, E.A. & Frankel, E.P. (1989). In *Implications of the blood-brain barrier and its manipulation*, Neuwelt, E.A. ed. (Plenum Medical Book Company, New York), pp. 1-26.
53. Greig, N.H. (1989). In *Implications of the blood-brain barrier and its manipulation* (Plenum Medical Book Company, New York), pp. 311-367.
54. Koenig, H., Goldstone, A.D. & Lu, C.Y. (1989). Polyamines mediate the reversible opening of the blood-brain barrier by the intracarotid infusion of hyperosmolar mannitol, *Brain Res.*, 483, 110-116.
55. Cosolo, W.C., Martinello, P., Louis, W.J. & Christophidis, N. (1989). Blood-brain barrier disruption using mannitol: time course and electronmicroscopy studies, *Am. J. Physiol.*, 256, R443-447.
56. Koenig, H., Goldstone, A.D., Lu, C.Y. & Trout, J.J. (1989). Polyamines and Ca²⁺ mediate hyperosmolar opening of the blood-brain barrier: In vitro studies in isolated rat cerebral capillaries, *J. Neurochem.*, 52, 1135-1142.