

Den aldrende blod-hjerne-barriere

Nina Haaning¹, Else Marie Damsgaard² & Torben Moos³

STATUSARTIKEL

1) Geriatrisk Afdeling, Regionshospitalet Randers
 2) Klinik for Ældre-sygdomme, Aarhus Universitetshospital
 3) Laboratorium for Neurobiologi, Biomedicin, Institut for Medicin og Sundhedsteknologi, Aalborg Universitet

Ugeskr Læger
 2018;180:V08170576

Mange ældre udvikler alvorlige vaskulære og neurodegenerative lidelser, som fører til tab af kognitive egenskaber [1]. Arvelige forhold kan føre til dramatisk udvikling af demens, men ikkegenetiske forhold tilskrives også stor betydning [2, 3]. Selv ved normal aldring undergår hjernen store forandringer strukturelt og funktionelt. For at opretholde de normale funktioner har hjernen brug for vedvarende tilførsel af næringsstoffer i form af aminosyrer, fedtsyrer og monosakkarider samt sporstoffer som vitaminer og essentielle metaller. Utilstrækkelig tilførsel af nærings- og sporstoffer er uheldig, hvad enten det skyldes nedsat fødeindtagelse eller nedsat påvirkning af hjernens evne til at optage næringsstoffer i forbindelse med naturlig aldring [3].

Der er behov for mere forskning i, hvordan hjernen interagerer med det øvrige legeme i forbindelse med aldring. Livsstilsfaktorer som tobaksrygning og overdreven indtagelse af mættede fedtsyrer fremmer tendensen til arteriosklerotiske forandringer i hjernens arterier. Diabetes mellitus og hypertension er også væsentlige bidragsydere til negativ påvirkning af hjernens gennemblødning. Omvendt har svækkelse af hjernens funktioner i forbindelse med aldring og neurodegenerative lidelser, f.eks. Alzheimers sygdom (AS), en række negative virkninger på det øvrige legeme. I denne artikel fokuseres der på blod-hjerne-barrieren (BHB) og dens funktioner. BHB svækkes ved almindelig aldring, og dens nedbrydning ved en række patologiske tilstande er betinget af vaskulære lidelser og neurodegeneration.

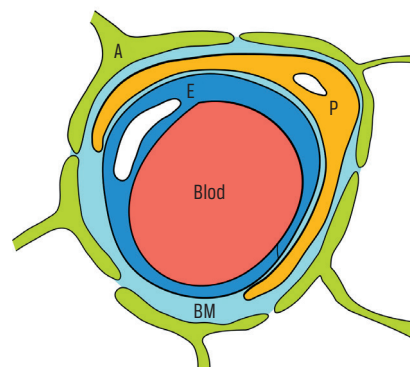
BLOD-HJERNE-BARRIEREN

Hjernekapillærernes endotelceller og deres mellemliggende kontaktproteiner, *tight junctions*, danner BHB. Endotelet udgør sammen med pericytter, astrocytter og

FIGUR 1

Blod-hjerne-barrieren består af hjernekapillærernes endotelceller (E), som omkranses af astrocytters (A) endefødder. Mellem endotelcellerne og astrocytternes endefødder ses pericytter (P), som er indlejret i kapillærernes basalmembran (BM).

Illustration: Maj Schneider Thomsen.



den vaskulære basalmembran den neurovaskulære enhed (NVU) (Figur 1). BHB udgør en særdeles tæt, men samtidig dynamisk overgang mellem hjernen og det øvrige legeme. Den forhindrer effektivt vandopløselige molekyler i blodets plasma helt ned til de mindste næringsstoffer som aminosyrer og glukose i frit at kunne diffundere ind i hjernen [4]. Til gengæld indeholder endotelcellerne transportører af næringsstoffer, som på en fint reguleret måde transporteres gennem BHB (Tabel 1). Flere transportører af næringsstoffer er samtidig betydningsfulde for transport af centralnervesystemet (CNS)-aktive lægemidler gennem BHB. Hjernens kapillærer udtrykker også et særligt efflukssystem bestående af P-glykoproteiner (P-gp), som kan transportere lægemidler af fedtopløselig natur tilbage til blodbanen, og dermed er BHB også et værn mod fedtopløselige molekyler [4].

Blod-hjerne-barrieren i den aldrende hjerne

I post mortem-studier af hjerner fra aldrende mennesker og forsøgsdyr har man påvist, at der i forhold til hjerner fra yngre mennesker kan konstateres en reduktion i antallet af hjernekapillærer, nedsat kapillært flow, mindre kapillærvolumen, færre mitokondrier pr. endotelcelle og fortykkelse af den vaskulære basalmembran [5-9]. Forandringerne i hjerneendotelet i forbindelse med naturlig aldring som nævnt ovenfor be-

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Blod-hjerne-barrieren dannes af hjernekapillærernes endotel og er ultra-tæt. Dens permeabilitet øges med stigende alder.
- ▶ Medicinske tilstande, der forårsager arteriosklerose, og neurodegenerative hjernesygdomme som Alzheimers sygdom forværrer integriteten af blod-hjerne-barrieren og øger dens permeabilitet.
- ▶ Påvisning af defekter i blod-hjerne-barrieren med noninvasive teknikker kan få stor klinisk betydning som indikator for sygdomsprogression ved fremskreden aldring og alvorlige sygdomme i hjernen. Derfor bør der være mere fokus på diagnostik, forebyggelse og behandling af defekter i den aldrende blod-hjerne-barriere.

virker en svækkelse i ekspresjonen af *tight junctions*, og gradvist bliver BHB'en mere permeabel hos selv raske ældre (Figur 2) [7, 8]. Dette reflekteres også i højere koncentration af plasmaproteiner i cerebrospinalvæsken [10]. I de senere års forskning har man også påvist, at pericytterne er vigtige for opretholdelse af integriteten af BHB [11]. Tab af pericytter i hjernens blodkar kan også være et vigtigt bidrag ved den aldersmæssige svækkelse af BHB [11, 12].

Det er foreslået, at hjerneendotelet med alderen nedsætter sin ekspresjon af transportører af simple næringsstoffer, hvilket kan depravere tilgangen af næringsstoffer til nervecellerne og bevirke neurologiske og psykiatriske symptomer [12]. En systematisk gennemgang af litteraturen viser imidlertid, at transporten af i hvert fald aminosyrer gennem BHB i forbindelse med naturlig aldring er særdeles udforsket, og der kan derfor ikke drages tydelige konklusioner ud fra den foreliggende litteratur. Enkelte undersøgelser viser, at optagelse og transport af aminosyrer ind i hjernen reduceres, om end ikke meget, i forbindelse med aldring [13-16]. Til forskel herfra pågår der et kraftigt fald i optagelse og transport gennem BHB af aminosyrer og fedtsyrer i aldersperioden fra nyfødt til voksen [17-19]. Transport af glukose gennem BHB falder også med alderen, hvilket tilskrives nedsat endotelial ekspresjon af glukosetransporter-1 (GLUT-1) [20]. Hjernens påvirkning af perifert administreret insulin falder med alderen med øget risiko for udvikling af demens til følge, hvilket tilskrives reduceret ekspresjon af insulinreceptorer i endotelet [21, 22]. Tilsvarende er der også med stigende alder nedsat transport af jern gennem BHB, hvilket formentligt kan tilskrives nedsat ekspresjon af receptorer for transferrin i hjernen.

Der er også foretaget slående få systematiske undersøgelser af, hvorvidt der forekommer ændringer i transporten af lægemidler gennem BHB i den aldrende hjerne. Det vides dog, at funktionen af P-gp nedsættes progressivt i BHB med alderen, hvorfor transporten tilbage til blodbanen fra hjernen kan nedsættes med risiko for ophobning i hjernevævet til toksisk niveau af P-gp-transportable lægemidler [4, 23, 24]. Aldring kan måske bevirke, at benzodiazepinerne undergår nedsat nedbrydning i hjernevævet, hvilket fører til ugunstige CNS-påvirkninger [23, 24].

Blod-hjerne-barrieren ved patologisk aldring

Akutte tilstande i hjernen som commotio, haemorrhagia cerebri og cerebral iskæmi medfører næsten øjeblikkelig ødelæggelse af BHB. I disse tilfælde vil mekanismen være mekanisk påvirkning eller nedsat ilttilførsel til hjerneendotelet, hvilket nedsætter ekspresjonen af *tight junctions* og medfører øget paracellulær transport. En mere kompliceret situation ses ved kroniske tilstande, hvor der langsomt udvikles defekter i BHB.

TABEL 1

Eksempler på transport gennem blod-hjerne-barrieren.

Passiv diffusion gennem cellemembranen

Høj lipidløselighed favoriserer denne proces

Eksempler: O₂, CO₂, benzodiazepiner, alkohol

Carrier-medieret transport

Passiv eller aktiv transport af næringsstoffer og andre mindre, organiske molekyler

Eksempler: polære molekyler som aminosyrer, glukose og nukleinsyrer

Der er for aminosyrerne identificeret 12 forskellige transportere, hvoraf 2 grupper er særligt velbeskrevet:

LAT1, f.eks. methionin, tryptofan og tyrosin

CAT1 og CAT3, f.eks. lysin og arginin [6]

Glukose transporteres passivt gennem blod-hjerne-barrieren via carrier-medieret transport af GLUT-1

Lignende carriers findes for andre simple kulhydrater og nukleinsyrer

Endocytose og evt. transcytose

Eksempler: større peptider og proteiner i blodets plasma, f.eks. insulin, transferrin og transcobalamin

Cellulær transport

Eksempler: hvide blodlegemer og metastaserende cancerceller med evt. passage mellem endotelcellerne i kapillærens postkapillære ende

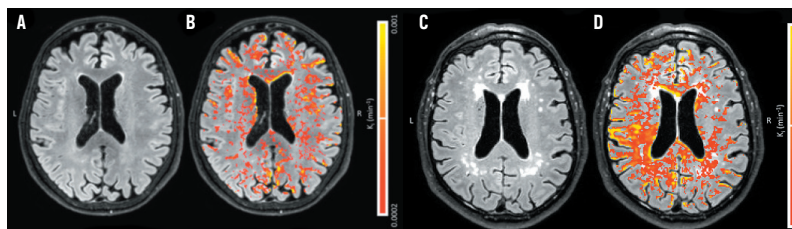
CAT = aminosyrer med kationisk ladning; GLUT = glukosetransporter; LAT = transportere af store aminosyrer.

Sidstnævnte har tydelig korrelation til stigende alder og ses ved arteriosklerose og kroniske neurodegenerative sygdomme som AS (Figur 2) og Parkinsons sygdom (PS).

Arteriosklerotiske forandringer i hjernen er tydeligt fremskredne med stigende alder. Faktorer, der disponerer for arteriosklerose er hyperkolesterolemie, hypertension, diabetes mellitus og rygning. Arteriosklerotiske forandringer i de store kar giver ikke åbninger af BHB i et omfang, der kan føre til plasma-proteiners passage ind i hjernen. Til forskel herfra vil arteriosklerotiske beskadigelser i de små arterier bevirke, at permeabiliteten her forøges, og sekundært

FIGUR 2

A. MR-skanningsbillede af en 80-årig raske kvinde. B. Tilsvarende billede med indikation af blod-hjerne-barriere-defekt. C. MR-skanningsbillede af en 68-årig mand med Alzheimers sygdom. D. Tilsvarende billede med indikation af blod-hjerne-barriere-defekt [8]. Defekten er størst hos patienten med Alzheimers sygdom. Tilladelse til gengivelse: RSNA Rights.



hertil vil plasmaproteiner finde vej til hjernens ekstracellulærrum. Tilstanden forværres tydeligvis af hypertension og bevirker, at plasmaproteiner som albumin, alpha-2-macroglobulin og apolipoproteiner kan trænge gennem karvæggen og diffundere videre ind i hjernens interstitielle rum [25]. Herfra vil de gradvist udståne et tyndt perivaskulært rum, som er beliggende i mellemrummet mellem endotelets basalmembran, der også omslutter pericytterne, og astrocytters endefødder [25]. Cellerne i NVU vil samlet reagere med en fortykkelse af basalmembranen gennem forøget syntese af basalmembranproteiner. Gradvist nedsættes funktionen i hjerneendotelet, hvilket kan medføre øget permeabilitet af BHB [26]. På denne måde vil BHB gradvist nedbrydes i den aldrende hjerne gennem forværring af arteriosklerose i arterier, mens der først sent i sygdomsudviklingen forekommer direkte påviselige forandringer i endotelet [26-28].

Ved primære hjernelidelser aflejes proteiner ekstracellulært i hjernevævet, f.eks. β -amyloid ved AS, α -synuclein ved PS og prioner ved Creutzfeldt-Jakobs sygdom. Denne deponering er særlig udtalt ved AS og bidrager til udvikling af cerebral amyloid-angiopati. Selvom disse proteiner er uopløselige kan de i lighed med indtrængende plasmaproteiner som beskrevet ovenfor udståne det perivaskulære rum, påvirke endotelcellerne og sekundært bevirke nedbrydning af BHB. Astrocytter producerer apolipoprotein E (ApoE). Om end sjældent er mutation i E4-allelen, der koder for ApoE, den største generiske risiko for udvikling af AS i den aldrende hjerne [29]. ApoE4-mutationen bevirker tydelig BHB-defekt [29]. BHB er også defekt ved diabetes mellitus [30]. Det er uafklaret, om BHB's permeabilitet øges yderligere hos patienter med både diabetes og AS. Hos ældre er risikoen for at udvikle delirium forøget [1, 2]. Mekanismen herfor er uafklaret, men det kan måske skyldes forhøjede cytokiner i hjernen med sekundær påvirkning af endotelet og dermed BHB's permeabilitet [7].

Diagnostik af blod-hjerne-barrieren i geriatrisk sammenhæng

BHB og dens permeabilitet kan diagnosticeres med funktionel gadolinium-MR-skanning, positronemissionstomografi (PET), og målinger af proteinniveauer i cerebrospinalvæsken [8]. PET kan benyttes til funktionel måling af P-gp-ekspressionen. Diagnostiske undersøgelser af BHB's permeabilitet fortjener mere plads inden for geriatrien, da graden af BHB nedbrydning kan bruges til vurdering af graden af vulnerabilitet i forhold til sandsynligheden for at udvikle f.eks. delirium og kognitiv forstyrrelse samt beregning af medicindosering. Større lækage af BHB vil øge sandsynligheden for kroniske inflammatoriske tilstande i hjernevævet. Da begyndende neurodegeneration i hjernevævet forvær-

res af inflammation, kan man antage, at undersøgelser af BHB tidligt i sygdomsforløbet vil give muligheder for tidlig intervention og dermed mulighed for at forbedre patienternes prognose. Forskningsmæssige tiltag kan være at udvikle metoder til at begrænse åbningen af BHB og tilsvarende fremme dens lukning.

KONKLUSION

BHB svækkes med alderen. Morfologisk forekommer der ændringer i hjernens kapillærer, hvilket bevirker, at BHB bliver utæt, og som følge heraf ophobes der plasmaproteiner i hjernevævet. Formentligt svækkes tilførslen af næringsstoffer gennem BHB også med alderen pga. nedsat ekspresion af næringsstoftransportører, hvilket kan påvirke optagelse og transport gennem BHB af lægemidler, der kommer ind i hjernen på samme måde som næringsstofferne. Som led i almindelig aldring svækkes også P-gp-transportssystemet, og som følge heraf er der øget risiko for ophobning af toksiske metabolitter i hjernen.

BHB påvirkes også ved patologiske tilstande, der rammer hjernekapillærene af vaskulære og neurodegenerative årsager. Flere patologiske tilstande i hjernevævet medfører ophobning af proteiner ekstracellulært og øget endotelial utæthed. I fremtiden bør der være mere fokus på BHB både i forskningsøjemed og i den kliniske dagligdag. Endotel- og pericytternes betydning for ændringer i BHB's integritet ved aldring er stadig meget uafklarede. Der bør udvikles bedre metoder til vurdering af permeabiliteten af BHB i klinikken, fordi BHB ofte korrelerer med graden af sygdomsstadie ved både vaskulære og neurodegenerative sygdomme. Analyser af isoleret hjerneendotel vil være værdifulde til påvisning af ekspresionsmønstrene for transportører af næringsstoffer.

SUMMARY

Nina Haaning, Else Marie Damsgaard & Torben Moos:

The blood-brain barrier in ageing persons

Ugeskr Læger 2018;180:Vo8170576

Brain capillary endothelial cells (BECs) form the ultra-tight blood-brain barrier (BBB). The permeability of the BBB increases with increasing age and neurovascular and neurodegenerative diseases. Major defects of the BBB can be initiated by increased permeability to plasma proteins in small arteriosclerotic arteries and release of proteins from degenerating neurons into the brain extracellular space. These proteins deposit in perivascular spaces, and subsequently negatively influence the BECs leading to decreased expression of barrier proteins. Detection of BBB defects by the use of non-invasive techniques is relevant for clinical use in settings with advanced age and severe brain disorders.

KORRESPONDANCE: *Torben Moos*. E-mail: tmoos@hst.aau.dk

ANTAGET: 9. november 2017

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 26. marts 2018

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Zeevi N, Pachter, McCullough LD et al. The blood-brain barrier: geriatric relevance of a critical brain-body interface. *J Am Geriatr Soc* 2010;58,1749-57.
- Damsgaard EM, Holm E, Rosholm J-U. Geriatrike sygdomme, s. 2553-2567. I: Haunso S, Vilstrup H, Schaffalitzky de Muckadell OB, red. *Medicinsk Kompendium*. 18. udg. Nyt Nordisk Forlag, 2013;2553-67.
- Camandola S, Mattson MP. Brain metabolism in health, aging, and neurodegeneration. *EMBO J* 2017;36:1474-92.
- Abbott NJ, Patabendige AA, Dolman DE et al. Structure and function of the blood-brain barrier. *Neurobiol Dis* 2010;37:13-25.
- Farrall AJ, Wardlaw JM. Blood-brain barrier: ageing and microvascular disease – systematic review and meta-analysis. *Neurobiol Aging* 2009;30,337-52.
- Yamazaki Y, Baker DJ, Tachibana M et al. Vascular cell senescence contributes to blood-brain barrier breakdown. *Stroke* 2016;47:1068-77.
- Marques F, Sousa JC, Sousa N et al. Blood-brain-barriers in aging and in Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener* 2013;8:38.
- van de Haar HJ, Burgmans S, Jansen JFA et al. Blood-brain barrier leakage in patients with early Alzheimer. *Radiology* 2016;281:527-35.
- Thomsen MS, Routhe LJ, Moos T. *J Cereb Blood Flow Metab* 2017;37:3300-17.
- Takahashi S, Abe T. The effect of age on concentrations of monoamines, amino acids, and their related substances in the cerebrospinal fluid. *J Neural Transmiss* 1993;5,215-26.
- Hall CN, Reynell C, Gesslein B et al. Capillary pericytes regulate cerebral blood flow in health and disease. *Nature* 2014;508:55-60.
- Erdő F, Denes L, de Lange E. Age-associated physiological and pathological changes at the blood-brain barrier: a review. *J Cereb Blood Flow Metab* 2017;37:4-24.
- Folstein M, Folstein S. Functional expressions of the aging brain. *Nutr Rev* 2010;68(suppl 2):S70-S73.
- Ito H, Hatazawa J, Murakami M et al. Aging effect on neutral amino acid transport at the blood-brain barrier measured with L-[2-¹⁸F]-fluorophenylalanine and PET. *J Nucl Med* 1995;36:1232-7.
- O'Tuama LA, Phillips PC, Smith QR et al. L-methionine uptake by human cerebral cortex: maturation from infancy to old age. *J Nucl Med* 1991;32,16-22.
- Samuels S, Fish I, Schwartz SA et al. Age related changes in blood-to-brain amino acid transport and incorporation into brain protein. *Neurochem Res* 1983;8:167-77.
- Tang J-P, Melethil S. Effect of aging on the kinetics of blood-brain barrier uptake of tryptophan in rats. *Pharmaceutical Res* 1995;12:1085-91.
- Boado RJ, Li JY, Pardridge WM. Developmental regulation of the rabbit blood-brain barrier LAT1 large neutral transporter mRNA and protein. *Ped Res* 2004;55:557-60.
- Ben-Zvi A, Lacoste B, Kur E et al. Mfsd2a is critical for the formation and function of the blood-brain barrier. *Nature* 2014;509:507-11.
- Mooradian AD, Morin AM, Cipp LJ et al. Glucose transport is reduced in the blood-brain barrier of aged rats. *Brain Res* 1991;551:145-9.
- Morris JK, Vidoni ED, Mahnken JD et al. Cognitively impaired elderly exhibit insulin resistance and no memory improvement with infused insulin. *Neurobiol Aging* 2016;39:19-24.
- Sartorius T, Peter A, Heni M et al. The brain response to peripheral insulin declines with age: a contribution of the blood-brain barrier? *PLoS One* 2015;10:e0126804.
- Lima SA, Cordeiro-da-Silva A, de Castro B et al. Benzodiazepine-mediated structural changes in the multidrug transporter P-glycoprotein: an intrinsic fluorescence quenching analysis. *J Membr Biol* 2008;223:117-25.
- Pardridge W. Drug transport across the blood-brain barrier. *J Cereb Blood Flow Metab* 2012;32,1959-72.
- Grinberg LT, Thal DR. Vascular pathology in the aged human brain. *Acta Neuropathol* 2010;119:277-90.
- Montagne A, Barnes SR, Sweeney MD et al. Blood-brain barrier breakdown in the aging human hippocampus. *Neuron* 2015;85:296-302.
- Viggars SB, Wharton JE, Simpson FE et al. Alterations in the blood brain barrier in ageing cerebral cortex in relationship to Alzheimer-type pathology: a study in the MRC-CFAS population neuropathology Cohort. *Neurosci Lett* 2010;505:25-30.
- Zhang CE, Wong SM, van de Haar HJ et al. Blood-brain barrier leakage is more widespread in patients with cerebral small vessel disease. *Neurology* 2017;88:426-32.
- Bell RD, Winkler EA, Singh I et al. Apolipoprotein E controls cerebrovascular integrity via cyclophilin A. *Nature* 2012;485:512-6.
- Goldwaser EL, Acharya NK, Sarkar A et al. Breakdown of the cerebrovasculature and blood-brain barrier: a mechanistic link between diabetes mellitus and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2016;54:445-56.