

A vér-agy gát rövid története - felfedezésétől a depresszióig

The short history of the blood-brain barrier – from discovery to depression

Gál Zsófia, biológus, PhD hallgató

Semmelweis Egyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszerhatástani Intézet

galzsofia0216@gmail.com

Initially submitted March 1, 2021; accepted for publication March 29, 2021

Abstract

Nowadays, it is not questioned that the blood-brain barrier plays an extremely important role in isolating central nervous system structures from peripheral tissues, but in the early stages of medical research and life sciences, its existence was not clearly defined. Better understanding of the real structure took a long time and needed new techniques. Currently, researchers are still focusing on the blood-brain barrier in conditions of the nervous system like mental disorders, since it is increasingly important to get closer to the understanding the exact function of this barrier. This short summary gives an insight into these problems.

Kulcsszavak: vér-agy gát, történelmi áttekintés, depresszió

Keywords: blood-brain barrier, historical background, depression

Kezdeti elképzelések – Ehrlich munkássága

A kutatók már a 19. század vége felé rájöttek, hogy a különböző állatok idegrendszere, a szervezeten kívülről- és más szövetek felől érkező behatásokkal szemben egyfajta védelem alatt áll. Az így kialakult mikrokörnyezet már a gerincteleneknél is megfigyelhető; a ganglionokba szerveződő, törzsfejlődéstanilag kezdetlegesebb idegrendszeri képletek is megfelelő izolációt jelentenek a hemolimfa felől érkező molekulákkal szemben (Cserr és Bundgaard, 1984). A gerinces állatoknál - a csigolyák és a koponya által nyújtott külső mechanikai védelem mellett - a szervezet más szövetei felől is korlátozva van a szabad anyagáramlás. A korai kísérletek alapján az érrendszerbe juttatott vitális szövetfestékek, ugyanis nem minden esetben jutottak be a központi idegrendszeri szövetekbe. Ezt a jelenséget Paul Ehrlich (1854-1915) kezdte el vizsgálni 1885-ben (Ribatti és mtsai, 2006). Paul Ehrlich (1. kép) német származású orvos volt. Tevékenyen járult hozzá az orvos- és élettudomány számos területének fejlődéséhez: a kemoterápia fő felfedezőjeként tartják számon, vezetése alatt, laboratóriumában sikerült elsőként gyógyszeres megoldást találni a szifilisz ellen, valamint sejt- és szövetfestési eljárások kidolgozásával úttörő munkát végzett a szövettan területén is (Winau és mtsai, 2004). 1908-ban Ilja Iljics Mecsnyikovval megosztva kapott orvostudományi Nobel-díjat az immunológia területén elért érdemeikért.¹

¹ (<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1908/ehrlich/biographical/>) (2021.04.12)



1. ábra 1. Kép - Paul Ehrlich az irodájában (Frankfurt, 1914)

A tudós nevéhez fűződik – az élettudományok területén elért számos eredménye mellett – a *Trypan*² elnevezésű festékek felfedezése és használata (Bentivoglio és Kristensson, 2014). Ehrlich kutatásba kezdett az álomkór ostoros ellenszerének kifejlesztése érdekében, mely során kifejlesztette - a későbbiekben számos más kutató által használt – *Trypan* elnevezésű azo-festékeket. Tengerimalaccal végzett kísérletei során a *Trypan red* („trypanroth”) nevű vörös színnel jelölő anyagot juttatott az állatok szervezetébe.

Ez a módszer nemcsak megfestette a megcélzott protozoákat, hanem lehetővé tette a kísérleti állatok (időleges) felépülését is (Ehrlich, 1904). Kutatásai nyomán a Bayer Gyógyszergyár fejlesztette tovább a *Trypan* festékeket, melyek közül a *Trypan Blue* vitális jelölőként is alkalmasnak bizonyult a kutatásokban való felhasználáskor (Bentivoglio és Kristensson, 2014). Számos kísérlet után azonban a *Trypan* festékek semelyik változata sem bizonyult hosszabb távon is hatásosnak, így a további kísérleteket 1905-ben elvetették (Bentivoglio és Kristensson, 2014). Ehrlich fedezte fel, hogy a parenterálisan beadott vízdoldékony *Trypan Blue* a kísérleti állat minden szövetét megfesti, kivéve az agy és a gerincvelő, azaz a központi idegrendszer területét. Ehrlich következtetései alapján, kezdetben ezt a jelenséget a különböző szövetek, a bejuttatott festékekkel szembeni eltérő affinitásával válaszolták meg és egészen 1918-ig nem is használták a *vér-agy gát* kifejezést (Stern és Gautier, 1918). Ugyan a *Trypanosoma brucei* egysejtűvel végzett kísérletek kudarcba fulladtak, a válasz azonban már Ehrlich idejében is adott volt, éppen csak nem vették észre az összefüggést. Később, Frank Jennings tanulmányai világítottak rá a *Trypan* festékek hátrányaira az álomkór kezelésében: ez az ostoros ugyanis, a

² Paul Ehrlich által – a *Trypanosoma* egysejtűek elleni kutatása során - kifejlesztett festékek (Bentivoglio és Kristensson, 2014)

megoldásnak gondolt festékekkel ellentétben, képes átjutni a vér-agy gát által jelentett akadályon (Bentivoglio és Kristensson, 2014). Ennek következtében hiába pusztítja el hatékonyan a festék a kórokozót, ha az idővel újabb fertőzést indukál, visszatérve az idegrendszer nyújtotta védelemből.

Az idegrendszer határfelszíneinek elképzelése – a 20. század eredményei

Az idegrendszer és a környező szövetek közötti szigetelő struktúrájának a létezését Arthur Biedl³ (1869-1933) magyar patológus és Rudolf Kraus (1868-1932) osztrák patológus, immunológus (Biedl és Kraus, 1898), valamint Max Lewandowsky (1876-1918)⁴ német neurológus (Lewandowsky, 1909) vetette fel tanulmányaiban festékekkel végzett kísérleteik során. Ekkor kezdtek el részletesebben is foglalkozni a jelenséggel, amit az újabb elképzelések szerint már az idegrendszert körülölelő szigetelő struktúráknak tulajdonítottak.

Arthur Biedl (2. kép) 1869-ben született Kiskomlóson (Comloșu Mic), a mai Románia területén. Orvosi tanulmányait a Bécsi Egyetemen folytatta, a 19-20. század híres patológusa volt. Az endokrinológia atyjának is tartják, 1910-ben ő publikálta az első könyvet („*Innere Sekretion*”⁵) az orvostudomány ezen területén (Woywodt és mtsai, 2009). 1928-ban, Leo Asher-rel együtt megalapította a *Endokrinologie* (mai nevén: „*Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*”) nevű német nyelvű tudományos folyóiratot (2018). Egy ritka genetikai rendellenesség miatt kialakuló tünetegyüttes is a nevét viselni, a Bardet-Biedl szindróma. Az autoszomális, recesszív módon öröklődő, különböző fokú kognitív zavart, obezitást, retinadegenerációt, fogászati problémákat, végtaganomáliákat és az urogenitális rendszert érintő szindrómát 1922-ben írta le (Woywodt és mtsai, 2009).

A Bécsi és a Prágai Egyetemen végzett kutatásai során számos felfedezés kötődik Biedl nevéhez, ilyen például az inzulin és a *ductus thoracicus* közötti kapcsolat feltárása, a pajzsmiriggyel és a mellékpajzsmiriggyel végzett kísérletei és a máj mérgezésekben betöltött hatásának vizsgálata.⁶

³ <https://peoplepill.com/people/arthur-biedl>

⁴ (Marcinowski, 2020)

⁵ <https://peoplepill.com/people/arthur-biedl> (2021.04.12)

⁶ <https://www.informed.hu/history/biedl-artur-1869-1933-79600.html> (2021.04.12)



2. ábra Arthur Biedl'arcsképe

Rudolf Kraus, osztrák patológus 1868-ban született a mai Cseh Köztársaság területén.⁸ A precipitációs reakció felfedezése fűződik a nevéhez (Norris, 1904). Kutatásait főként a bakteriológia és immunológia területén végezte. 1898-ban Biedl-lel közösen publikálták szövetfestékekkel végzett kísérleteik eredményét a *Centralblatt Für Die Grenzgebiete Der Medizin Und Chirurgie* nevű szaklapba (Biedl és Kraus, 1898).

A német származású Max Lewandowsky, 1876-ban született Berlinben, neurológusként lett ismert (Marcinowski, 2020). Disszertációjában a tüdő idegi szabályozását tanulmányozta, kutatásai hozzájárultak az agytörzsi szabályozórendszer megismeréséhez (Marcinowski, 2020). Tudományos munkássága során folytatta Ehrlich kutatásait a szövetfestékek idegrendszerbe való bejutásának tanulmányozásával (Lewandowsky, 1909). A vér-agy gát tanulmányozása során, Ehrlich-kel szemben, Lewandowsky (3. kép) már kifejezetten az agyi kapillárisok bizonyos anyagokkal szemben mutatott át-nem eresztő képességével magyarázza eredményeit. 1918-ban, tifuszos megbetegedése után követett el öngyilkosságot, valószínűleg az első világháború megpróbáltatásai következményeként (Marcinowski, 2020).

⁷ (Woywodt és mtsai, 2009)

⁸ http://www.biographien.ac.at/oeb1/oeb1_K/Kraus_Rudolf_1868_1932.xml (2021.04.12)



3. ábra Neurobiológiai laboratórium Berlinben (1903 körül). A képen balról jobbra Korbinian Brodmann, Cécile Vogt-Mugnier, Oskar Vogt, Louise Bosse, Max Borchardt és Max Lewandowsky látható⁹

A 20. század elején sok kutató kísérletezett a szövetfestékek különböző módon történő szervezetbe juttatásával. Így tett Gustave Victor Bouffard (1872-1957) francia orvos is: *subcutan*, intravénás, *intracardialis* és *intramuscularis* beadások után figyelte meg az idegrendszert és állapította meg, hogy az idegszövet – a korábbi vizsgálatokkal összhangban – ezekben az esetekben sem festődött (Bouffard, 1906). Ebben az időben még előszeretettel használták az élő szervezetet károsító metilénkék festéket, valószínűsíthetően Bouffard is ezzel az anyaggal kísérletezett. Kutatásai középpontjába a *Trypanosoma* fajok tartoztak, kísérletei célja Ehrlich kutatásaihoz hasonlóan az álomkór ellenszerének megtalálása volt. Eredményei magyarázatoként nem említette a vér-agy gátat, mint lehetséges struktúrát, ami megakadályozza a festék bejutását a központi idegrendszerbe. Bouffard 1872-ben született Angoulême városában, kutatásait főleg a mikrobiológia területén végezte, trópusi kórokozók ellenszerét kutatva.¹⁰ Nevéhez fűződik az *Aspergillus bouffardi* nevű penészgomba felfedezése is. Ez a konídiumos gomba okozza a Bouffard-féle mycetomát (Ballagi, 1929), mely a bőr *subcutan* részeit fertőzi meg.

⁹ https://www.wikiwand.com/en/Max_Lewandowsky (2021.04.12)

¹⁰ <http://aaap13.fr/asso/ssa/dm/Segment%20012%20de%2005-OUTRE-MER.pdf> (2021.04.12)

A *Trypan* festékek hatásait vizsgálta Edwin Ellen Goldmann (1862-1913) is. A német származású sebész Dél-Afrikában született 1862-ben.¹¹ Doktori fokozatát orvosi tanulmányai után Londonban szerezte meg 1888-ban. Sebészként és kutatóként főleg tumorok eltávolításával és vizsgálatával foglalkozott. Ennek során, korábbi kutatótársaihoz hasonlóan szintén a *Trypan* festékeket tartotta a legalkalmasabbnak kísérletei elvégzéséhez. Ugyan nem volt Ehrlich tanítványa, egyes források mégis elképzelhetetlennek tartják, hogy ne kommunikáltak volna tudományos pályájuk során (Bentivoglio és Kristensson, 2014). Goldmann a festék eloszlását tanulmányozta számos állatfajban, parenterális és intratekális beadás után. Kísérletei során azt vette észre, hogy a parenterálisan beadott anyag nem festette meg az állat idegrendszerét, azonban mikor a *subarachnoidális* térbe injektálta, a festék is megjelent az agyszövetben (Goldmann, 1909; Goldmann, 1913). Kísérleteivel bizonyította, hogy a korábban feltételezett képlet, mely megakadályozza a festékek bejutását az idegrendszerbe, fordítva is működik; az idegrendszerbe juttatott anyag sem jelent meg a környező szövetekben. Ő volt az első, aki a *choroid plexus* működésének tulajdonította azt a jelenséget, hogy a parenterálisan beadott festék nem jut át az idegszövetbe.

A képletre, mely valamilyen - addig nem ismert módon – megakadályozta a perifériáson beadott anyagok átjutását az idegrendszerbe, elsőként Stern (4. kép) hivatkozott vér-agy gát megnevezéssel („*la barrière hémato-encéphalique*”) (Stern és Gautier, 1918). Lina Stern (1878-1968) szovjet állampolgárságú, a mai Lettország területén született kutató volt. A Genfi Egyetem első női professzorának nevezték ki 1918-ban.¹² Kutatásaival úttörőnek számított a neurobiológia és a biokémia területén; sokszor túlhaladva a kor akkori tudományos meglátásait. A Krebs által – 20 évvel később - felfedezett sejtlégzés egyes lépéseit már Stern is leírta (Vein, 2008). Tanári munkájának köszönhető, hogy az élettani kémia („*psysiological chemistry*”) önálló tudományággá vált a genfi orvosi egyetemen, mely Intézetnek 1918-ban Stern lett a vezetője (Vein, 2008).

¹¹ <https://www.targethealth.com/post/first-contributors-to-an-understanding-of-the-blood-brain-barrier> (2021.04.12)

¹² <https://thefemalescientist.com/portrait/serge-hazanov/2844/remember-her-meet-professor-liebe-leah-lina-stern/> (2021.04.13)



4. ábra – Lina Stern (balról a harmadik) az 1923-ban, Rómában rendezett 14. Nemzetközi Élettani Konferencián¹³

A neurobiológia területén végzett kísérleteit a kisagy és agykamrai képletek vizsgálatával kezdte, ezek tanulmányozásával jutott el a cerebroszpinális folyadékig, mely pályafutása további éveiben kutatásai középpontját jelentette (Vein, 2008). Munkatársával, Raymond Gautier-vel számos különböző anyagot és festéket fecskendeztek be a kísérleti állatok érrendszerébe, valamint az agykamrákba és a liquorba. Ezek alapján az alábbi megállapításokat tették: 1, a subarachnoid rés anatómiailag is kapcsolódik az agykamrákhoz; 2, az agykamrák és a subarachnoid résben lévő liquor kémiai összetétele megegyezik; 3, a normális agyi válasz kiváltásához elengedhetetlen, hogy az agykamrákba bejussanak egyes kémiai anyagok; 4, nem minden, a keringési rendszer felől érkező anyag jut el az agyig, viszont az agyból minden kémiai anyag eljut a keringési rendszerbe (Stern és Gautier, 1921).

Ugyan Ehrlich munkásságának tartják a vér-agy gát koncepciójának felfedezését, azonban ő sosem jutott arra a következtetésre, hogy a szabad anyagáramlás az idegrendszer és az érrendszer közötti akadályozása a kapillárisok endotélsejtjeinek tulajdonítható (Ehrlich, 1906). Ehrlich kifejezetten az ellen a koncepció ellen volt, mely azt feltételezte, hogy a kapillárisok fala más-más szövetekben különböző áteresztőképességekkel rendelkezik.

Ezzel szemben Stern szerint a vér-agy gátnak, mint határfelületnek kettős szerepe van; védi és szabályozza az agyi metabolikus folyamatokat (Stern, 1934). Tanulmányában ő írja le, hogy a központi idegrendszert és a többi szövetet elválasztó gátnak nemcsak védelmi szerepe van,

¹³ <https://thefemalescientist.com/portrait/serge-hazanov/2844/remember-her-meet-professor-liebe-leah-lina-stern/> (2021.04.13)

hanem szükséges a megfelelő agyi fiziko-kémiai homeosztázis fenntartásához is. Szintén Stern állapította meg, hogy a vér-agy gát, illetve a vér-liquor gát különböző molekulákkal szemben, más-más mértékben áteresztő (Stern, 1934). Genfi munkája után 1925-ben Moszkvába érkezett, hogy a Moszkvai Állami Egyetem Élettani Intézetének vezetője legyen. Itteni munkája során, Stern és kollégái szintén jelentős és alapos felfedezéseket tettek a vér-agy gát tulajdonságait illetően; több állatfajjal kísérletezve is hasonló eredményre jutottak, megállapítva azt is, hogy a fejlődő idegrendszer szigetelő struktúrája még nem teljes (Stern és Rapoport, 1927). Felfedezéseinek köszönhető elismertsége azonban 1948-ban kálváriába csapott át: a második világháború alatti feszült helyzet ugyanis nem kedvezett a „nyugat barát” Stern tudományos munkásságának sem. Rövidesen kémkedéssel vádolta meg a szovjet diktatúra, és a kutatót 71 évesen börtönbe küldték, ahol 3 évet és 8 hónapot töltött, elzárása alatt is folytatva tudományos elméleteinek kidolgozását (Vein, 2008). A kivégzést ugyan szerencsésen megúsza, azonban Kazahsztánba száműzték, ahonnan 76 éves korában tért vissza a tudomány világába. Haláláig dolgozott a vér-agy gátat övező tudományos kérdések megoldásán.

A korai kutatásokat nehezítette, hogy valójában többféle határfelszín is létezik az idegrendszeri struktúrák és a perifériális szövetek között. A vitális festékekkel végzett kísérletek elején például nem tettek különbséget a vér-liquor- illetve a vér-agy gát között, így az akkoriban ambivalens felfedezések nem mindegyike bizonyult a valóságban is ellentmondónak (Saunders és mtsai, 2014). A kérdéses idegrendszeri határfelszín megértése végett számos további kutatást végeztek, előtérbe helyezve az ontogenezis feltárását és ennek során létrejövő változások megértését. Ennek során különböző emlősök embrióival folytatták kísérleteiket, hogy rájöjjenek a struktúra kialakulásának eredetére. Az embrionálisan 19 napos sertés (E19) fejlődő velőcsővébe fecskendezett kálium-ferrocianid az ontogenezis további szakaszaiban is a velőcső területén maradt (5. kép) (Weed, 1917); ez világított rá arra, hogy már ilyen korai stádiumban, a velőcső záródása után is létrejön az a képlet, ami lezárja az anyagok szabad áramlását az idegrendszer és a szervezet többi része között.

George Bernays Wislocki (1892-1956)¹⁴ amerikai anatómus megfigyelte, hogy a tengerimalac embrióba fecskendezett *Trypan Blue* festék nem jut be az idegrendszer területére, valamint megállapította azt is, hogy a bejuttatott festék jelenléte és mennyisége eltér a különböző idegrendszeri fejlettségeknél (5. kép) (Wislocki, 1920).

¹⁴ <https://academic-tree.org/chemistry/peopleinfo.php?pid=21878> (2021.04.13)



5. ábra A, Trypan Blue festéssel befecskendezett tengerimalac embrió (Wislocki, 1920); B, E19 stádiumú festett sertésembrió (Weed, 1917)¹⁵

Hasonló eredményekre jutottak csirke embriókkal kísérletezve is (Cohen és Davies, 1938). A kísérletek eredményeinek ellenére – melyek alapján megállapítható, hogy már a fejlődés korai szakaszában is védelem alatt áll az idegrendszer - a kutatók továbbra is úgy hitték, hogy az embriókban, valamint az újszülöttekben a vér-agy gát fejletlen és áteresztőbb a kifejlett állatokéval szemben. A magyarázat erre az akkori elképzelésekben keresendő: ha a felnőtt idegrendszeri struktúrákat tekintjük kifejlettnek, akkor ebből következően az éppen fejlődés alatt lévő embrionális vagy újszülött állat idegrendszere nyilvánvalóan fejletlenebb ehhez képest, ebből következően a vér-agy gátnak is fejletlenebbnek, áteresztőbbnek kell lennie (Saunders és mtsai, 2014). Ma már tudjuk, hogy a kísérletek eredményeinek értékelésekor nem szabad figyelmen kívül hagyni a szervezet egésze és ezen belül a vér-agy gát változékony voltát. Valamint a kutatások során számba kell venni a fejlődés során bekövetkező változásokat.

Új technikák megjelenése - 20. század második fele

1984-ben az akkor még *kapilláris-glia komplexnek* is nevezett vér-agy gát különbözőségét írta le összefoglaló cikkében Helen Fitzgerald Cserr (1937-1994)¹⁶ amerikai fiziológus és Magnus Bundgaard dán kutató (Cserr és Bundgaard, 1984): az összes gerincesnél találtak szoros kapcsolatokat, mindegyiknél ugyanúgy szabályozottnak látták a vérből az agyba tartó anyagtranszportot. Következtetésük szerint ahhoz, hogy a neuronok működéséhez szükséges mikrokörnyezet kialakuljon szabályozni kell a bejutó anyagokat. A 20. század közepétől kezdve már a tormaperoxidázt részesítették előnyben az idegrendszeri határfelszínek kutatásakor, főként a vér-agy gát működésének megértése végett (Saunders és mtsai, 2014). Ezzel a glikoproteinnel azonban problémásabb volt kísérleteket végezni, toxikus volta miatt ugyanis, nagy koncentrációban a szervezetbe juttatva valóban áteresztőbbé tette a vér-agy gátat, lehetetlenné téve így a valós következtetések levonását. A módszerek finomodásával

¹⁵ (Saunders és mtsai, 2014)

¹⁶ <https://www.brown.edu/initiatives/pembroke-oral-histories/speakers/helen-fitzgerald-cserr-faculty>
(2021.04.14)

idővel rájöttek, hogy a befecskendezett festékek toxicitásával is kell számolni, figyelembe véve annak koncentrációját is (Ribatti és mtsai, 2006).

Ebben az időben, a rengeteg technikai újítás következtében, többek között már a radioaktívan jelölt molekulákkal való vizsgálatot is sok helyen alkalmazták. Louis Bakay (1917-1998) magyar származású, az Amerikai Egyesült Államokba emigrált sebész¹⁷ foszforizotóppal végzett kísérletei arra engedték következtetni, hogy már embrionális korban is megjelenik a vér-agy gát, azonban ennek áteresztőképessége nagyobb, mint a kifejlett állatokban (Bakay, 1953). Az elismert orvos tanulmányait Budapesten folytatta, a szovjet megszállás alatt azonban nem látott több jövőt magyarországi pályafutásában, így nagy nehézségek által először Prágába, majd Stockholmba menekült, végül egy meghívásnak köszönhetően Bostonba került a Massachusetts-i Kórházban folytatva sebészi tevékenységét.¹⁸ 1961-ben Buffalo-ban folytatta munkáját immáron az Idegsebészeti osztály vezetőjeként. Kutatásai fő területei közé a cerebrális ödéma és a vér-agy gát tartozott. Ez utóbbi képletet kutatva azonban, a bizonytalanságot, hogy vajon a radioaktív foszfor nagy mennyiségű megjelenése az idegrendszerben a fejlődő idegrendszer nagyobb metabolikus aktivitásának vagy a vér-agy gát embrionális korban lévő feltételezetten nagyobb áteresztőképességének köszönhető, nem tudta - a kísérletek után sem - feloldani. Ezek magyarázatát későbbi kutatások adták meg; a *choroid plexusok* az egyedfejlődés során hamarabb alakulnak ki, mint az agyi érrendszer, így a vér-liquor gát fontosabb szerepet játszik a fejlődő embrió idegrendszerének védelmében, mint a felnőttkorban hangsúlyosabb szerepet kapó vér-agy gát (Johansson és mtsai, 2008). Bakay kísérletei így ezt a későbbi eredményt is alátámasztják.

Az elektronmikroszkóp térnyerésével a kutatók közelebb kerültek a vér-agy gát működésének és ultrastruktúrájának megértéséhez, addig ugyanis a fénymikroszkóp nem tette lehetővé az alaposabb vizsgálatokat, mikrostruktúrák megértését. 1967-ben Thomas S. Reese amerikai neurobiológus¹⁹ és Morris J. Karnovsky (1926-2018) dél-afrikai származású patológus²⁰ munkássága világított rá arra, hogy az egér agyi kapillárisai merőben eltérnek a szervezete többi ereinek felépítésétől (Ribatti és mtsai, 2006). Az agyi kapillárisok fala ugyanis folyamatos, fenesztráltság nélküli, valamint pinocitotikus vezikulák sem vesznek részt az anyagtranszportban.

Az agyi endotélsejtek meghatározó szerepét további, tormperoxidázzal végzett kísérletek igazolták, korábban ugyanis a határfelszín kialakulását főként az asztrocita végtalpoknak illetve az alaphártyának tulajdonították (Brightman, 1968). Alapul véve azt a korábbi megfigyelést, hogy a vér-agy gát elektromosan is szelektál az átjutó molekulák között (Davson és Oldendorf, 1967), a 70-es években Diamond és munkatársai, mikroelektrodákkal kísérletezve jöttek rá a paracelluláris anyagtranszport jelentőségére (víz és ionok szempontjából). Megállapították, hogy a kevesebb ellenállást mutató útvonalak okozhatják az áteresztőbb endotél fenotípust (Diamond, 1974).

A 20. század vége felé a határfelszín ultrastuktúráját vizsgálva, kutatók megállapították, hogy szoros kapcsolatok szigetelik az endotélsejtek oldalfalát az idegrendszertől, illetve, hogy

¹⁷ https://buffalonews.com/news/dr-louis-bakay-author-and-brain-surgeon-dies-at-81/article_c93806c2-677c-5b4f-9781-9cc82e564b2a.html (2021.04.14)

¹⁸ https://static1.squarespace.com/static/56e0e4ae7c65e4237158f120/t/5a0b2d6a9140b72fc802ab4f/1510681965030/RG-50.037.0001_sum_en.pdf (2021.04.14)

¹⁹ <https://irp.nih.gov/pi/thomas-reese> (2021.04.14)

²⁰ https://fa.hms.harvard.edu/files/hmsofa/files/memorialminute_karnovsky_morris_j.pdf (2021.04.14)

vannak bizonyos régiók, ahol nagyobb az átjárás, itt valószínűsítették a vénák és artériák becsatlakozását. (Nagy és mtsai, 1984). Megállapították, hogy ezek, a szoros kapcsolatokat (*tight junction*) alkotó fehérjék bizonyos molekulaméret alatt megakadályozzák az anyag átjutását az idegrendszerbe. Ezen felfedezések összhangban voltak a korábbi kísérletek eredményeivel és megfelelő alapot adtak a további tudományos kérdések felvetésére és megválaszolására.

Mára már számos kutatás igazolta, hogy a vér-agy gát a kapilláris falat alkotó endotélsejtek közötti szoros kapcsolatoknak (*tight junction*) köszönhetően zárja le a paracelluláris anyagáramlást és diffúziót a periféria és a központi idegrendszer között. A szoros kapcsolatok főbb alkotóelemei a claudin és az occludin fehérjék (Greene és mtsai, 2019), melyek speciális kutatása a 21. században is folytatódott, napjainkban is zajlik.

Kitekintés a pszichiátria területére – major depresszió

A vér-agy gát felépítésének és működésének megértésére irányuló kutatások még nem értek véget. Tanulmányozása nem csak az idegrendszeri megbetegedések és az agyi metabolizmus vizsgálata miatt fontos. A neurológia tudománya mellett a pszichológia és a pszichiátria kutatásában is előtérbe került.

A legújabb elképzelések szerint ugyanis az egyes mentális betegségek előfordulása is összekapcsolható a vér-agy gát fiziológiástól eltérő működésével. Számos esetben gyulladásos faktorok idegrendszeri jelentet sejtik a mentális tünetek megjelenésének hátterében, melyek bejutása és nagy mennyiségű akkumulációja a határfelület patofiziológiás működésének következtében is létrejöhet. A major depresszióval például, ami a szorongásos zavarok mellett a társadalmat érintő legjelentősebb mentális betegség, már korábban összefüggésbe hozták az immunrendszer nem megfelelő működését (Pfau és mtsai, 2018). Fiziológiás esetben a vér-agy gát az központi idegrendszerbe bejutó immunmolekulák mennyiségét is szabályozza, a megfelelő mikrokörnyezet megteremtése végett (Ransohoff és Engelhardt, 2012); ezek a molekulák nem jelenhetnek meg a központi idegrendszer területén nagy számban, mert ezzel hegesedési folyamatokat indítanak el, ami végzetes lehet a nem regenerálódó idegsejtekre nézve. Különböző, még nem ismert folyamatok hatására azonban ezen a területen is akkumulálódhatnak a perifériás molekulák, főleg citokinek (Ransohoff és Engelhardt, 2012). Kimutatták ezeknek az úgynevezett gyulladást indukáló citokineknek a jelenlétét az agygerincvelői folyadékban is depressziós emberek esetében (Miller és mtsai, 2009; Lindqvist és mtsai, 2013), ami arra enged következtetni, hogy ennél a kórképnél valami változás történt a vér-agy gát struktúrájában. Korábbi megfigyelések alapján azonban feltételezhetjük, hogy ez a változás visszafordítható; fizikai kár nem okoz a képletben (Nagy és mtsai, 1984). Ezek alapján a vér-agy gát vizsgálata nem csak fiziológiás körülmények között fontos, hanem patológias esetben is jelentős előrelépést jelenthet a tudomány számára.

A vér-agy gát felfedezésének története a mai napig nem ért véget. Ez a rövid összefoglaló, történetének csak egy részletét mutatta be, kitekintve a jelenleg is zajló kutatásokra, melyek közelebb vihetnek minket idegrendszerünk és annak határfelületeinek megismeréséhez.

Hivatkozások

(2018). A Pioneer in Neuroendocrinology. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 126(8): 534-535.
<https://doi.org/10.1055/a-0658-1185>

- BAKAY L. (1953). Studies on blood-brain barrier with radioactive phosphorus. III. Embryonic development of the barrier. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 70(1): 30-39. <https://doi.org/10.1001/archneurpsyc.1953.02320310036002>
- BALLAGI I. (1929). Bőrgyógyászati mykologia / Ballagi István ; Nékám Lajos előszavával. Budapest, Eggenberger.
- BENTIVOGLIO M. ÉS KRISTENSSON K. (2014). Tryps and trips: cell trafficking across the 100-year-old blood-brain barrier. *Trends Neurosci* 37(6): 325-333. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2014.03.007>
- BIEDL A. ÉS KRAUS R. (1898). Über eine bisher unbekannte toxische Wirkung der Gallensäuren auf das Zentralnervensystem. *Centralblatt. Inn. Med* 19: 1185-1200.
- BOUFFARD G. (1906). Injection des couleurs de benzidine aux animaux normaux. *Ann Inst Pasteur* 20: 539-546.
- BRIGHTMAN M. W. (1968). The intracerebral movement of proteins injected into blood and cerebrospinal fluid of mice. *Prog Brain Res* 29: 19-40. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)64147-3](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)64147-3)
- COHEN H. ÉS DAVIES S. (1938). The Morphology and Permeability of the Roof of the Fourth Ventricle in some Mammalian Embryos. *J Anat* 72(Pt 3): 430-455.
- CSERR H. F. ÉS BUNDGAARD M. (1984). Blood-brain interfaces in vertebrates: a comparative approach. *Am J Physiol* 246(3 Pt 2): R277-288. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1984.246.3.R277>
- DAVSON H. ÉS OLDENDORF W. H. (1967). Symposium on membrane transport. Transport in the central nervous system. *Proc R Soc Med* 60(4): 326-329. <https://doi.org/10.1177/003591576706000405>
- DIAMOND J. M. (1974). Tight and leaky junctions of epithelia: a perspective on kisses in the dark. *Fed Proc* 33(11): 2220-2224.
- EHRlich P. (1904). Farben-therapeutische Versuche bei Trypanosomerkankung. *Berliner Klin. Wochenschr.* 14: 362-365.
- EHRlich P. (1906). Collected studies on immunity, J. Wiley & sons.
- GOLDMANN E. E. (1909). Die aussere und innere Sekretion des gesunden und kranken Organismus im Lichte der "vitalen Färbung". *Beitr. Klin. Chir.* 64: 192-265.
- GOLDMANN E. E. (1913). Vitalfärbung am Zentralnervensystem: Beitrag zur Physio-Pathologie des Plexus chorioideus und der Hirnhäute, Königl. Akademie der Wissenschaften.
- GREENE C., HANLEY N. ÉS CAMPBELL M. (2019). Claudin-5: gatekeeper of neurological function. *Fluids Barriers CNS* 16(1): 3. <https://doi.org/10.1186/s12987-019-0123-z>
- JOHANSSON P. A., DZIEGIELEWSKA K. M., LIDDELOW S. A. ÉS SAUNDERS N. R. (2008). The blood-CSF barrier explained: when development is not immaturity. *Bioessays* 30(3): 237-248. <https://doi.org/10.1002/bies.20718>
- LEWANDOWSKY M. (1909). Zur lehre der cerebrospinalflussigkeit. *Z. klin. Med.* 40: 480-494.
- LINDQVIST D., HALL S., SUROVA Y., NIELSEN H. M., JANELIDZE S., BRUNDIN L. ÉS HANSSON O. (2013). Cerebrospinal fluid inflammatory markers in Parkinson's disease--associations with depression, fatigue, and cognitive impairment. *Brain Behav Immun* 33: 183-189. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2013.07.007>
- MARCINOWSKI F. (2020). Max Lewandowsky (1876–1918). *Journal of Neurology* 267(4): 1223-1224. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09393-y>

- MILLER A. H., MALETIC V. ÉS RAISON C. L. (2009). Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry* 65(9): 732-741. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.11.029>
- NAGY Z., PETERS H. ÉS HÜTTNER I. (1984). Fracture faces of cell junctions in cerebral endothelium during normal and hyperosmotic conditions. *Lab Invest* 50(3): 313-322.
- NORRIS C. (1904). The Bacterial Precipitins. *The Journal of Infectious Diseases* 1(3): 463-515. <https://doi.org/10.1093/infdis/1.3.463>
- PFAU M. L., MENARD C. ÉS RUSSO S. J. (2018). Inflammatory Mediators in Mood Disorders: Therapeutic Opportunities. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 58: 411-428. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010617-052823>
- RANSOHOFF R. M. ÉS ENGELHARDT B. (2012). The anatomical and cellular basis of immune surveillance in the central nervous system. *Nat Rev Immunol* 12(9): 623-635. <https://doi.org/10.1038/nri3265>
- RIBATTI D., NICO B., CRIVELLATO E. ÉS ARTICO M. (2006). Development of the blood-brain barrier: a historical point of view. *Anat Rec B New Anat* 289(1): 3-8. <https://doi.org/10.1002/ar.b.20087>
- SAUNDERS N. R., DREIFUSS J. J., DZIEGIELEWSKA K. M., JOHANSSON P. A., HABGOOD M. D., MØLLGÅRD K. ÉS BAUER H. C. (2014). The rights and wrongs of blood-brain barrier permeability studies: a walk through 100 years of history. *Front Neurosci* 8: 404. <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00404>
- STERN L. (1934). A propos de la méthode d'investigation du fonctionnement de la barrière hémato-encéphalique. *CR Soc. Biol* 115: 1059-1061.
- STERN L. ÉS GAUTIER R. (1918). Passage simultané des substances dans le liquide céphalo-rachidien et dans les centres nerveux. *RCR d. la Soc. de Phys. et d'hist. natur. de Genève* 35: 58-60.
- STERN L. ÉS GAUTIER R. (1921). Recherches Sur Le Liquide Céphalo-Rachidien: I.-les Rapports Entre Le Liquide Céphalo-Rachidien et la Circulation Sanguine. *Archives Internationales de Physiologie* 17(2): 138-192. <https://doi.org/10.3109/13813452109146211>
- STERN L. ÉS RAPOPORT J. (1927). La résistance de la barrière hémato-encéphalique au passage des colloïdes du sang dans le liquide céphalo-rachidien aux divers stades de développement chez les diverses espèces animales. *Compt Rendus Séances Soc Biol* 96: 1149-1152.
- VEIN A. A. (2008). Science and fate: Lina Stern (1878-1968), a neurophysiologist and biochemist. *J Hist Neurosci* 17(2): 195-206. <https://doi.org/10.1080/09647040601138478>
- WEED L. H. (1917). An anatomical consideration of the cerebro-spinal fluid. *The anatomical record* 12(4): 461-496. <https://doi.org/10.1002/ar.1090120405>
- WINAU F., WESTPHAL O. ÉS WINAU R. (2004). Paul Ehrlich--in search of the magic bullet. *Microbes Infect* 6(8): 786-789. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2004.04.003>
- WISLOCKI G. B. (1920). Experimental studies on fetal absorption. *Contrib. Embryol* 11: 47-60.
- WOYWODT A., CHIU D., MACDOWALL P. ÉS HISS M. (2009). Renal failure, mental retardation and eponymous confusion. *NDT Plus* 2(4): 323-327. <https://doi.org/10.1093/ndtplus/sfp038>