

KAN-BEYİN BARIYERİ PERMEABİLİTE ARTIŞI MEKANİZMALARI

Erhan Nalçacı*

KAN-BEYİN BARIYERİ (KBB) KAVRAMI

KBB'i kavramının ortaya çıkış tarihi yüzyıl kadar önce Ehrlich ile birlikte başlamaktadır. Ehrlich 1885'te sistemik olarak enjekte ettiği vital boyanın tüm organları boyarken beyni boyamadığını bildirmiştir (5,40).

KBB'ni oluşturan serebral kapiller endotel hücreleri, sürekli tipte olmasına karşılık ince yapıda önemli farklılıklar taşımakta ve organizmanın diğer yerlerindeki endotel hücrelerine benzememektedirler. Kapiller damarların (ve postkapiller venüllerin) permeabilitesi morfolojik açıdan üç ögeye bağlıdır. İki endotel hücresi arasındaki bağlantı yerinde bulunan porlar, endotel üzerindeki fenestralar ve pinositotik transportum sıklığı permeabiliteyi belirler. Porlar, molekül ağırlığı 10.000 altında olan moleküllerin geçişine izin verirken, fenestra ve pinositotik aktivite protein gibi makromoleküllerin transportundan sorumludur (25). Beyin kapiller endotel hücrelerinin birleşim yerlerinde bulunan ve porları kapsamayan sıkı bağlantıların (=tight junction) varlığı, KBB'ni oluşturan en önemli yapısal farklılıktır (5, 25, 33, 40). Zonula okludens diye de adlandırılan sıkı bağlantı, iki komşu hücrenin apikal kısmında hücre membranlarının füzyonuyla oluşur ve hücreler arasından madde geçişine izin vermez (25). Fenestraların da olmayışı beyin kapillerleri boyunca diffüz, bölünmeyen, endotelin luminal ve abluminal membranlarından oluşmuş bir lipit bariyer meydana getirir. Bu bariyeri, pinositotik aktivitenin çok düşük oluşu tamamlar (5,25,33,40,41). Sıçan beyin endotelinde diğer doku endotelilerine göre ancak % 5 kadar pinositik vezikül bulunur (40).

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Yardımcı Doçenti
Geliş Tarihi : 11 Ocak 1993, Kabul Tarihi : 28 Mayıs 1993

KBB'nin ince yapısının diğer iki önemli özelliği mitokondri yönünden zenginliği ve endotel üzerinde sonlanan astrosit uzantılarının son ayaklarıdır. Beyin kapiler endotel hücresinin mitokondri içeriği diğer doku endotellerinden dört misli fazladır. Diğer dokularda sitoplazma içeriğinin mitokondrilerden oluşan kısmı % 2.5-3 kadarken, beyin kapiller endotelinde % 10-11 dir (40).

Yoğun bir şekilde endotel üzerinde sonlanan astrosit uzantılarının son ayaklarının ilk önceleri mekanik bariyere katkıda bulunduğu sanılmıştır. Ancak horsradış peroksidaz ile yapılan çalışmalar, ayakların arasında sıkı bağlantıların bulunmadığını ve mekanik bir bariyer oluşturmadığını göstermiştir (3,11).

KAN-BEYİN BARIYERİNİN YIKILDIĞI DURUMLAR

KBB'nin çeşitli patolojik durumlarda ve deneysel olarak yıkılabildiği bilinmektedir. Beyin damarlarına hiperosmolar solüsyonların uygulanması (7,45,48), soğuk yaralanması (27,55), iskemi ve reperfüzyon (15,43), radyasyona maruz kalma (23,24,38), akut arteriyel kan basıncı artışı (15,28,35), ensefalomiyelitler (8,20), beyin tümörleri (9), hipoksi (1,38) ve konvülsiyonlar (9,21,31,36,42,43) KBB permeabilite artışına neden olurlar.

KBB PERMEABİLİTE ARTIŞININ MEKANİZMALARI

Bugüne kadar KBB'nin yıkılışının iki biçimi tanımlanmıştır. Bir tanesi, hiperosmolar sıvılarla beyin perfüze edildiğinde meydana gelir. Bu esnada, endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılarda 200 Å büyüklüğünde yarıklar oluştuğu gösterilmiştir (45,48).

Akut hipertansiyon, iskemi-reperfüzyon, hipoksi, soğuk yaralanması, ensefalomiyelit gibi KBB'nin yıkıldığı durumlarda ise mekanizmanın pinositotik aktivite artışına dayandığı anlaşılmıştır (8,24,27,28, 38,43,55).

Önceleri epileptik atakların da sıkı bağlantıları açarak KBB yıkımına neden olduğu düşünülmüştür (9,31). Ancak horsradış peroksidazın kullanıldığı eletron mikroskopisi çalışmaları, sıkı bağlantılarda bir açılma olmadığını, buna karşılık pinositotik aktivitenin beyin arterioller, kapiller ve venüllerinde önemli ölçüde arttığını göstermiştir (9,21,36, 42,43). Petito ve Levy, elektrokonvülsif şoklarla ratlarda yaptıkları çalışmada, anormal KBB permeabilitesinin ilk önce arterioller düzeyde başladığını bildirdiler (43). Endotel içindeki vezikül sayısı ilk önce arteriollerde, sonra kapillerlerde ve sonra venüllerde artıyordu.

Endotel hücresinde membranın bir yanından diğer yanına sıvı fazındaki maddelerin transportunda rol oynayan mikropinositozisin, enerji gerektiren bir olay olduğu ve aktin, miyozin miroflamanlarının mekanizmada yer aldığı çeşitli deneylere dayanılarak bildirilmiştir (46).

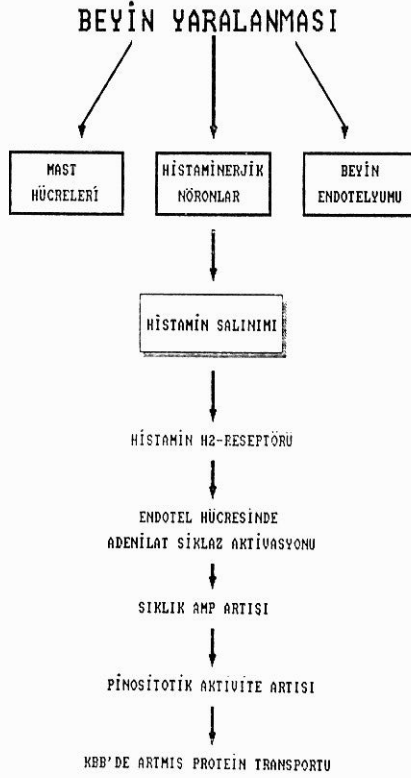
Joo ve arkadaşları siklik nükleotidlerle beyni perfüze ettiklerinde beyin endotelyumunda pinositotik vezikül sayısını artmış olarak buldular (24,38). Yine farklı çalışmalarda, pinositozisin arttığı durumlarla siklik AMP düzeyi artışı arasında bir korelasyon saptandı (9). Petito ve arkadaşları ise, konvülsiyonlar sırasında talamusta gözlenen yüksek KBB permeabilitesini, talamusun diğer bölgelere göre daha yüksek adenilat siklaz aktivitesi içermesine bağladılar (42). Bu sonuçlar, KBB permeabilite artışında, çeşitli patolojilere aracılık eden maddelerin rolü olduğunu telkin etti.

KBB Permeabilitesi ve Histamin

Beyinde histamin; mast hücreleri, histaminerjik nöronlar ve kapiller endotel hücrelerinde bulunur (14,50). Çeşitli memelilerin beyinlerinde yapılan çalışmada mast hücrelerinin en yoğun olarak diensefalonda bulunduğu görülmüştür (13). Hipotalamusun histaminden en zengin bölge olduğu, ancak talamusun da korteks, hipokampus, striatum, serebellum ve pons ile karşılaştırıldığında histaminden zengin olduğu bildirilmiştir (53). Endotel hücresinde, histaminin sentezlenmediği, mast hücreleri ve histaminerjik nöronlardan serbest bırakılan histaminin depo edildiği sanılmaktadır (14).

Mast hücrelerinde histamin, sülfat polisakkarit, heparin ve asidik protein ile kompleks halinde granüller içinde depolanmıştır (4). Mast hücresi içinde Ca^{++} girişi veya hücre hücre içi kaynaklardan Ca^{++} salınımı histamin serbestleşmesine yol açmaktadır (55). Histaminerjik nöronlarda ise sinaptik veziküller içinde bulunur ve sinaptik membranın depolarizasyonu ile salınır (50).

Beyin endotel hücresi üzerinde H_1 ve H_2 histamin reseptörleri bulunmaktadır. H_2 -reseptörü membranda G proteini aracılığıyla adenilat siklazı aktive etmekte ve sAMP konsantrasyonunda yükselmeye neden olmaktadır. H_1 -reseptörü ise inositolfosfat yolu üzerinden etkisini göstermektedir (4).



Şekil 1 : Histaminin KBB'nin yıkılmasındaki rolü.

Beynin histamin ile perfüzyonu KBB permeabilitesinde ve veziküller transportta artış ile sonuçlanmıştır. Bu artış H_1 -reseptör blokörleri ile önlenemezken, H_2 -reseptör blokörleri ile anlamlı şekilde azaltılmıştır (14,19). Yine histamin H_2 -reseptör blokörü kullanılarak, kainik asitle oluşturulan konvülsiyonlar esnasında meydana gelen KBB yıkımı kısmen önlenebilmiştir (53). Bütün bu sonuçlar, KBB yıkımında histamin H_2 -reseptörleri üzerinden etkili olduğunu telkin etmektedir.

Ayrıca histaminin beyin mikrodamarlarında prostaglandin sentezini arttırdığı da iddia edilmiştir (24).

Araşidonik Asit Metabolizması ve KBB permeabilitesi

20 karbonlu, çift bağ taşıyan araşidonik asit (AA) ürünleri olan prostaglandinler ve lökotrienlerin dokularda çok çeşitli modülatör etkileri vardır ve lokal hormonlar olarak kabul edilir (59).

Beyinde bazal koşullarda normal olarak çok az miktarda serbest AA ve prostaglandin bulunur. Ancak travma, hipoksi, iskemi, ağır hipoglisemi, elektrokonvülsif şok, ateş, konvülsiyon yapıcı ilaçlar çok çabuk beyin serbest AA düzeyini yükseltir ve prostaglandin sentezini stimüle eder (2,59). Yine subaraknoid kanama, iskemi-reperfüzyon ve travmanın beyinde lökotrien düzeyini arttırdığı gösterilmiştir (26,34). Bikukulin ile indüklenen konvülsiyon da beyin lökotrien düzeyini arttırmıştır (2).

Beyne AA enjeksiyonu Evans mavisinin KBB'den transportunu arttırmakta ve beyin ödemeine neden olmaktadır. Bu etki Papadopoulos ve arkadaşlarınınca 1989'da yapılan bir araştırmada 5-lipooksijenaz inhibitörü kullanılarak hafifletilmiştir (39). Öte yandan, akut hipertansiyonda gözlenen serebral arteriollerdeki anormallikler ve KBB permeabilite artışı siklooksijenaz inhibitörlerince azaltılmıştır (28).

Prostosiklin ve PGE'nin adenilat sıklaz üzerinden sAMP düzeyini serebral damar hücrelerinde yükselttiği bildirilmiştir (38). Şu şekilde serebral damar endotel hücrelerinde pinositotik aktiviteyi hızlandırmaktadır.

Araşidonik asit metabolizması ile oksidan stres arasında da ilişki kurulmuştur. Prostaglandin ve lökotrien üretimi esnasında serbest oksijen radikalleri oluşturulmaktadır (28,59).

Serbest Oksijen Radikalleri ve KBB Permeabilite Artışı

En dış orbitalinde çiftlenmemiş elektronu bulunan, bu nedenle son derece reaktif olan moleküller serbest radikaller olarak tanımlanmaktadır (44,51). Anyon, katyon veya nötral durumda bulunabilen serbest radikaller, diğer moleküllerle hızla kimyasal reaksiyona girmeye ve onların yapısını değiştirmeye eğilimlidirler (44).

O₂'ne bir elektron eklenerek indirgenmesiyle süperoksit anyonu (O₂⁻) oluşur. Süperoksit, oksijenin indirgenme sürecinde oluşan ilk radikaldir. Sonra bir elektron daha alarak indirgenir ve hidrojen peroksit (H₂O₂) meydana gelir. Bütün elektronları çiftlenmiş olarak bulunan hidrojen peroksit aslında radikal değildir, ancak bir elektron daha alarak hidroksil radikali (OH[·]) ve hidroksil anyonuna (OH⁻) dönüşebilmesi nedeniyle fizyopatolojide önemli bir yeri vardır. Hidroksil radikali güçlü bir kimyasal aktiviteye sahiptir (10,44,56,58).

Çeşitli süreçlerde, endojen ve eksojen etkenlere bağlı olarak serbest oksijen radikalleri oluşabilir. Bu süreçlerden en önemlisi biyolojik redoks sistemleridir (17,51).

Redoks sistemlerinin başında mitokondride gerçekleşen elektron transportu gelir. Solunum zincirinin son molekülü olan O_2 dört elektron alarak suya indirgenir (32). Ancak her zaman O_2 , tam olarak indirgenemez ve normal olarak mitokondri oksijen tüketiminin % 1-2'si O_2^- ve H_2O_2 olarak gerçekleşir. İskemi gibi, elektron taşıyıcıların ileri derecede indirgendığı durumlarda radikal üretimi artmaktadır (16,17).

İlginç bir nokta hipoksik koşullarda ksantin dehidrogenaz adlı enzimin sülfür gruplarının oksidasyonu ile ksantin oksidaz formuna dönüşmesidir (16,17,18,22,58). Bu nedenle iskemiye takip eden reperfüzyonlarda oksijen konsantrasyonunun tekrar artması ile yoğun bir radikal üretimi olmaktadır (28,39,58). Bunların dışında bir çok küçük molekül serbest oksijen radikalleri için kaynak olabilir (17). Özellikle demir, bakır gibi iki değerlikli geçiş metalleri önemli bir role sahip görmektedir.

Endojen olarak serbest oksijen radikali oluşumuna neden olan metabolik süreçlerden başka dış etkenlerin organizmayla etkileşimi sonucu da radikal üretimi olabilmektedir. Bunların içinde en önemlisi canlı yapıların radyoaktif ışınımına maruz kalmasıdır. Gerek elektromanyetik radyasyon (gama ve X ışınları gibi), gerek parçacık radyasyonu (alfa ve beta ışınları gibi) suyun hidrolizi ile direkt hidroksil radikali oluşumuna neden olur ve radyasyonun zararlı etkisi asıl olarak radikaller üzerindedir (10,17,51). Ayrıca hiperoksijenasyona maruz bırakılmanın oksidan strese yol açtığı gösterilmiştir (10).

Süperoksit ve hidrojen peroksit hücre içinde üretildiği yerden göreceli olarak büyük mesafelere difüze olabilir ve etkilerini hücre içinde ve dışında geniş bir alanda gösterebilirler. Buna karşılık hidroksil radikali yüksek reaktivitesi nedeniyle kaynağından fazla uzaklaşamaz (44,58). Serbest radikaller başta membran fosfolipitleri, proteinler ve nükleik asitler olmak üzere tüm biyomolekülleri etkiliyerek çeşitli düzeylerde doku yaralanmasına yol açarlar.

Poliinsatüre yağ asitleri (PUFA) özellikle oksidan strese duyarlıdır. Serbest oksijen radikallerinin etkisi ile zincir reaksiyonu başlatılabilir (56). Radikal, PUFA ile etkileşime girerek bir hidrojen atomunu ayırır, böylece çiftlenmemiş elektronu ile bir karbon atomu taşıyan PUFA bir akil radikali haline gelir. Karbon radikali oksijenle reaksiyona girerek bir lipit peroksit oluşturur (17,51,58).



Lipit peroksit güçlü bir radikaldır ve komşu PUFA'nın alkil hidrojenini etkiler ve bir hidroksiperoksit ve yeni bir alkil radikal oluşumuna yol açar (17,51,58).



Bu şekilde zincirleme olarak devam eden ve lipit membranın yapısının bozulmasına neden olan otokatalitik bir süreç başlar (10,51,56, 58).

Serbest oksijen radikallerinin lipit peroksidasyona yol açarak hücre membranlarının elektriksel rezistansını azalttığı bilinmektedir (56). 1987 yılında Olesen (37), kurbağa beynine serbest oksijen radikali üreten kasantin oksidaz - hipoksantin sistemini uyguladı ve damar endotelinde elektriksel rezistansı sürekli kaydetti. Rezistansın giderek azaldığını ve bu azalışın süperoksit dismutaz (SOD, süperoksit temizleyici) + katalaz (Hidrojen peroksit temizleyici) uygulaması ile önlendiğini saptadı. Serbest oksijen radikallerinin hücre membranlarında iyon permeabilitesini artırdığına dair önemli bir kanıt getiren bu araştırma sonunda Olesen, hücre dışı ve içi kaynaklardan Ca^{++} 'un stoplazmaya akışına dikkat çekti. Sztrika ve Joo 1986 yılında yayınladıkları çalışmada (53), ratlarda kainik asitle indükledikleri konvülsiyon sonucunda, beyin damar endotelinde ve endotel içi mitokondrielerde Ca^{++} birikimini saptadılar. Öte yandan Ca^{++} -ATPaz'ın serbest oksijen radikallerine duyarlı olduğu bilinmektedir (58). 1988 yılında Nag tarafından yapılan çalışmada (35), akut hipertansiyonun beyin damar endoteli ve düz kas Ca^{++} -ATPaz konsantrasyonunu belirgin şekilde azalttığı gösterildi. Birbirinden bağımsız bu araştırma sonuçları birleştirildiğinde çeşitli patolojik süreçler, oksidan stres ve hücre içi Ca^{++} konsantrasyonu yükselmesi arasında bir ilişki kurulabilmektedir.

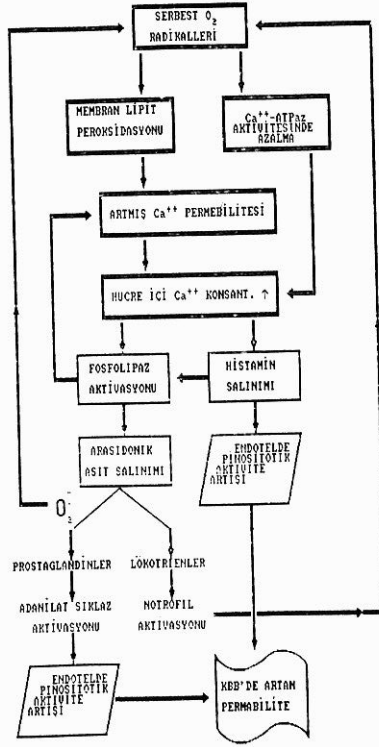
Oksidan Stres, Histamin Salınımı ve Araşidonik Asit Metabolizması Arasında Oluşan Kısır Döngü

Joo ve arkadaşları, $^{90}\text{Yttrium}$ adlı radyoaktif maddeyi köpek ve kedilerin beynine implante ettiler ve oluşan ödemi Evans mavisi ekstravazasyonunu dikkate alarak gözlediler. Histamin H_2 - reseptör blokörü olan metiamid ile ödemin hafifletildiğini saptadılar (23). Eğer radyoaktif ışınımın asıl etkisinin serbest radikaller üzerinden olduğu dü-

şünülürse, serbest radikallerin beyinde histamin salınımına yol açabileceği ileri sürülebilir. Serbest oksijen radikallerinin etkisi ile hücre ve organel membranlarının Ca^{++} 'a geçirgen hale gelmesi ve Ca^{++} -ATPaz'ın zedelenmesi sonucu, beyinde histamin depolayan histamin-nerjik nöronlar, mast ve endotel hücrelerinden, Ca^{++} konsantrasyonunun artışı ile histaminin salınımının indüklenmesi olasılık dahilindedir. Histaminin adenilat siklaz ile çiftlenmiş H_2^- reseptörü ile etkileşimi sonucu sAMP'nin endotelde artışı pinositoz frekansını artıracak ve beyin parenkimine protein sızıntısı ile beyin ödemeine yol açabilecektir.

Diğer yandan araşidonik asit metabolizmasıyla oksidan stres arasında yakın bir ilişki bulunmaktadır. Araşidonik asit metabolizmasının hızlanması başlı başına bir oksidan stres oluşturmaktadır (28,30, 41,60). Özellikle PGC_2 'ye dönüşümü sırasında süperoksit üretilmektedir (10,29,59). Wei ve arkadaşları 1986 yılında (57) kedilerin beynine kranial bir pencereden araşidonik asit enjekte ettiler ve KBB permeabilitesini izlemek için radyoaktif işaretli albumin ve horseradish peroksidaz kullandılar. Beyne direkt olarak uygulanan araşidonik asitin KBB permeabilitesini artırdığını ve bu artışın topikal SOD ve katalaz enjeksiyonuyla önlenbildiğini buldular. Başka bir çalışmada ise kedi beynine uygulanan araşidonik asit, nitroblu tetrozolyumun indirgenmesi tekniği ile izlendi ve süperoksitin bu süreçte üretildiği gösterildi (30). Yine aynı çalışmada süperoksitin anyon kanallarından ekstraselüler sıvıya geçtiği (30) ve beyin ekstraselüler sıvısında hidroksil radikali oluşumunu katalizleyen Fe^{++} 'in yeterli miktarda bulunduğu bildirildi (29). Akut hipertansiyonun (28) ve yine akut hipertansiyona yol açan epileptik atakların (2) beyinde membran fosfolipitlerinden yoğun bir şekilde araşidonik asit salınımına yol açtığı göz önünde bulundurulursa, serbest oksijen radikallerinin önemli bir kaynağı anlaşılmış olacaktır.

Öte yandan serbest oksijen radikalleri de araşidonik asit salınımına yol açmaktadır. Rat beynine uygulanan ksantin oksidaz-ksantin sisteminin lipit peroksidasyonun yanısıra araşidonik asit salınımına da neden olduğunu gösterildi (6). Benzer bir çalışmada Rosenblum, serbest radikallerin prostaglandin üretimini stimüle edebileceğini telkin etti (49). Chan ve arkadaşları (6), serbest oksijen radikallerinin fosfolipaz A_2 ve fosfolipaz C'yi aktive edebileceğini ileri sürdüler. Fosfolipaz A_2 , Ca^{++} 'un hücre içine akışı ile aktive olmaktadır. Serbest oksijen radikalleri, hücre membranlarında oluşturdukları lipit peroksi-



Şekil 2 : KBB permeabilite artışında, histamin salınımı, araşidonik asit metabolizması ve oksidan stres arasında bir kısır döngüye yol açan ilişkiler şematize edilmiştir.

dasyon ile membranın Ca^{++} 'a permeabilitesini artırarak fosfolipaz A_2 'yi aktive edebilirler (2,37). Rabinovitch ve arkadaşları 1989'da (47), hiperoksinin damar endoteli ve düz kaslarında, prostaglandin sentezini artırdığını ve bunun Ca^{++} ile ilişkili olduğunu bildirdiler. Ayrıca histamin de reseptörleri üzerinden beyin dokusunda prostaglandin sentezini artırdığı bilinmektedir (24,38). Eğer serbest oksijen radikalleri, çeşitli patolojiler esnasında histamin salınımına neden oluyorsa, salınan histamin reseptörleri aracılığıyla fosfolipazları aktive edebilir.

Böylece, araşidonik asit metabolizmasıyla serbest oksijen radikallerinin üretimi arasında karşılıklı olarak birbirini çoğaltan bir kısır döngü oluşacaktır. Serbest radikaller membran fosfolipitlerinden araşidonik asitlerin salınımına neden olurken, artan prostaglandin ve

lökotrien sentezi tekrar serbest oksijen radikallerini üretecektir. Serbest radikallerin, zincir reaksiyonu ile lipit peroksidasyona yol açmasının yanısıra, fosfolipazların aktivasyonu ile endotel membranının daha fazla dejenerasyonuna neden olacak, bu durumda küçük moleküllere olan permeabilite artacaktır. Gerçekten Ellison ve arkadaşlarının düşük molekül ağırlıklı α -aminoizobütirik asiti KBB'yi traseri olarak kullandıkları akut hipertansiyon çalışmasında, α -aminoizobütirik asitin permeabilitesini, proteinlere göre anatomik bölge olarak ve yoğunluk açısından farklı buldular ve bunun lipit peroksidasyona bağlı olabileceğini ileri sürdüler (15).

Diğer yandan, kısır döngü sonucunda giderek artan prostaglandin sentezi, prostaglandinlerin, özellikle E serisinin ve prostasiklinin reseptörleri aracılığıyla adenilat siklazı aktive etmesi ve endotelde pinositotik aktiviteyi arttırması ile sonuçlanır (1,38). Bu şekilde, makromoleküllere KBB'nin permeabilitesi artacaktır.

ÖZET

Kan beyin bariyeri (KBB)nin proteinlere karşı permeabilitesinin çok düşük olduğu bilinmektedir. Bu düşük permeabilite; beyin kapiller endotel hücreleri arasında bulunan sıkı bağlantılara, fenestraların yokluğuna ve pinositotik aktivitenin düşüklüğüne bağlanmıştır. Ancak iskemi, soğuk yaralanması, akut hipertansiyon ve konvülsiyonlar gibi patolojik olaylar esnasında KBB'yi yıkılmaktadır. KBB'de proteinlere karşı artmış permeabiliteden, pinositotik aktivite artışı sorumlu tutulmuş ve histaminden araşidonik asit metabolizması ürünlerine kadar çeşitli faktörlerin rolü incelenmiştir. Sunulan derlemede, KBB permeabilite artışına yol açan, histamin salınımı, araşidonik asit metabolizması ve oksidan stres arasındaki ilişki tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler : Kan-beyin bariyeri, Pinositotik aktivite, histamin, oksidan stres, prostaglandinler, hipertansiyon, epileptik atak.

SUMMARY

The Permeability Increase Mechanisms of Blood-Brain Barrier

It is known that the permeability of blood-brain barrier (BBB) against the proteins is very low. Main reason for this low permeability is the existence of tight junctions between brain endothelial cells, a few pinocytotic activity and absence of fenestrae. However, during

pathologic cases like ischemia, cold injury, acute hypertension and seizure activity, BBB breaks down. The reason for the permeability increase against the proteins on the BBB, is found to be the pinocytotic activity increase, and the role of various factors from histamine to the products of arachidonic acid metabolism has been studied. In the presented review, the relationship between histamine releasing, arachidonic acid metabolism and oxidant stress, which lead to increase of BBB permeability is discussed.

Key Words : Blood-brain barrier, histamine, oxidant stress, prostaglandins, hypertension, seizure.

KAYNAKLAR

1. Adam G Joo F Temesvari, P Dux E Szerdehelvi P : Effects of acute hypoxia on the adenylate cyclase and Evans blue transport of brain microvessels. *Neurochem. Int.* 10 (4) : 529-532, 1987.
2. Bazan NG : Arachidonic acid in the modulation of excitable membrane function and at the onset of brain damage. In : Ed : Barkai, A.I., Bazan N.G. *Arachidonic acid metabolism in the nervous system physiological and pathological significance.* New York Academy of Science. 559 : 1-16, 1989.
3. Betz AL Goldstein GW : Specialized properties and solute transport in brain capillaries. *Ann. Rev. Physiol.* 48 : 241-250 1986.
4. Burkhalter A Frick OL : Histamin, serotonin, & the ergot alkaloids. In : Ed : Katzung, B.G. *Basic and Clinical Pharmacology.* Printed in USA. 3. Edition. S. 183-200, 1987.
5. Burns EM Kruckeberg TW : The ultrastructural basis of capillary permeability. In : Ed : Battaini, F., Govani, S., Magnoni M.S., Trabucchi, M. *Regulatory Mechanisms of Neuron to Vessel Communication in the Brain.* NATO Series, Series H : Cell Biology. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. Vol. 33, S. 1-16, 1989.
6. Chan PH Yurko M Fishman RA : Phospholipid degradation and cellular edema induced by free radicals in brain cortical slices. *J. Neurochem.* 38 : 525-531, 1982.
7. Chuieh CC Sun CL Kopin IJ Fredericks, WR Rapoport SI : Entry of [³H] norepinephrine, [¹²⁵I] albumin and Evans blue from blood into brain following unilateral osmotic opening of the blood-brain barrier. *Brain Research.* 145 : 291-301, 1978
8. Claudio L Kress Y Norton WT Brosan CF : Increased vesicular transport and decreased mitochondrial content in blood-brain barrier endothelial cells during experimental autoimmune encephalomyelitis. *Am. Jour. of Pathology.* 135 (6) : 1157-1168, 1989.
9. Cornford EM Oldendorf WH : Epilepsy and the blood-brain barrier. In : Ed : Delgado-Escavata, A.V., Ward, A.A., Woodbury, D.M., Porter, J. *Advances in Neurology.* Raven Press, New York, S. 787-812, 1986.
10. Cotran RS Kumar V Robbins SL : Cellular injury and adaptation. In : Robbins, *Pathologic basis of Disease.* 4. Edition. Saunders Company. Printed in Canada, S. 1-35, 1989.

11. Cserr HF Bundgaard, M : Blood-brain interfaces in vertebrates a comparative approach. *Am. J. Physiol.* 246 : R277-R288, 1984.
12. Dobbin J Crockard HA Ross-Russel R : Transient blood-brain barrier permeability following profound temporary global ischaemia : An experimental study using ^{14}C -AIB. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism.* 9 : 71-78, 1989.
13. Dropp JJ : Mast cells in the central nervous system of several rodents. *Anat. Rec.* 174 : 227-238, 1972.
14. Dux E Joo F : Effects of histamine on brain capillaries. *Experimental Brain Research.* 47 : 252-258, 1982.
15. Ellison MD Povlishock JT Hages RL : Examination of the blood-to-brain transfer of α -aminoisobutyric acid and horseradish peroxidase : regional alterations in blood-brain barrier function following acute hypertention. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism.* 6 (4) : 471-480, 1986.
16. Frank L : Protection from O_2 toxicity by preexposure to hypoxia : Lung antioxidant enzyme role. *J. Appl. Physiol.* 53 (2) : 475-482, 1982.
17. Freeman BA Crapo JD : Biology of disease, free radicals and tissue injury. *Laboratory Investigation.* 47 (5) : 412-426, 1982.
18. Granger DN : Role of xanthine oxidase and granulocytes in ischemia-reperfusion injury. *Am. J. Physiol.* 255 : H1269-H1275, 1988.
19. Gross PM Teasdale GM Angerson WJ Harper AM : H_2 -receptors mediate increases in permeability of the blood-brain barrier during arterial histamine infusion. *Brain Research.* 210 : 396-400, 1981.
20. Guy J Ellis EA Hope GM Rao NA : Antioxidant enzymes reduce loss of blood-brain barrier integrity in experimental optic neuritis. *Arch. Ophthalmol.* 107 (sept) : 1359-1363, 1989.
21. Hedley-Whyte ET Lorenzo AV Hsu DV : Protein transport across cerebral vessels during metrazole-induced convulsions. *Am. J. Physiol.* 233 (2) : i74-c85, 1977.
22. Jarasch Ed Bruder G Heid HW : Significance of xanthine oxidase in capillary endothelial cells. *Acta. Physiol. Scand. (Suppl.)*, 548 : 39-46, 1986.
23. Joo F Szucs A Csanda E : Metiamide-treatment of brain oedema in animals exposed to ^{90}Y trium irradiation. *J. Pharm. Pharmacol.* 28 : 162-163, 1976.
24. Joo F : Physiological and pathological events mediated by capillary neurotransmitter receptors. In : Ed : Battaini, F., Govani, S., Magnoni M.S., Trabucchi, M. *Regulatory Mechanisms of Neuron to Vessel Communication in the Brain.* NATO ASI Series, Series H : Cell Biology. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. Vol. 33, S. 145-164, 1989.
25. Jungueira LC Carneiro J Long JA : *Basic Histology.* 5. Edition. Lange, printed in Lebanon. S. 199-201, 1986.
26. Kiwak KJ Moskowitz MA Levine L : Leukotriene production in gerbil brain after ischemic insult, subarachnoid hemorrhage, and concussive injury. *J. Neurosurg.* 62 : 865-869, 1985.
27. Koenig H Goldstone AD Lu CY : Blood-brain barrier breakdown in cold-injured brain is linked to a biphasic stimulation of ornithine decarboxylase activity and polyamine synthesis : Both are coordinately inhibited by verapamil, dexamethasone, and aspirin. *J. Neurochemistry.* 52 : 101-109, 1989.

28. Kontos HA Wei EP Dietrich WD Navari RM Povlishock JT Ghatak NR Ellis EF Patterson JL : Mechanism of cerebral arteriolar abnormalities after acute hypertention. *Am. J. Physiol.* 240 : H511-H527, 1981.
29. Kontos HA : Oxygen radicals in cerebral vascular injury. *Circ. Res.* 57 : 508-516, 1985.
30. Kontos HA Wei EP Ellis EF Jenkins, IW Povlishock JT Rowe GT Hess ML : Appearance of superoxide anion radical in cerebral extracellular space during increased prostaglandin synthesis in cats. *Circ. Res.* 57 : 142-151, 1981.
31. Lorenzo AV Hadley-Weit ET Eisenberg HM Hsu DW : Increased penetration of horseradish peroxidase across the blood-brain barrier induced by metrazol seizures. *Brain Research.* 88 : 136-140, 1975.
32. Methews CK Van Holde KE ; Biological oxidations, electron transport, and oxidative phosphorylation. In : *Biochemistry*. Benjamin/Cummings Publishing Company, In California, S. 504-537, 1990.
33. Meisenberg G Simmons WH : Peptides and the blood brain barrier. *Life Sciences.* 32 : 2611-2623, 1983.
34. Moskowitz MA Kiwak KJ Mekimian K Levine L : Synthesis of compounds with properties of leukotrienes C₄ and D₄ in gerbil brains after ischemia and reperfusion. *Science*, 224 : 886-889, 1984.
35. Nag S : Localisation of calcium-activated adenosinetriphosphatase (Ca⁺⁺-ATPase) in intracerebral arterioles in acute hypertension. *Acta. Neuropatol. (Berl)*, 75 : 547-553, 1988.
36. Nitsch C Klatzo I : Regional patterns of blood-brain barrier breakdown during epileptiform seizures induced by various convulsive agents. *J Neurological Sciences.* 59 : 305-322, 1983.
37. Olesen SP : Free oxygen radicals decrease electrical resistance of microvascular endothelium. *Acta. Physiol. Scand.* 129 : 181-187, 1987.
38. Palmer GC McCreedy SA Freedman LR Neurotransmitter coupled responses in the microvasculature of the brain under normal and pathological conditions. In : Ed : Battaini, F., Govani, S., Magnoni M.S., Trabucchi M. *Regulatory Mechanisms of Neuron to Vessel Communication in the Brain*. NATO ASI Series, Series H : Cell Biology. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. Vol. 33, s. 113-141, 1989.
39. Papadopoulos SM Black KL Hoff JT : Cerebral edema induced by arachidonic acid : Role of leukocytes and 5-lipoxygenase products. *Neurosurgery.* 25 (3) : 319-372, 1989.
40. Pardrige WM Oldendorf W Cancilla P Frank L : Blood-brain barrier : Interface between internal medicine and the brain. *Annals of Internal Medicine.* 105 : 82-95, 1986.
41. Pardrige WM : Recent advances in blood-brain barrier transport. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 28 : 25-39, 1988.
42. Petit CK Schaefer JA Plum F : Ultrastructural characteristics of the blood-brain barrier in experimental seizures. *Brain Research.* 127 : 251-267, 1977.
43. Petit CK Levy DE : The importance of cerebral arterioles in alterations of the blood-brain barrier. *Laboratory Investigation.* 43 (3) : 262-268, 1980.
44. Pryor WA : Oxy-radicals and related species. *Ann. Rev. Physiol.* 48 : 657-667, 1986.

45. Rapoport SI Fredericks WR Ohno K Pettigrew KD : Quantitative aspects of reversible osmotic opening of the blood-brain barrier. *Am. J. Physiol.* 238 : R421-R431, 1980.
46. Roberts E : Failure of GABAergic inhibition : A key to local and global seizures. In : Ed : Delgado-Escavata, A.V., Ward, A.A., Woodbury, D.M., Porter. *J. Advances in Neurology.* Raven Press, New York, 44 : 319-341, 1986.
47. Robinovitch M Boudreau N Vella G Coceani F Olley PM : Oxygen-related prostaglandin synthesis in ductus arteriosus and other vascular cells. *Pediatric Research.* 26 (4) : 330-335, 1989.
48. Robinson PJ : Facilitation of drug entry into brain by osmotic opening of the blood-brain barrier. *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology.* 14 : 887-901, 1987.
49. Rosenblum WI : Effects of free radicals generation on mouse pial arterioles : Probable role of hydroxyl radicals. *Am. J. Physiol.* 245 : H139-H142, 1983.
50. Russell WL Henry DP Phebus LA Clemens JA : Release of histamine in rat hypothalamus and corpus striatum in vivo. *Brain Research.* 512 : 95-101, 1990.
51. Slater TF : Free radical mechanisms in tissue injury. *Biochem. J.* 222 : 1-15, 1984.
52. Sztrika L Joo F : Intraendothelial accumulation of calcium in the hippocampus and thalamus of rats after systemic kainic acid administration. *Acta. Neuropathol. (Berl.).* 72 : 111-116, 1986.
53. Sztrika L Joo F Szerdahelyi P : Histamine H₂-receptors participate in the formation of brain edema induced by kainic acid in rat thalamus. *Neuroscience Letters,* 75 : 334-338, 1987.
54. Takei M Urashima H Endo K Muramoto M : Role of calcium in histamine release from rat mast cells activated by various secretagogues; Intracellular calcium mobilization correlates with histamine release. *Biol. Chem. Hoppe-Seyler.* 370 : 1-10, 1989.
55. Trout JJ Koenig H Goldstone AD Lu CY : Blood-brain barrier breakdown by cold injury. *Laboratory Investigation.* 55 (6) : 622-631, 1986.
56. Vladimirov Y : Why they fall III and die. *Science in the USSR.* 2 : 76-81, 1989.
57. Wei EP Ellison MD Kontos HA Povlishock JT : Oxygen radicals in arachidonate-induced increased blood-brain barrier permeability to proteins. *Am. J. Physiol.* 251 : H693-H699, 1986.
58. Weiss SJ : Oxygen, ischemia and inflammation. *Acta. Physiol. Scand. (Suppl.)* 548 : 9-37, 1986.
59. Wolfe LS : Eicosanoids : Prostaglandins, thromboxanes, leukotrienes, and other derivatives of carbon-20 unsaturated fatty acids. *J. Neurochemistry.* 38 (1) : 1-14, 1982.
60. Yoshida S Busto R Watson BD Santiso M Grinsberg MD : Postischemic cerebral lipid peroxidation in vitro : Modification by dietary vitamin E. *J. Neurochemistry.* 44 (5) : 1593-1601, 1985.