

# La barrera hematoencefálica: desarrollo de una estructura que permite la heterogeneidad funcional del sistema nervioso central

J.M. Pascual-Garvi<sup>a</sup>, F. González-Llanos<sup>b</sup>, R. Prieto-Arribas<sup>c</sup>, S. Cerdán<sup>d</sup>, J.M. Roda<sup>c</sup>

## BLOOD-BRAIN BARRIER: DEVELOPMENT OF A STRUCTURE WHICH SUPPORTS THE FUNCTIONAL HETEROGENEITY OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

**Summary.** Aims. To analyze the functional reasons justifying the existence of the blood-brain barrier with an emphasis on its fundamental role supporting neuroglial coupling. Development. We review in an integrated manner the contributions of different research areas in physiology and metabolism of the central nervous system which allow to understand the functional need for the existence of the blood-brain barrier. In particular, we describe the physiological basis of the metabolic-functional coupling and the metabolic interactions between neurons and glial cells, two properties directly derived from the presence of the blood-brain barrier. Likewise the blood-brain barrier is presented as an important determinant of the heterogeneous activation of cerebral tissue as detected by neuroimaging technologies as positron emission tomography and functional magnetic resonance imaging. Conclusions. The main function of the blood-brain barrier is to maintain a stable composition of the extracellular milieu in nervous tissue. This allows the changes in ionic composition and neurotransmitter concentration in the extracellular milieu, to reflect indirectly the generation of action potentials and the state of neurotransmission of neuronal circuits. Glial cells induce the development of the blood-brain barrier and are the main sensors of neuronal function, due to their important take up capacity for extracellular potassium and neurotransmitters. Glial homeostasis of the extracellular milieu is circuit-specific, limiting the functional-metabolic coupling to discrete regions of the brain and generating the classical pattern of heterogeneous activity in the different modules of the nervous tissue. [REV NEUROL 2004; 38: 565-81]

**Key words.** Blood-brain barrier. Cerebral metabolism. Functional neuroimaging. Glutamate-glutamine-gaba cycle. Neuronal-glial interaction

## INTRODUCCIÓN

El sistema nervioso central (SNC) requiere para su funcionamiento de un aporte continuo de sustratos energéticos –fundamentalmente oxígeno y glucosa–, suministrados a través de una riquísima red de capilares sanguíneos, probablemente la más compleja del organismo. Sin embargo, y aparentemente de forma paradójica, el medio interno del SNC se encuentra aislado con respecto a la circulación sanguínea por una estructura también única en el organismo: la denominada barrera hematoencefálica (BHE) [1-4]. Esta barrera se nos hace patente a los especialistas clínicos cuando queremos tratar una patología que afecta al SNC y, tras administrar un tratamiento farmacológico por vía intravascular (IV), nos encontramos con una ausencia de efecto terapéutico, ya que el fármaco no puede traspasar dicha barrera [5]. Este es el caso, por ejemplo, de muchos antibióticos que, aunque sean los idóneos en la lucha contra el germen causal de una meningitis, no pueden escogerse por su imposibilidad de paso a través de la barrera; o el de la mayoría de los citostáticos, de nula utilidad en la lucha contra los tumores primarios del SNC por la misma razón [6]. Por otro lado, los clínicos también conocemos los efectos de una disfunción de la BHE, tal y como se manifiestan en el edema cerebral asociado a la mayoría de los tumores malignos del SNC, particu-

larmente en las metástasis. Estas lesiones inducen, a través de factores angiogénicos, la formación rápida de nuevos vasos, que son necesarios para sostener su crecimiento continuo. Sin embargo, estos neovasos carecen de BHE y generan una trasudación de agua al tejido nervioso, o edema cerebral de origen vasogénico, cuya consecuencia más significativa es el consiguiente incremento de la presión intracraneal, además de una afectación específica de las funciones del área edematizada. También se ha reconocido en las dos últimas décadas que una parte muy importante de las alteraciones fisiopatológicas observadas tanto en el daño cerebral traumático como en el isquémico se deben a la disfunción de la BHE y al edema asociado a dicha disfunción [7,8].

Por tanto, los especialistas del sistema nervioso (SN) conocemos la existencia de la BHE y las consecuencias fisiopatológicas de su disfunción –al menos de forma general–. Pero, ¿cuál es la razón fisiológica por la que el cerebro necesita mantenerse aislado del medio sanguíneo IV? ¿Por qué existe la BHE en el SNC? En la mayoría de los textos sobre fisiología o patología del SNC se soslayan las respuestas a estas cuestiones. Aunque se proporcionan muchos datos estructurales y funcionales sobre la barrera y se sugiere en cierta medida su necesidad para la protección del SNC frente a posibles moléculas tóxicas, queda sin responder con precisión la razón por la que el SN se ha hecho ‘impermeable’ al paso de moléculas. La idea de una ‘toxicidad sanguínea’ para el cerebro no parece muy convincente, ya que el desarrollo evolutivo de una estructura biológica se realiza sobre la base de las ventajas selectivas de supervivencia que proporcionan al organismo, y no a partir de una situación de desventaja, como supondría la vulnerabilidad del tejido nervioso frente a cualquier agente potencialmente tóxico sanguíneo.

El objetivo de este trabajo es tratar de exponer de una forma simple cuáles son las razones fisiológicas fundamentales de la existencia de la BHE en el tejido nervioso. Gracias a un conjun-

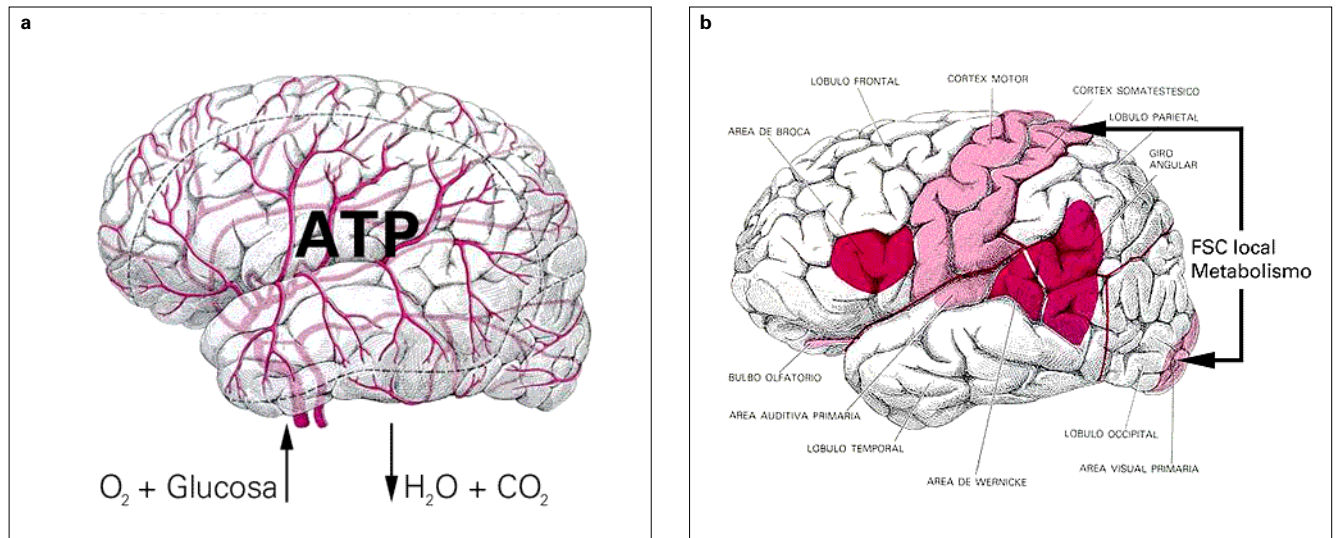
Recibido: 29.08.03. Recibido en versión revisada: 01.12.04. Aceptado: 02.12.04.

<sup>a</sup> Servicio de Neurocirugía. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid.

<sup>b</sup> Servicio de Neurocirugía. Hospital Virgen de la Salud. Toledo. <sup>c</sup> Servicio de Neurocirugía. Ciudad Sanitaria La Paz. <sup>d</sup> Laboratorio de Resonancia Magnética Experimental. Instituto de Investigaciones Biomédicas. CSIC. Madrid, España.

Correspondencia: Dr. José María Pascual Garvi. Servicio de Neurocirugía. Hospital Universitario de la Princesa. Diego de León, 62. E-28006 Madrid. E-mail: jmpasncj@hotmail.com.

© 2004, REVISTA DE NEUROLOGÍA



**Figura 1.** a) Metabolismo cerebral global. El cerebro, como órgano global, muestra un metabolismo aerobio, en el que consume los sustratos energéticos aportados por el flujo sanguíneo, principalmente glucosa y oxígeno, para la obtención de moléculas de ATP –36 ATP por cada molécula de glucosa consumida en el ciclo de Krebs y la cadena respiratoria mitocondrial–, y se obtienen como productos de desecho agua y  $\text{CO}_2$ . b) Metabolismo cerebral focal. El cerebro, como órgano multifuncional, presenta en cada instante un patrón exclusivo de activación de diversas áreas, que acoplan un mayor flujo sanguíneo y un mayor metabolismo local, ambos con una localización espaciotemporal muy precisa.

to de trabajos realizados en las últimas dos décadas y pertenecientes a muy diversos campos de investigación, se ha podido dilucidar recientemente cuál es el significado de la BHE dentro del funcionamiento del SN. Consideramos que este conocimiento fisiológico será de mucha utilidad en la comprensión fisiopatológica de múltiples trastornos del SNC, tanto en el campo de la neurociencia básica como en el de las especialidades médicas implicadas en su tratamiento, principalmente la neurología y la neurocirugía.

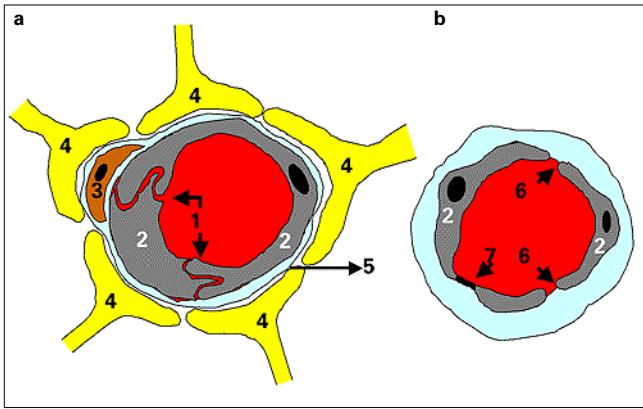
### EL PROBLEMA DE LA FUNCIÓN CEREBRAL: ¿CUÁNTAS FUNCIONES REALIZA EL CEREBRO HUMANO?

El cerebro humano constituye la estructura conocida más compleja del universo. Con más de 100.000 millones de células con capacidad de respuesta eléctrica y química frente a estímulos, las denominadas neuronas, interconectadas cada una de ellas con otras 10.000 por término medio, el número posible de circuitos y combinaciones de conexiones estimado en un único cerebro sobrepasa con mucho el número de átomos existente en todo el universo [2,9]. Se han necesitado más de 15.000 millones de años de evolución de la materia y la energía y más de 4.000 millones de años de evolución de la vida sobre el planeta Tierra para dar lugar a un órgano con capacidades funcionales creativas tan complejas como son la interpretación de una fuga de Bach, la realización de los frescos de la Capilla Sixtina o el desarrollo de una ecuación sobre la equivalencia entre materia y energía. Pero, entre todas sus capacidades, una destaca por encima de todas las demás: su capacidad de proporcionar conciencia sobre la existencia del universo y sobre su propia existencia.

Cuando nos enfrentamos al estudio científico del cerebro, el problema fundamental que éste nos plantea es que no se trata de un órgano con una función concreta definible, al contrario que la mayoría de los otros órganos del cuerpo humano. Por ejemplo, podemos asignar una función fundamental al corazón, que sería el bombeo de la sangre a través de la red de vasos; otra al

páncreas, la elaboración de enzimas digestivos y de determinadas hormonas; una tercera a un músculo, como sería la ejecución de un movimiento concreto; pero, ¿podemos definir del mismo modo una única función para el cerebro? Evidentemente, no, ya que como órgano coordinador de todos los demás, y sobre la base de su capacidad de adaptación a las variaciones continuas del medio externo, el número de sus funciones básicas puede resultar incalculable. Por otra parte, muchas funciones complejas del cerebro surgen de forma emergente por combinación de otras más sencillas. A pesar de la enorme e inmanejable información científica publicada cada año en torno al cerebro –325.000 artículos en los últimos 10 años–, continúa sin poder responderse cómo un órgano de apenas 1.500 g y con un aspecto de masa gelatinosa, compuesto principalmente por lípidos, puede generar infinidad de respuestas complejas, adaptables de forma dinámica a unos medios interno y externo continuamente variables.

El desarrollo de nuevas técnicas de imagen cerebral funcional, como la tomografía por emisión de positrones (TEP) o la imagen de resonancia magnética funcional (RMf) han permitido en las últimas dos décadas identificar áreas concretas del córtex cerebral que se encuentran activadas; es decir, que muestran un mayor gasto metabólico, durante la ejecución de determinadas funciones por parte del cerebro [10]. Aunque globalmente el cerebro consume glucosa y oxígeno para generar ATP, la activación local sucesiva de las diversas áreas cerebrales durante la realización de una tarea –o activación heterogénea– se acopla a un incremento local del flujo sanguíneo (FS) cerebral y del consumo de sustratos energéticos en dichas áreas (Fig. 1). La TEP y la RMf utilizan esta propiedad de activación heterogénea cerebral para elaborar mapas funcionales del cerebro, en los que se asocia una función sensorial o motriz específica a un área concreta de la corteza. Estos mapas se asemejan mucho a los desarrollados el siglo pasado por las escuelas de frenología, basados en los relieves y protrusiones de cada cráneo individual, y pueden ser tan erróneos como aquellos. La realidad de la actividad del cerebro es mucho más compleja,



**Figura 2.** Esquema comparativo de la estructura de la pared de un capilar cerebral con barrera hematoencefálica (a) frente a un capilar sin barrera (b): 1. uniones estrechas (*tight junctions*) entre dos células endoteliales; 2. célula endotelial; 3. pericitio; 4. pie astrocitario pericapilar; 5. lámina basal sub-entotelial; 6. hendidura interendotelial 7. fenestración intraendotelial.

y en los estudios de imagen funcional se observa que durante cualquier estímulo sensorial o actividad motriz específica hay diversas áreas cerebrales distantes que se activan metabólicamente. La asignación de una función específica a un área cerebral concreta concluye tras hacer una comparación relativa de la señal de activación metabólica de dicha área durante la realización de otras funciones diferentes y sustraer la señal emitida por el resto de áreas que también se activan de forma general 'inespecífica' [10]. Por otro lado, el grado de definición espacial y temporal de estas técnicas es todavía muy reducido; no informan en tiempo real sobre la actividad metabólica de circuitos neuronales específicos, por lo que no permiten comprender con exactitud cuáles son las unidades estructurales básicas asociadas a cada función. En resumen, y realizando un símil, no podemos 'fotografiar' o aislar con las técnicas actuales funciones cerebrales básicas y específicas: tan sólo podemos obtener 'bocetos toscos' de determinados patrones de activación heterogénea cerebral asociados a la realización de algunas funciones complejas; es decir, a funciones cerebrales que probablemente son un sumatorio de múltiples funciones básicas.

### EL PROBLEMA DEL ACOPLAMIENTO METABÓLICO-FUNCIONAL EN EL CEREBRO

Dada, por tanto, la propiedad del cerebro de experimentar un patrón funcional único, cambiante segundo a segundo, y correspondiente a la combinación espacio-temporal de múltiples funciones básicas, una incógnita que surge es cómo las áreas cerebrales más activas en cada momento pueden acoplar un mayor metabolismo energético e incrementar su consumo de glucosa y oxígeno. Este acoplamiento metabólico-funcional (MF) se basaría en un aumento del flujo sanguíneo (FS) cerebral local en las áreas activadas y, para que se produzca, los circuitos activados deben informar de su funcionamiento a las microarterias más próximas y hacer que éstas se dilaten y aumenten el aporte local del FS y, con él, de sustratos metabólicos.

Cómo se producía el acoplamiento MF fue uno de los problemas fisiológicos que más atrajo la atención de Charles Sherrington, ya a finales del siglo XIX [11]. Este gran neurocientífico fue el primero en predecir la necesidad de algún mecanismo de información metabólica para acoplar más FS a aquellas neu-

ronas que estuvieran más activas metabólicamente; pero, al requerirse un acoplamiento metabólico casi instantáneo en el tiempo entre la actividad neuronal y la microvasodilatación regional, cualquier medio químico de información que viajase a través del espacio que separa un circuito activo de sus capilares más cercanos no podría lograr el acoplamiento con la suficiente rapidez. Sí, podría hacerlo una información eléctrica que partiera de colaterales axónicas del propio circuito activo, hacia la capa muscular de las microarteriolas adyacentes, pero este mecanismo afecta a la vasodilatación difusa de extensas áreas cerebrales y no explica la microrregulación del FS local al tejido activado [12]. La respuesta a la incógnita del acoplamiento MF la proporcionó una propiedad estructural única de la vascularización del SNC: la existencia de la BHE, que aísla al tejido nervioso del medio químico IV.

### CONCEPTO DE BARRERA HEMATOENCEFÁLICA

La BHE puede definirse como una propiedad funcional de los vasos sanguíneos del SNC, por la que se impide el intercambio libre de iones y moléculas orgánicas entre el plasma sanguíneo y el tejido nervioso [1,3,13]. El concepto inicial de BHE surgió a finales del siglo XIX, cuando diversos investigadores observaron que la inyección IV de un colorante teñía todo el organismo excepto el cerebro y la médula espinal [14]. Por el contrario, al infundir el colorante en los ventrículos cerebrales, éste sí difundía dentro del parénquima cerebral y teñía todo el cerebro. Sin embargo, el término concreto de BHE lo acuñó Lewandowsky en 1900, cuando descubrió que la inyección de un producto neurotóxico sólo tenía un efecto nocivo si se realizaba dentro del parénquima cerebral, mientras que la inyección IV del mismo producto resultaba inocua [15].

La propiedad de BHE se basa en la existencia de una permeabilidad muy restringida del endotelio vascular del SNC al paso de solutos plasmáticos, de modo que, excepto el agua, gases como el oxígeno y el CO<sub>2</sub> y determinadas moléculas liposolubles muy pequeñas –menores de 400-600 Da de peso molecular–, las moléculas orgánicas no pueden atravesar libremente dicho endotelio, sino que deben hacerlo a través de sistemas de transporte específicos y finamente regulados [3]. La propiedad de BHE está muy extendida en el reino animal. Se encuentra en todos los vertebrados, excepto en las lampreas y los tiburones que, junto con los invertebrados, comparten también un tipo de barrera neurosanguínea estructuralmente diferente [16-18]. Por tanto, la necesidad de aislar al tejido nervioso de la sangre parece ser, casi desde el principio de la evolución de la vida animal, un requisito imprescindible para el correcto funcionamiento del SNC. Veremos más adelante que la barrera también es precisa para mantener la homeostasis del medio extracelular del SNC.

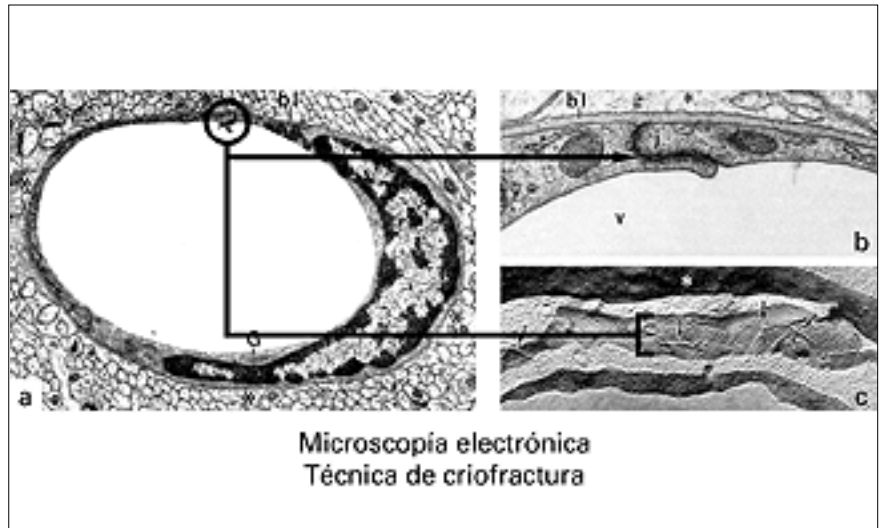
Con el desarrollo de la microscopía electrónica, pudo identificarse cuál era el elemento clave que determinaba la propiedad de barrera: las células endoteliales (CE) [19,20]. Las CE de los vasos del encéfalo y la médula espinal comparten una serie de características morfológicas y funcionales que las diferencian de los endotelios del resto de los vasos y que explican la propiedad del aislamiento sanguíneo del tejido nervioso. Entre ellas, las más destacables son (Figs. 2, 3 y 4):

1. La existencia de un sellado intercelular del endotelio por medio exclusivamente de uniones estrechas (*tight junctions*), que son de mayor complejidad que en el resto de los epitelios y que impiden cualquier comunicación direc-

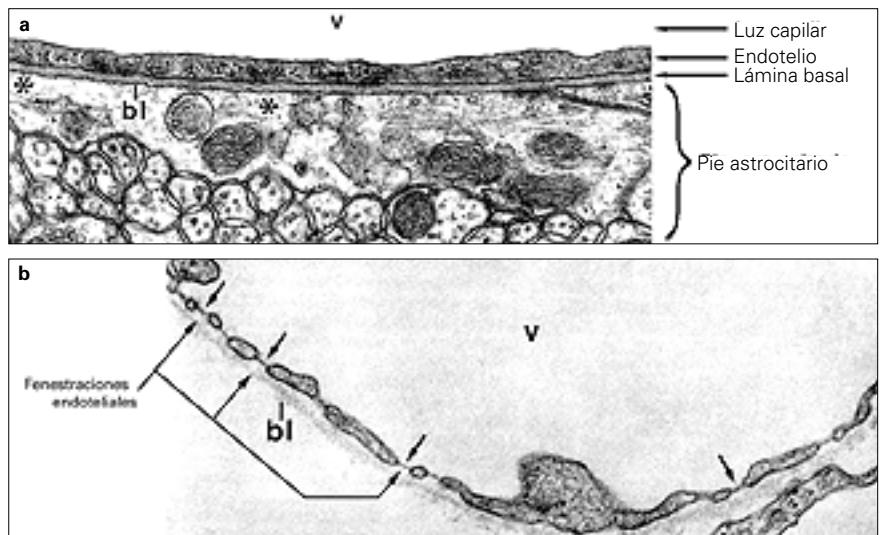
ta entre los espacios IV y extracelular cerebral [19-23]. Las uniones estrechas constituyen unas interdigitaciones entre 'relieves' y 'surcos' de las membranas de CE adyacentes [21] (Figs. 3 y 4), que incrementan la resistencia eléctrica intercelular y, además, permiten diferenciar funcionalmente las membranas luminal y abluminal de las CE, que contendrían diferentes mecanismos de transporte específicos para cada molécula y ofrecerían diferente permeabilidad [3,24-26].

2. La ausencia de fenestraciones en las CE [27], excepto en los vasos de las áreas cerebrales sin BHE. Estas fenestraciones son unas estructuras celulares a modo de 'perforaciones' o discontinuidades citoplasmáticas recubiertas de membrana, con una estructura de diafragma que regula qué moléculas pueden atravesar directamente la célula, sobre la base de su tamaño y polaridad (Fig. 3).
3. La carencia de vesículas de endocitosis intraendoteliales, en comparación con el elevado número de vesículas observable en el endotelio de otros órganos [4,28]. Mediante dichas vesículas, la mayoría de las células internalizan moléculas solubles a partir de una invaginación de la membrana celular, en la denominada endocitosis en fase fluida. En el endotelio con BHE, esta vía de comunicación directa transcelular entre los espacios IV y extracelular también está muy limitada, y predomina la endocitosis mediada por receptores [2]. Sin embargo, recientemente, sí se ha identificado una vía transcelular para las proteínas de mayor peso molecular [29].
4. El elevado número relativo de mitocondrias por célula endotelial, que indica una actividad metabólica superior a la de otros endotelios, probablemente relacionada con el mayor número y actividad de los sistemas de transporte activo transmembrana [29].
5. La existencia de una lámina basal simple, y no doble como la de los capilares fenestrados, que rellena el estrecho espacio pericapilar entre el endotelio y los pies gliales (Figs. 2 y 4). En las arteriolas, esta lámina basal se hace doble cuando cubre la membrana de los pericitos, las células periarteriolas que presentan propiedades contráctiles similares a las de las células musculares lisas [4,28].

Si se inyecta intravenosamente en un animal vertebrado (p. ej., la rata) un aminoácido marcado radiactivamente y tras sacrifi-



**Figura 3.** Estructura de la barrera hematoencefálica. Observación con técnicas de microscopía electrónica; a) visión del endotelio de un capilar cerebral con barrera; b) visión de la estructura de una unión estrecha (*tight junction*) a mayor aumento; c) observación tridimensional de la estructura de la unión estrecha mediante la técnica de criofractura. V: luz capilar; bl: lámina basal; j: prolongación célula endotelial; G: aparato de Golgi; \* Superficie del pie pericapilar glial con múltiples partículas de disposición ortogonal.



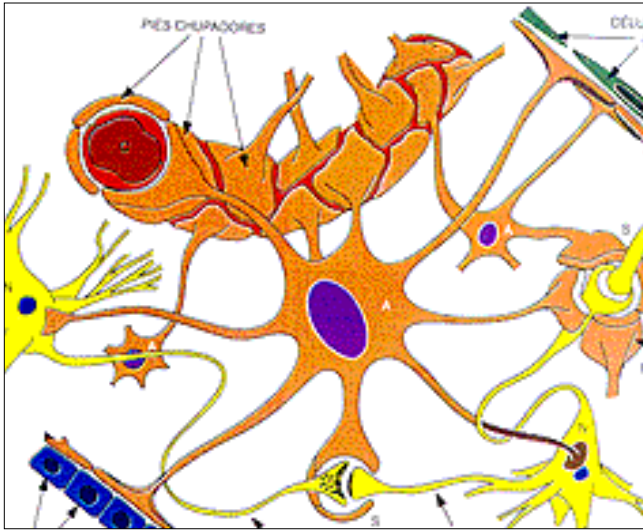
**Figura 4.** Estructura microscópica de la barrera hematoencefálica: a) Capilar del córtex cerebral en el que se observa el pie pericapilar astrocitario (\*), con su elevado contenido en mitocondrias, que envuelve el endotelio por completo y deja sólo un estrecho canal extracelular de comunicación directa entre el endotelio y el neuropilo (cabeza de flecha); b) Capilar del plexo coroideo. Se observan las fenestraciones endoteliales ausentes en los capilares con barrera del córtex cerebral; V: luz capilar; bl: lámina basal.

carlo, en pocos minutos, se realiza una autorradiografía, se detecta radiactividad observable en todos sus órganos, excepto en el cerebro y la médula espinal. En estos órganos, el aminoácido no pudo atravesar libremente el lecho vascular, debido a las propiedades estructurales y funcionales de sellado de su endotelio [30].

**TIPOS DE BARRERAS HEMÁTICAS EN EL SNC**

En el SNC no existe un sólo tipo de barrera; en realidad, hay tres, diferenciables por sus características celulares y estructurales [4]:

1. *BHE endotelial*: es la que hemos descrito hasta el momento,



**Figura 5.** Esquema de las relaciones estructurales de un astrocito protoplásmico. Se observa la disposición bipolar del astrocito, con un conjunto de sus prolongaciones que finaliza en los pies perivasculariales, que inducen la formación de la barrera hematoencefálica, y otro conjunto de prolongaciones envolviendo los contactos sinápticos. A: astrocito; C: capilar; N: neurona; S: contacto sináptico.

constituida por las uniones estrechas del endotelio capilar cerebral y asociada a una envoltura pericapilar por pies de glia.

2. *Barrera hematoliquoral (BHE-LCR)*: es la existente en los plexos coroideos, cuyos vasos carecen de sellado endotelial y presentan fenestraciones y hendiduras interendoteliales (Fig. 4). En estos vasos, un sellado hermético de un epitelio periendothelial forma la barrera, para evitar el paso directo de moléculas desde los plexos al líquido cefalorraquídeo (LCR) de los ventrículos y, de aquí, al parénquima cerebral a través del epéndimo. En los capilares de los órganos circumventriculares (eminencia media hipotalámica, órganos subforminal y subcomisural, órgano vasculoso de la lámina terminal, área postrema y glándula pineal), que no tienen BHE endotelial, la barrera la realizan las uniones estrechas entre un tipo especial de células endoteliales: los taneocitos. Así, los factores hormonales y reguladores liberados por las células neuroendocrinas de dichas células pueden pasar libremente a la sangre sin difundir al LCR.
3. *BHE subaracnoidea*: es la existente entre la pared de los grandes vasos duros y subaracnoideos y el LCR del espacio subaracnoideo, y la constituyen células planas aracnoideas adheridas a la pared de los vasos de la duramadre.

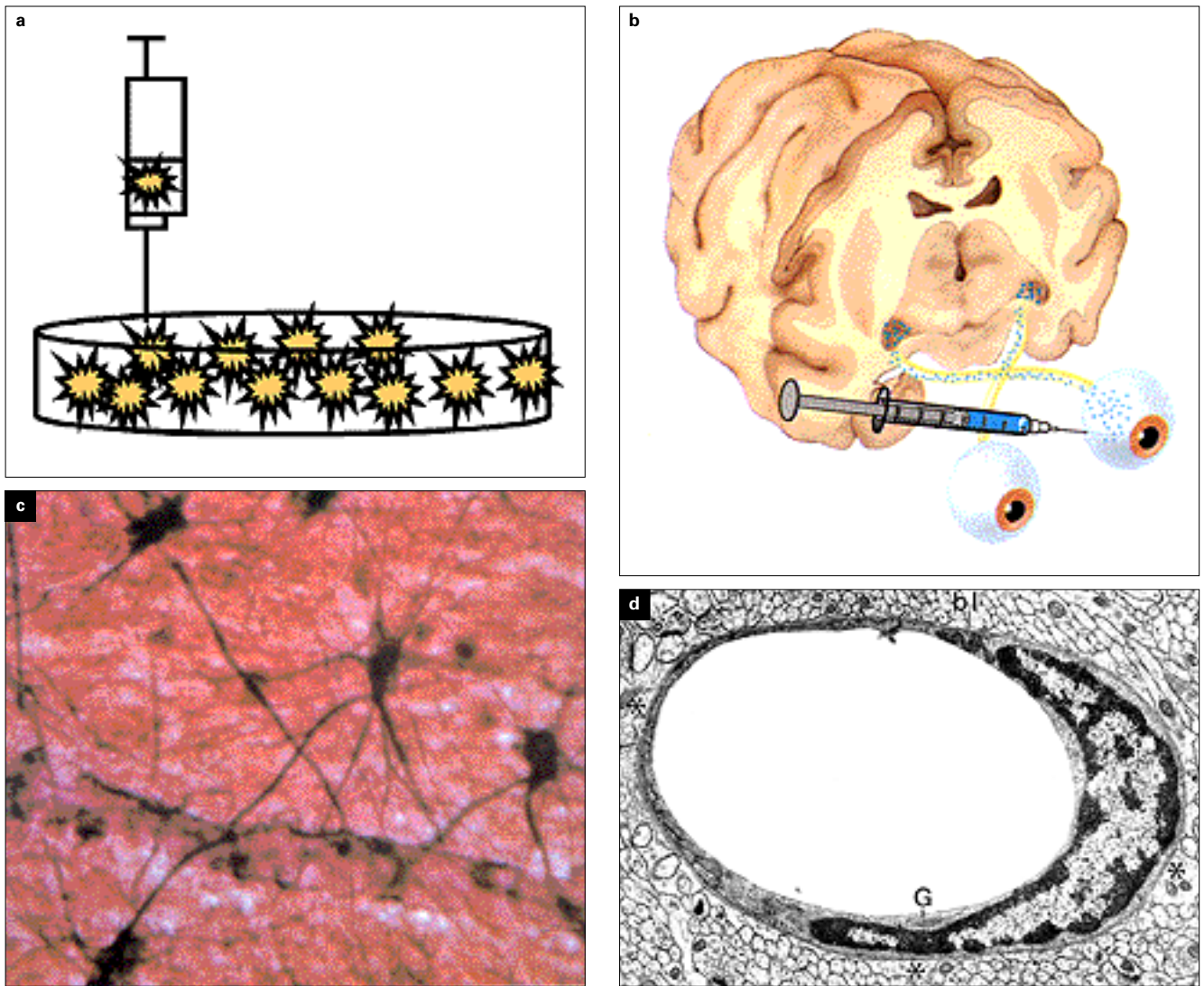
### LAS CÉLULAS GLIALES Y SU PAPEL EN EL DESARROLLO DE LA BHE

Los capilares cerebrales no se distinguen sólo por la estructura microscópica de sus CE, sino que además se hallan específicamente envueltos por las prolongaciones citoplasmáticas aplanadas de un tipo de células gliales del SN: los astrocitos. Estas células, con forma de estrella, presentan múltiples prolongaciones filiformes que terminan en expansiones similares a 'pies' aplanados, que envuelven los vasos sanguíneos y las sinapsis. Son los denominados pies perivasculariales, que en los capilares del cerebro se encuentran separados del endotelio únicamente por una delgada lámina basal (Figs. 2 y 5) [4,28].

Las células gliales fueron identificadas por vez primera a mediados del siglo XIX por el científico alemán Rudolph Virchow, 'padre' de la patología celular, quien les adjudicó la denominación genérica de neuroglia o 'pegamento de nervios' [31]. Se consideró entonces que la neuroglia era el tejido conectivo específico del tejido nervioso y que su función era el mero sostén estructural de las neuronas. Sin embargo, gracias a la observación del tejido nervioso con las nuevas tinciones argénticas, selectivas para elementos celulares individuales, Camilo Golgi fue el primer histólogo que observó la delicada y ordenada microestructura de las prolongaciones de los astrocitos en torno a los capilares del cerebro [32]. Esto le hizo plantearse la hipótesis funcional de las células gliales como elemento de soporte nutricional de las neuronas, ya que estas células permitían una vía directa de transporte de sustratos energéticos hasta los capilares [33]. Santiago Ramón y Cajal también desechó la consideración de la glía como soporte estructural de las neuronas y se inclinó a atribuirles una función de aislamiento y diferenciación de los circuitos neuronales, una idea premonitoria que se adelantaba en casi un siglo a la visión similar que la ciencia más actual ha aportado sobre estas células [34].

La observación microscópica de los pies perivasculariales astrocitarios que rodean la superficie capilar hizo que se pensara inicialmente que la base estructural de la BHE correspondía a la envoltura pericapilar glial [23,35]. Fue el análisis ulterior y mucho más preciso de los vasos cerebrales mediante microscopía electrónica el que hizo que se desechara esta idea y se establecieran las uniones estrechas interendoteliales como el elemento estructural donde residía la propiedad de BHE, al menos en los animales vertebrados [19,20]. Sin embargo, en los invertebrados –y excepcionalmente en algunos vertebrados como los peces elasmobranchios (lampreas)–, es la envoltura glial pericapilar la que ejerce la función de barrera, sin necesidad de sellado endotelial con uniones estrechas [16,18]. Esto indica que, durante la evolución animal, el desarrollo de una envoltura pericapilar, mediante prolongaciones de las células de glia, fue un paso previo y necesario para la aparición posterior, en las especies con un SN más complejo, de un sellado endotelial. La incógnita que surgía era saber cómo el cerebro inducía en sus propios vasos el desarrollo de uniones estrechas, y con ellas de BHE, diferenciando así la vascularización cerebral de la del resto del organismo.

Experimentos realizados en la década de los 80 demostrarían que las células gliales desempeñaban un papel fundamental en el desarrollo de la BHE. En 1981 se comprobó experimentalmente que el tejido nervioso extraído del cerebro de un embrión de codorniz y trasplantado a la cavidad celómica de un pollo podía mantenerse vivo gracias a la aparición de una neovascularización en dicha cavidad a partir del mesenterio, que irrigaba y nutría al tejido trasplantado. El hallazgo sorprendente de este experimento fue que los neovasos mesentéricos adquirían la propiedad de BHE, a pesar de ser vasos de origen extracerebral [36]. Algún factor del tejido nervioso, por tanto, era capaz de inducir la propiedad de BHE en los vasos capilares, independientemente de la localización del tejido y del origen de dichos vasos. Este factor podía tener alguna relación con las células gliales, ya que en las áreas cerebrales sin barrera, como el área postrema o la eminencia media, los vasos carecían de la envoltura glial [37]. Diversos estudios con cultivos celulares habían mostrado que las CE cocultivadas con células gliales comenza-



**Figura 6.** Demostración de la inducción glial de la propiedad de barrera hematoencefálica: experimento de Jancer y Raff [44]. Células astrocitarias tomadas de un cultivo celular (a) e inyectadas en una localización extracerebral; como la cámara ocular anterior (b), se unen al iris e inducen una neovascularización mediante la liberación de factores angiogénicos, envuelven estos neovasos con pies pericapilares (c), e inducen en ellos la aparición de uniones estrechas interendoteliales (d) y la formación de barrera (véanse leyendas en figura 3).

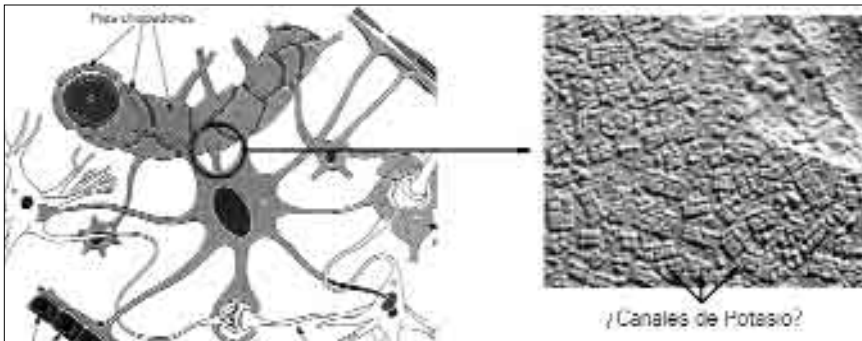
ban a formar uniones estrechas y a desarrollar un sellado interendotelial [38-41]. El análisis bioquímico de estas CE demostró que tras exponerse a células de glía en cultivos mixtos, se inducía la expresión de enzimas como la  $\gamma$ -glutamyl-transpeptidasa –específica de endotelios con BHE– y la aparición de receptores de glucosa en la membrana [42,43].

Sin embargo, fue en 1987 cuando los elegantes experimentos de Jancer y Raff [44] demostraron que eran los astrocitos, y más concretamente su envoltura pericapilar mediante pies gliales, los que constituían el factor determinante para el desarrollo de la BHE (Fig. 6). Estos autores tomaron astrocitos cultivados *in vitro* y los introdujeron en un tejido extracerebral, como es la cámara ocular, de una rata de laboratorio. Las células gliales se adherían al iris, el tejido más vascularizado de la cámara ocular, e inducían, a partir del mismo, la formación de neovasos capaces de darles aporte sanguíneo y permitir su supervivencia. Lo extraordinario del experimento era que estos vasos neoformados en el iris poseían BHE, a pesar de ser de origen mesenquimal, y ello se debía a que los habían envuelto las

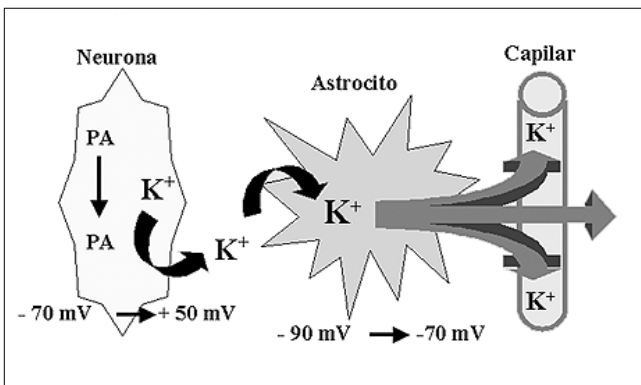
prolongaciones citoplasmáticas de los astrocitos, con sus características terminaciones a modo de pies aplanados [44].

Por tanto, la inducción de la propiedad de BHE se produce cuando a un vaso capilar de cualquier localización lo envuelven las prolongaciones celulares de una célula glial específica: el astrocito. Gracias a la interacción de diversos factores bioquímicos entre el pie glial y la lámina basal del capilar [45-48], que aún se desconocen, las CE se adhieren entre sí mediante uniones estrechas y sellan el espacio extracelular cerebral al paso de cualquier molécula sanguínea unida a proteínas o que esté por encima de un valor determinado de peso molecular [3,49].

El análisis microestructural de la superficie de los pies pericapilares astrocitarios, mediante microscopía electrónica y técnicas de criofractura, ha mostrado que las membranas gliales en contacto con los vasos están repletas de unos relieves con formas geométricas rectangulares, similares a edificios de una ciudad que se fotografiaran desde una gran altura (Fig. 7) [50]. Dichas estructuras rectangulares se denominan ordenaciones ortogonales de partículas (*orthogonal arrays par-*



**Figura 7.** Superficie de los pies gliales pericapilares en contacto con la célula endotelial. Mediante estudio de microscopía electrónica de barrido tras criofractura, se puede observar la enorme cantidad de partículas con disposición ortogonal (*orthogonal array particles*) existentes en la membrana de los pies pericapilares y que se cree que corresponderían a canales de potasio.



**Figura 8.** Fisiología de los astrocitos corticales: función de acoplamiento eléctrico-iónico de neurona y glía. Los astrocitos, como las neuronas, presentan un potencial de membrana negativo (algo más negativo que el neuronal, de aproximadamente  $-90$  mV). Cuando una neurona dispara un potencial de acción, invierte su potencial de membrana en reposo, que se hace positivo, mediante la entrada citoplasmática de iones  $\text{Na}^+$  y la salida de iones  $\text{K}^+$  al espacio extracelular. El aumento de  $\text{K}^+$  extracelular pasa rápidamente por difusión osmótica a la célula glial, a través de canales de membrana, y se vierte posteriormente al capilar a través de los pies pericapilares de la célula. De este modo, el astrocito cumple dos funciones: 1. Realiza la homeostasis del medio extracelular cerebral y restaura las condiciones iónicas iniciales del mismo; 2. detecta la activación del circuito neuronal adyacente, sobre la base del incremento local de  $\text{K}^+$  extracelular que despolariza al astrocito, al introducirse libremente a través de su membrana.

cles) y están constituidas por proteínas transmembrana, con subunidades de 6-7 nm agrupadas en grupos o *clusters* de entre cuatro a 30 partículas [51]. Estas partículas no aparecen de forma homogénea en toda la superficie de la membrana glial: ocupan preferencialmente la superficie pericapilar de los pies astrocitarios, hasta un 50% de la misma, frente a sólo un 5% del resto de la membrana celular [52]. Su importancia radica en el hecho de que podrían corresponder a millares de canales iónicos de potasio, ya que la conductancia transmembrana para este ion es 10 veces superior en los pies de glía que en el resto de la célula [52,53]. Este hecho es crucial, como veremos más adelante, para explicar el acoplamiento MF y la necesidad de desarrollo de la BHE. Una observación fascinante sobre estas partículas ortogonales es que parecen desarrollarse perinatalmente como respuesta a la actividad del SN [47], ya que no aparecen en las células de Müller –un tipo de célula glial de la retina– cultivadas *in vitro* si éstas no han estado expuestas a la actividad fisiológica de neurotransmisión de la

retina [54,55]. Sin embargo, sí se forman con la maduración de la retina en las células de Müller de pollos y palomas [56] y se desarrollan especialmente en el período perinatal de diversos animales y en el hombre [57,58].

## LAS CÉLULAS GLIALES Y SU PAPEL EN EL ACOPLAMIENTO METABÓLICO-FUNCIONAL DEL SNC

Hemos descrito la disposición morfológica especial que tienen las prolongaciones citoplasmáticas de los astrocitos, que envuelven con ‘pies’ los capilares del SNC e inducen el desarrollo de la BHE

en los mismos; pero, no todas las prolongaciones astrocitarias envuelven capilares; muchas otras envuelven las sinapsis neuronales y aíslan el espacio extracelular sináptico de los circuitos neuronales adyacentes (Fig. 5). De este modo, el astrocito debe entenderse como una célula con estructura bipolar, que en un área envuelve y aísla con prolongaciones los contactos sinápticos, mientras en el área opuesta envuelve y aísla capilares. ¿Qué sentido tiene esta disposición?

Hasta que no se desarrollaron técnicas de registro electrofisiológico unicelular, a mediados del siglo XX, no fue posible identificar una función glial relacionable con sus características morfológicas. Todo el trabajo de investigación electrofisiológica unicelular se había centrado en el estudio de la neurona, en especial sobre el modelo del axón gigante de calamar, hasta que Stephen Kuffler se interesó por la función de la célula glial, a comienzos de la década de los 60 [59]. Este neurocientífico puede considerarse el impulsor de una de las obras de investigación de la función cerebral más impresionantes de la historia, tanto por la importancia de sus hallazgos como por la diversidad de campos abordados. Por derecho propio, constituye el investigador pionero de la fisiología neuroglial y de las relaciones funcionales entre las neuronas y las células gliales.

Investigando sobre los ganglios nerviosos de la sanguijuela, que poseen células gliales de gran tamaño, fáciles de pinchar y registrar electrofisiológicamente, Kuffler comprobó que las células gliales tenían, como las neuronas, un potencial de membrana en reposo negativo –de hecho, es incluso algo más negativo que el neuronal– [60]. El valor de dicho potencial, de aproximadamente  $-90$  mV, estaba determinado por una permeabilidad casi completa de las células al ion potasio ( $\text{K}^+$ ). Esto se estableció porque al introducir astrocitos en un medio de cultivo donde se variara de forma controlada la concentración de  $\text{K}^+$ , la célula mostraba una despolarización lineal progresiva, paralela al incremento de la concentración de  $\text{K}^+$ , algo que no sucedía al variar la concentración de otros iones. La célula glial, por así decirlo, era una ‘esponja’ que absorbía todo el aumento de potasio del medio de forma casi instantánea [59,60].

Sin embargo, el hallazgo más importante de Kuffler et al fue el descubrimiento de que el disparo de potenciales de acción de las neuronas se asociaba a una despolarización del potencial de membrana en reposo de las células gliales adyacentes [59,61] (Fig. 8). Este descubrimiento se realizó sobre el nervio óptico de la salamandra, en el que las células gliales que rodean los axones procedentes de la retina se registraron electrofisiológi-

camente. La estimulación de estos axones *in vivo*, mediante pulsos de luz dirigidos a la retina del animal, generaba pulsos paralelos de despolarización de la célula glial periaxónica. Con estos trabajos, la célula glial abandonaba definitivamente el papel de célula estructural de mero soporte de la neurona; comenzaba su nueva concepción como célula sensora de la función neuronal, y se acoplaba su función de forma indisoluble a la de la neurona [62-64]. Posteriormente a los trabajos del grupo de Kuffler, se confirmó, en unos experimentos de mucha mayor dificultad técnica, por el diminuto tamaño de los astrocitos, la existencia de despolarización glial acoplada a la transmisión sináptica en el córtex visual del gato [9,65,66].

### EL ESPACIO EXTRACELULAR CEREBRAL PERMITE EL ACOPLAMIENTO FUNCIONAL DE NEURONA Y GLÍA

Tras conocer que el disparo de potenciales de acción de las neuronas se acopla a la despolarización de las células gliales adyacentes, se plantea inmediatamente una cuestión: ¿cómo se señala desde la neurona al astrocito la transmisión de un potencial de acción? La respuesta a esta pregunta es: gracias a la existencia de un espacio extracelular cerebral que se encuentra compartimentado –funcionalmente independizado– en torno a cada sinapsis y que, además, se caracteriza por mantener una concentración iónica estable, con la singularidad de que presenta una concentración basal de  $K^+$  extremadamente baja (en torno a 2-3 mM) [59,64] (Fig. 9). El espacio extracelular del cerebro, limitado por las membranas de las neuronas y las células gliales, tiene una anchura mínima, de tan sólo 20 nm, y en él viaja en continuo movimiento el fluido extracelular, que tiene una composición iónica similar a la del LCR. Es un espacio extremadamente tortuoso; pero, a pesar de su tortuosidad, parece ordenarse en compartimentos morfológicamente muy complejos, que ‘bañan’ circuitos específicos neuronales, separados y sellados herméticamente de los adyacentes por envolturas citoplasmáticas de las células gliales. Esta disposición en tres elementos: neurona-espacio extracelular-célula glial, sería la unidad básica del acoplamiento funcional entre ambas células y permitiría la separación funcional de la corteza cerebral en módulos verticales de circuitos neuronales independientes, tal y como lo describió inicialmente Vernon Mouncastle [67].

El proceso de señalización de un potencial de acción desde la neurona a la célula glial es el siguiente: cuando una neurona dispara un potencial de acción, se producen una serie de intercambios iónicos entre los espacios intracelular y extracelular, debidos a la apertura de canales de la membrana. Así, en una primera fase hay una entrada masiva de sodio ( $Na^+$ ) en la célula, por la apertura de canales selectivos de la membrana que causan la despolarización (potencial de membrana más positivo) de la neurona. Posteriormente, se activa una salida de potasio a través de otros canales para recuperar el potencial de reposo negativo, y finalmente serán las bombas iónicas de la membrana (ATPasas  $Na^+-K^+$ ) las que volverán a restaurar las condiciones de concentración iónica intracelular iniciales. Estas bombas extraen de la célula el exceso de sodio intracelular y lo intercambian por potasio tomado del espacio extracelular, en un proceso que consume la mayoría de la energía que genera esta célula [9]. De estas tres fases del potencial de acción, es la de salida de  $K^+$  de la neurona la que genera el

Espacio extracelular cerebral		
	[ iones ] intersticial	[ iones ] intracelular
$K^+$	2 mM	90 mM
$Na^+$	110 mM	10 mM
$Cl^-$	89 mM	> 15 mM
$CO_3H^-$	25 mM	> 7 mM

**Figura 9.** Esquema comparativo de las concentraciones iónicas existentes en los espacios extracelular e intracelular del cerebro. Se observa la reducida concentración de  $K^+$  extracelular, que permanece estable en torno a 2-3 mM y cuyo incremento a 5-12 mM en torno a una neurona, durante el disparo de potenciales de acción, permite a las células gliales detectar la activación de los circuitos neuronales.

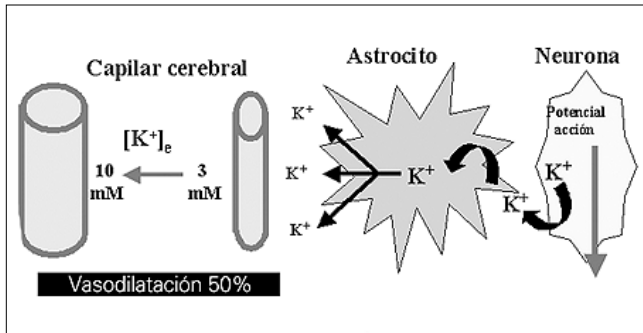
acoplamiento funcional con la glía (Fig. 8). Dado que el espacio extracelular tiene una concentración basal estable y muy baja de ión  $K^+$  y envuelve únicamente un espacio de 20 nm en torno a un circuito neuronal, el disparo de un potencial de acción causará un incremento significativo y transitorio de la concentración de  $K^+$  en el espacio extracelular adyacente, aproximadamente desde 2-3 a 5-12 mM [68,69]. El aumento extracelular de  $K^+$  es transitorio, porque este ión penetra inmediatamente en la célula glial adyacente, cuya membrana, como vimos, es libremente permeable al mismo.

La célula glial es un sensor de la actividad de la neurona, ya que el incremento de concentración iónica de potasio que se produce en el espacio extracelular perineuronal es capturado inmediatamente por esta célula. Al mismo tiempo, funciona como un tampón de los cambios de concentración extracelular de potasio ( $[K^+]_e$ ) y mantiene, a un nivel bajo y constante, la concentración basal de este ión [9,51,59,62,64,66-69]. Esto es muy importante, ya que un incremento de la  $[K^+]_e$  afectaría al potencial de membrana en reposo de la neurona, haría variar su umbral de disparo y modificaría las propiedades del circuito en el que se produjera. Por último, cualquier variación de la  $[K^+]_e$  afectaría a la capacidad de la glía para actuar como sensor de la función neuronal, tal y como sucede en situaciones como la isquemia cerebral o el daño cerebral traumático. En ambas situaciones patológicas, la lisis de miles de neuronas produce un vertido masivo de potasio al espacio extracelular, que satura la capacidad de extracción de este ión por parte de la población de células gliales supervivientes –que son más resistentes al daño isquémico y traumático que las neuronas y pueden sobrevivir un tiempo prolongado en una situación de metabolismo anaerobio– [70-72].

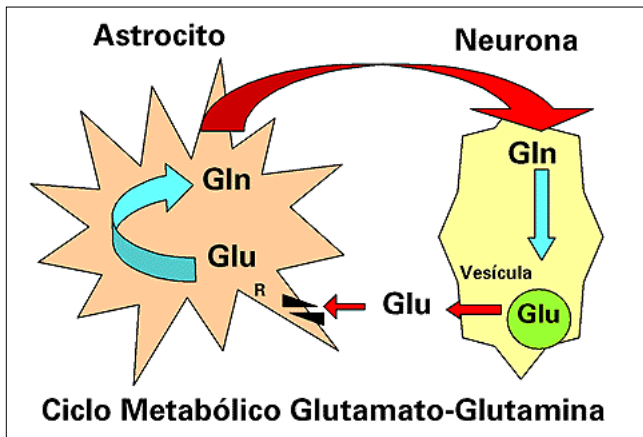
### LA UNIDAD METABÓLICO-FUNCIONAL NEURONA-GLÍA

Hemos visto cómo la célula glial es el sensor del funcionamiento neuronal y, al mismo tiempo, el elemento que mantiene la homeostasis del espacio extracelular cerebral; pero, ¿cómo se acopla el FS local y el aporte de sustratos a los circuitos corticales activos en cada momento de una forma espacio-temporal tan precisa? La respuesta la proporciona la exquisita y complejísima





**Figura 10.** Esquema del acoplamiento del flujo sanguíneo local a la activación neuronal mediado por las células de glía. Las células de glía eliminan el exceso extracelular de potasio producido tras la activación de un circuito y, mediante su vertido a un capilar cercano, pueden inducir una vasodilatación localizada que aporte más sustratos energéticos al circuito activado.



**Figura 11.** Esquema de la interacción metabólica neurona-glía mediada por glutamato (Glu): ciclo metabólico glutamato-glutamina (Glu-Gln) en el cerebro. Las células de glía recaptan el exceso de neurotransmisores liberados en la terminal sináptica durante la transmisión de un potencial de acción. En el caso del Glu, éste se introduce en el astrocito junto con tres iones  $\text{Na}^+$  por acción del transportador de Glu glial (R). El astrocito transforma el Glu en Gln por acción de la enzima Gln sintetasa. La Gln es una molécula sin actividad neurotransmisora que se devuelve a la neurona para la síntesis de nuevo Glu, y así se cierra el ciclo. Mediante este ciclo, el astrocito regula el nivel de activación postsináptica, impide la neurotoxicidad por exceso de Glu extracelular, ahorra energía a las neuronas aportándoles presinápticamente Gln para la síntesis de Glu, y, por último, permite al astrocito detectar la transmisión sináptica y acoplar sustratos energéticos a la neurona activa, gracias al cambio de potencial de reposo que sufre cuando el transportador de Glu hace entrar  $\text{Na}^+$  junto al Glu en la célula.

ma morfología del astrocito, que, conectado tanto a sinapsis como a vasos capilares, es capaz de generar, de un modo casi instantáneo, una vasodilatación selectiva de ciertos capilares en respuesta a la actividad sináptica. De entre los múltiples factores bioquímicos que podrían mediar en el acoplamiento MF, vamos a centrarnos por su especial importancia en dos: el ion potasio y los neurotransmisores (NT) liberados por las neuronas en las sinapsis.

#### **Acoplamiento funcional mediado por el ion $\text{K}^+$**

El ion potasio puede ser uno de los mediadores más importantes del acoplamiento del FS cerebral local a la actividad cortical. Varios hechos apoyan esta hipótesis [51,52,69,73] (Fig. 10):

1. Por un lado, el astrocito eliminaría el exceso de potasio tomado del medio extracelular a través de los pies perivasculares, y éste sería un medio muy rápido, directo y selectivo

de comunicar a los capilares la actividad neuronal. Se ha comprobado que la concentración extracelular de  $\text{K}^+$  es máxima en el área subendotelial pericapilar.

2. Por otro lado, la concentración de estructuras de membrana ortogonales –los *orthogonal array particles* observados con microscopía electrónica en la membrana de las prolongaciones gliales y que se cree corresponden a los canales de potasio de estas células– es mucho mayor en los pies perivasculares, justo donde la permeabilidad al potasio se ha demostrado más alta [51,52,74]. Dichas estructuras se desarrollan a la vez que surge la actividad neuronal y a medida que se forman nuevas sinapsis activas, especialmente en el período perinatal [55]. Hay que fijarse en el hecho de que la BHE aparece muy precozmente en el desarrollo embrionario –en el día 14 del embrión de ratón– y que el aumento de  $\text{K}^+$  extracelular es eliminado o taponado mejor por la glía en estadios más avanzados del desarrollo, presumiblemente por la aparición de más partículas ortogonales [75,76].
3. Por último, el potasio es un potente estímulo vasodilatador: se han observado aumentos del diámetro vascular del 50% con incrementos de concentración de potasio de 10 mM, similares a los que causaría la liberación de potasio a través de un pie perivascular [51,73].

#### **Acoplamiento funcional mediado por neurotransmisores: el ciclo glutamato-glutamina-GABA (CGGG) en el cerebro**

Los NT del SNC son un conjunto de moléculas orgánicas, generalmente aminoácidos, que las neuronas liberan en las sinapsis cuando se produce la transmisión de un potencial de acción. Su función es generar un cambio de potencial en la terminal postsináptica, mediante la activación de receptores específicos. Existen NT con un efecto excitador (despolarizante) y otros con un efecto inhibitorio (hiperpolarizante); dentro de los primeros, el glutamato (Glu) es el más frecuente en los diversos circuitos cerebrales [77], mientras que entre los segundos, el ácido  $\gamma$ -amino-butyrico (GABA) sería el más destacable. Tanto el Glu como el GABA se caracterizan por confinarse en el SNC dentro del espacio intracelular, por lo que su concentración en el medio extracelular cerebral es mínima, ya que cualquier neurotransmisor libre en la hendidura sináptica –la porción de espacio extracelular delimitada en las sinapsis– estimularía receptores postsinápticos y podría alterar la transmisión correcta de la información en un circuito.

Tomando como ejemplo el caso del Glu, no todo el que se libera en la sinapsis en cada potencial de acción va a unirse a receptores postsinápticos, sino que un porcentaje de moléculas se liberan en la hendidura sináptica y deben extraerse rápidamente del medio extracelular. Actualmente, se sabe que la célula que va a realizar la función de extracción de Glu (y de GABA) de la sinapsis para evitar su difusión errática por el medio extracelular es el astrocito [62-64,78,79]. Aunque las terminales presinápticas neuronales tienen transportadores de membrana capaces de recaptar el Glu sobrante de las sinapsis, los astrocitos envuelven éstas con prolongaciones celulares (pies perisinápticos, que contienen transportadores de Glu (y de GABA) con una afinidad por la molécula unas 50 veces superior a la de los presentes en las neuronas [78,80]. Dichos transportadores son electrogénicos, ya que introducen junto al Glu tres iones  $\text{Na}^+$  en el astrocito y, con ellos, carga positiva que debe neutralizarse para mantener el potencial de membrana en reposo de la célula. De este modo, los astrocitos logran

la homeostasis sináptica de los NT y participan en la regulación de la excitabilidad de las terminales postsinápticas. Dado que las sinapsis están rodeadas en su mayoría por 'pies' gliales, el control de la neurotransmisión basado en la recaptación de Glu podría hacerse de un modo circuito específico, gracias a poblaciones de astrocitos que separaran mediante el sellado sináptico cada circuito concreto de los adyacentes.

Una vez que el Glu se introduce en el astrocito, éste lo transforma en una molécula sin función neurotransmisora, la glutamina (Gln), que el astrocito devuelve a la neurona de su terminal presináptica neuronal. En la neurona, la Gln se hidroliza al Glu, que se almacena en vesículas de neurotransmisión para liberarse en la siguiente transmisión del potencial de acción. Este sencillo ciclo bioquímico de reutilización del Glu 'sobrante' durante cada proceso de neurotransmisión sináptica se denomina ciclo Glu-Gln (Fig. 11) y se caracteriza por ser un ciclo compartimentalizado entre dos tipos celulares diferentes, la neurona y el astrocito, que cooperan en la ruta de transformación metabólica del Glu para que éste pueda reutilizarse [52,64,78,80-83]. Existe otro ciclo similar de reutilización del GABA entre las neuronas inhibitorias gabérgicas y los astrocitos, por lo que el ciclo metabólico se denomina en muchas ocasiones CGGG, para incluir en el mismo tanto a las sinapsis excitatorias como las inhibitorias [84]. Aunque la hipótesis del ciclo Glu-Gln se estableció a principios de la década de los sesenta para explicar la existencia en el cerebro de dos reservas de Glu diferentes, una neuronal y otra glial [85,86]. A finales de los setenta se pudo demostrar la localización específica de la enzima Gln-sintetasa en los astrocitos, y se confirmó así la función específica de las células gliales en el metabolismo del Glu liberado por las neuronas [87,88]. Posteriormente, con técnicas de marcaje inmunohistoquímico, se observó la localización del Glu mayoritariamente de las terminales neuronales presinápticas, y de la Gln en las prolongaciones astrocitarias perisinápticas [89].

¿Por qué se necesita en el cerebro un ciclo de 'reciclaje' de los NT que implique a dos células diferentes, en vez de utilizar una ruta metabólica única dentro de las propias neuronas? Inicialmente se consideraron dos funciones primordiales que cumpliría el CGGG [52,64,79,81,82-84,90]:

1. Ya que la recaptación de Glu la hacen los astrocitos sobre la base de la mayor afinidad de sus transportadores de membrana, con este ciclo se conseguiría evitar un acúmulo de NT extracelularmente. Esta acumulación podría interferir, mediante difusión libre, con la neurotransmisión en otros circuitos, o incluso actuar excitotóxicamente sobre la neurona postsináptica en el caso del Glu. En la isquemia cerebral se produce un gran aumento de la concentración extracelular de  $K^+$  y de Glu por la necrosis y lisis masiva de neuronas, y se ha demostrado que las células gliales ejercen un efecto neuroprotector por medio de la recaptación del Glu, tanto en modelos de isquemia *in vitro* como *in vivo* [72,91,92].
2. Por otro lado, este ciclo constituiría un mecanismo de ahorro de energía para la neurona, cuyo gasto metabólico se dedicaría fundamentalmente a reponer el potencial de membrana en reposo perdido después del potencial de acción. El astrocito, por su parte, realizaría el gasto energético para la síntesis de Gln, una molécula sin función de neurotransmisión, que se cede a la neurona y se reutiliza, con un menor gasto energético que el que supondría la síntesis *de novo* del Glu liberado en cada potencial de acción.

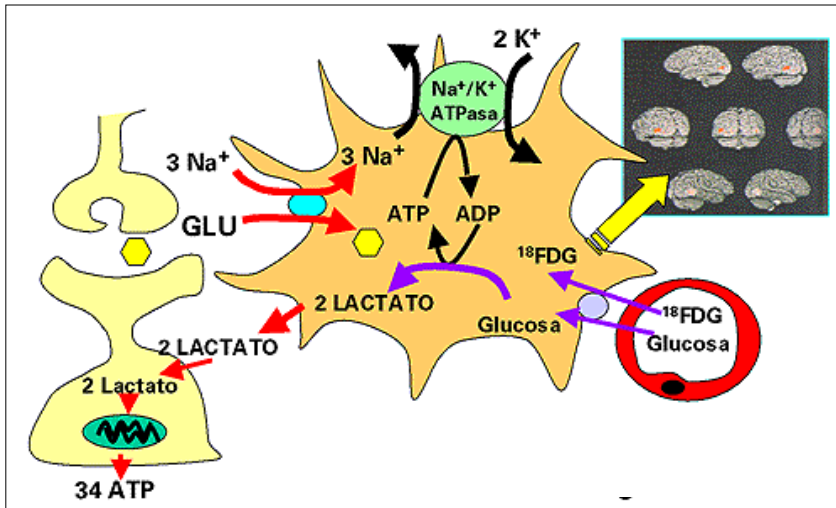
Ambos constituyen muy buenos argumentos a favor de este ciclo; pero, aun siendo ciertos, no satisfacen la explicación de la estructura tan extraordinariamente compleja y ordenada que se observa entre las células de glía, las neuronas y los capilares. Existe una función posible para la recaptación de los NT que realiza la glía; podría ser la de permitir un conocimiento muy preciso del estado de neurotransmisión en cada sinapsis, sobre la base de la cantidad de neurotransmisor recaptado, para poder así acoplar a cada sinapsis la energía necesaria según su grado de activación. La hipótesis de un acoplamiento energético-funcional regional en el cerebro mediado por los astrocitos y basado en el CGGG, constituye una posibilidad muy atractiva para solucionar el problema del acoplamiento MF del cerebro. Esta hipótesis la ha defendido principalmente el grupo de investigación de Pierre Magistretti en Lausana (Suiza) [78,93-96]. De forma similar a como la glía capta el potasio extracelular liberado por las neuronas, la captación glial de Glu y GABA podría permitir acoplar el gasto energético y el FS regional a los circuitos sinápticos más activos, de un modo muy precisotemporal y espacialmente. Veamos de un modo sencillo en qué consiste esta hipótesis y cómo puede ser fundamental para comprender las bases de las técnicas de imagen funcional empleadas actualmente en la investigación clínica y básica del cerebro humano.

#### EL ACOPLAMIENTO METABÓLICO-FUNCIONAL OBSERVADO CON LAS TÉCNICAS DE NEUROIMAGEN FUNCIONAL

Mediante dos técnicas de neuroimagen funcional, la TEP y la RMf, es posible en la actualidad observar al cerebro 'en acción', mediante la detección de las áreas de la corteza cerebral (y los núcleos subcorticales) donde se produce un metabolismo más intenso y un mayor FS durante la ejecución de una tarea específica [10]. Bien cuando se realiza un acto motor concreto, o al percibir un estímulo sensitivo de cualquier categoría, o al experimentar una emoción, o simplemente al ejecutar una actividad mental predeterminada, se genera un patrón de actividad metabólica cerebral, acoplado al patrón de activación de circuitos neuronales, que puede teóricamente observarse y definirse con las técnicas funcionales de neuroimagen. Los resultados obtenidos por estas técnicas se basan en dos presunciones:

1. Que cada estado de actividad cerebral concreto puede delimitarse y diferenciarse del resto sobre la base del patrón de activación metabólico regional (lo que es una simplificación).
2. Que cada estado de actividad mental se relaciona inequívocamente con un estado de actividad cerebral diferenciable, aunque éste sea muy complejo. Comparando el metabolismo del cerebro durante una actividad 'neutra' con el metabolismo del cerebro durante una actividad 'controlada', pueden definirse las áreas con mayor actividad metabólica, que presumiblemente son las implicadas en dicha actividad—esto exige diseñar unos experimentos que induzcan una actividad cerebral localizada predecible, lo que resulta muy difícil, excepto cuando se quiere observar la actividad de las áreas motoras y sensitivas primarias—.

Las técnicas de neuroimagen funcional tienen su base fisiológica en los trabajos pioneros de Louis Sokoloff, científico ruso experto en el metabolismo cerebral [97]. Este científico desarrolló, a finales de la década de los 70, la técnica de la autorradiografía de 2-desoxiglucosa, que permitió, mediante el uso de



**Figura 12.** Esquema del acoplamiento metabólico-funcional neurona-glia como base fisiológica de la señal observable en las técnicas de neuroimagen funcional: el modelo de Pierre Magistretti [93]. La célula glial acoplaría el incremento del flujo sanguíneo y el metabolismo local al circuito activo, sobre la base de la recaptación de los neurotransmisores liberados en la sinapsis, como el glutamato (Glu). La entrada de Glu se asocia a la de tres iones  $\text{Na}^+$  que la célula debe eliminar mediante la activación de la ATPasa  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  de membrana, que requiere ATP para su funcionamiento. Para conseguir dicho ATP de forma inmediata, captaría glucosa del capilar y la transformaría en dos moléculas de lactato mediante la glicólisis anaerobia, y obtendría dos moléculas netas de ATP, una para 'nutrir' a la ATPasa  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  y otra para 'alimentar' a la Gln sintetasa y transformar el Glu en Gln. Las dos moléculas de lactato se cederían a la neurona como sustratos energéticos. Las señales observables con tomografía por emisión de positrones (PET) podrían corresponder al consumo glial (y no neuronal) de la deoxiglucosa marcada.

este análogo de la glucosa marcado radiactivamente –que no puede ser metabolizado por las neuronas y, por lo tanto, se acumula en su interior una vez captado–, observar por primera vez el patrón de actividad del córtex cerebral en circunstancias experimentales concretas [98,99]. El problema de la técnica de la 2-desoxiglucosa es que exige el sacrificio del animal una vez realizada la infusión del sustrato energético, para poder realizar secciones muy finas del tejido cerebral en las que observar el patrón de acumulación de la glucosa marcada. Ello permite realizar una sola observación por animal, algo así como una *foto finish* de la actividad metabólica cerebral en curso durante el experimento. Sin embargo, gracias a esta técnica se realizó el descubrimiento sorprendente de que el consumo de glucosa durante la activación funcional del tejido nervioso se realiza fundamentalmente en los contactos sinápticos, en la zona de terminaciones dendroaxónicas y gliales, y no de los cuerpos celulares, como se suponía previamente. Así, al estimular visualmente al cerebro, la zona del córtex visual primario que experimenta mayor captación de glucosa es la capa IV de la corteza, correspondiente a los contactos sinápticos de las neuronas del cuerpo geniculado [97]. Por otro lado, al estimular eléctricamente el nervio ciático de la rata se obtiene un aumento de captación de glucosa de la lámina II de Rexed del asta dorsal medular, zona de contactos sinápticos de las neuronas nociceptivas, y no del ganglio dorsal sensitivo, donde se encuentran los somas de dichas neuronas [100]. Todo ello quiere decir que el consumo de energía acoplado a la actividad de un circuito se realiza precisamente en las sinapsis, donde se produce la liberación y recaptación glial de NT, precisamente en donde también tiene lugar el CGGG.

¿Qué célula es la que consume mayoritariamente la energía durante la activación funcional del tejido, la neurona o el astrocito? La resolución espacial de la autorradiografía de 2-deso-

xiglucosa, en el intervalo máximo de los 200  $\mu\text{m}$ , no permitió dar respuesta a esta pregunta, ni tampoco se ha podido observar con la TEP o la IRMf la localización microscópica celular del acoplamiento energético. Sin embargo, estudios experimentales realizados en un modelo de retina de insecto –más concretamente de zángano– demostraron que el consumo energético de glucosa lo realizaban las células gliales y no los fotorreceptores, que recibían la energía a partir de sustratos (aminoácidos) cedidos por éstas últimas [101,102]. ¿Sucede lo mismo en el tejido nervioso de los mamíferos y del ser humano? ¿Son las células de glía y, específicamente, los astrocitos de la sustancia gris, los responsables de los cambios de la señal metabólica que se observan con técnicas como la TEP o la RMf durante la activación de un tejido? Magistretti et al apoyan esta opción, que desafía la concepción clásica de un metabolismo cerebral basado en el consumo aerobio de glucosa por las neuronas [78, 93-95,103], y determinados resultados de las técnicas de imagen funcional apoyan su hipótesis.

#### LA HIPÓTESIS DE MAGISTRETTI: LAS CÉLULAS DE GLÍA REALIZAN EL ACOPLAMIENTO METABÓLICO-FUNCIONAL MEDIANTE UN CONSUMO ANAEROBIO DE GLUCOSA

Según Magistretti, el astrocito es la pieza clave del acoplamiento metabólico exacto e instantáneo a las áreas o circuitos activos funcionalmente en el SNC. La liberación de NT en las sinapsis sería el factor señalizador que origina el acoplamiento, gracias a la capacidad de los astrocitos para recaptar muy ávidamente el exceso de Glu del espacio extracelular sináptico [78,93,103]. Como el Glu se introduce en el astrocito junto con el ion sodio –en una proporción de tres iones  $\text{Na}^+$  por cada Glu–, genera un cambio del gradiente electroquímico de la célula que debe restaurarse, para que ésta recobre su potencial de membrana en reposo original. El astrocito puede eliminar inmediatamente el exceso de  $\text{Na}^+$  activando las ATPasas dependientes de  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  –que intercambian tres iones  $\text{Na}^+$  por dos iones  $\text{K}^+$ –, en una reacción que consume una molécula de ATP. Asimismo, debe transformar el Glu captado en Gln mediante la acción de la Gln sintetasa, que también consume otra molécula de ATP. Las dos moléculas de ATP pueden obtenerse si una molécula de glucosa se metaboliza a lactato de forma anaerobia –sin consumo de oxígeno–, con lo que la glucosa no entraría en el ciclo de Krebs, pero a cambio proporcionaría rápidamente dos moléculas de ATP netas. De esta forma, por cada molécula de glucosa que el astrocito tomara de la sangre se obtendrían dos moléculas de ácido láctico y dos moléculas netas de ATP, que servirían para 'alimentar' energéticamente a la Gln sintetasa y a la ATPasa  $\text{Na}^+\text{-K}^+$ , respectivamente, y se eliminarían así el Glu y el  $\text{Na}^+$  tomados de la sinapsis (Fig. 12).

Los astrocitos constituyen la célula idónea para proporcionar un mecanismo de acoplamiento MF inmediato y regulado espaciotemporalmente en el cerebro. Para ello, presentan una

serie de prolongaciones citoplasmáticas dispuestas bipolarmente, de forma que unas envuelven los capilares y otras las sinapsis. Por otro lado, las prolongaciones que cubren los contactos sinápticos finalizan en pies que contienen múltiples transportadores de Glu, mientras que las que cubren los capilares finalizan en pies que contienen múltiples transportadores de glucosa, del tipo GLUT 1 [104]. Diversos estudios realizados en cultivos de astrocitos mediante la autorradiografía de 2-desoxiglucosa han mostrado que la exposición a Glu estimula la captación glial de glucosa y su degradación por glucólisis anaerobia. Este efecto está mediado por el transportador dependiente de  $\text{Glu-Na}^+$ , ya que puede inhibirse tanto al eliminar el  $\text{Na}^+$  del medio extracelular –con lo que el transportador no puede introducir el Glu–, como al introducir un inhibidor específico de este transportador en el medio de cultivo [105,106]. Si se bloquea la función de la ATPasa  $\text{Na}^+-\text{K}^+$  con ouabaína, también se inhibe el acoplamiento entre la captación de Glu y glucosa [107].

Todos los datos expuestos hasta el momento parecen consistentes con la hipótesis a favor de una captación glial de la glucosa durante la actividad neuronal regional; pero, ¿qué sucede entonces con las neuronas? ¿Es que ellas no participan en el proceso del acoplamiento MF consumiendo glucosa de forma aeróbica, tal y como se había considerado desde hacía décadas? Aquí se llega al punto más polémico y también más fascinante de la teoría de Magistretti: este autor propone, sobre la base de modelos metabólicos de animales invertebrados, como el de retina de zángano, que los astrocitos pueden ser los que proporcionen los sustratos energéticos a las neuronas en las terminales sinápticas, y les transfieran las moléculas de lactato obtenidas del metabolismo anaerobio de la glucosa [78,93]. De este modo, se derrumbaría el concepto del lactato como metabolito nocivo o tóxico derivado de una carencia de oxígeno, y éste pasaría a ser un sustrato energético ideal para diferenciar metabólicamente a las neuronas más activas funcionalmente, que consumirían temporalmente lactato, de las que se hallan en una situación MF basal, que consumirían glucosa aeróbicamente [108]. ¿Puede ser correcto este modelo de metabolismo cerebral?

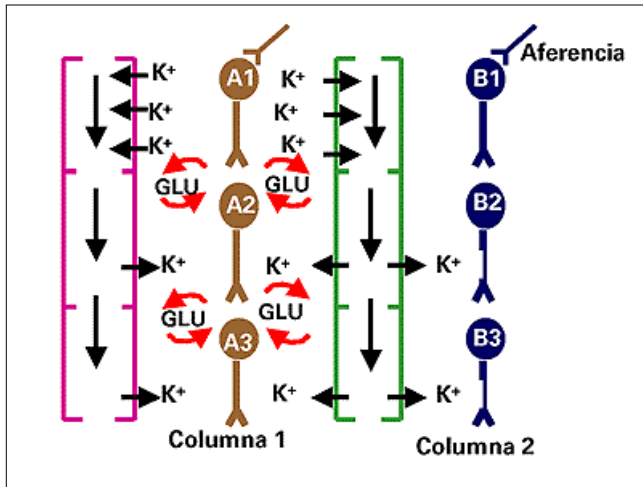
#### **LA POLÉMICA DEL MECANISMO DE ACOPLAMIENTO METABÓLICO-FUNCIONAL EN EL CEREBRO: DATOS APORTADOS POR LAS TÉCNICAS DE NEUROIMAGEN FUNCIONAL**

Aunque la hipótesis de Magistretti resulta muy debatida en el momento actual, varios trabajos realizados con técnicas de imagen funcional y metabólica del cerebro *in vivo* parecen apoyar el modelo de este autor. A finales de la década de los 80, diversos estudios de activación funcional del área visual realizados con TEP por el grupo de Marcus Raichle, de la Universidad de Sant Louis (EE.UU.), mostraron que había una sorprendente discrepancia entre los consumos de glucosa y de oxígeno en el área activada: cuando se estimulaba el área cerebral primaria se producía localmente un incremento de un 50% tanto del consumo de glucosa como del FS cerebral, mientras que apenas se elevaba el consumo de oxígeno en un 5% del valor basal [109,110]. Estas observaciones desafiaban la existencia de un metabolismo aerobio durante la activación de un área cerebral y apuntaban a la posibilidad de un acoplamiento MF fundamentalmente anaerobio. La explicación pro-

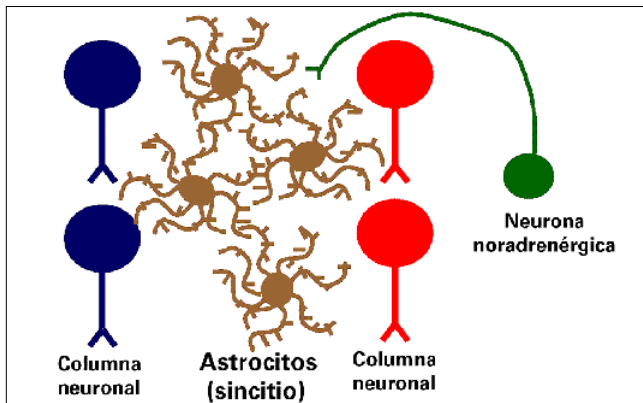
puesta por los autores fue que las neuronas soportaban un metabolismo aerobio al 100% de su capacidad para mantener estables sus gradientes electroquímicos de membrana en reposo, y que, por tanto, al activarse un circuito neuronal, la energía ‘extra’ debía proceder de un consumo anaerobio de glucosa. Un apoyo a esta teoría fue el hallazgo de un incremento de la concentración de lactato –el producto del metabolismo anaerobio de la glucosa– en las zonas activas del córtex cerebral, tanto en experimentos *in vitro* como *in vivo*, aunque dicho aumento no era tan grande como el consumo de glucosa –no apoyaba la existencia exclusiva de un metabolismo anaerobio de la glucosa– [111,112].

Con el desarrollo de la RMf en la década de los noventa, cuya señal se basa en las propiedades paramagnéticas de la hemoglobina cuando esta molécula pierde su oxígeno y se transforma en deoxihemoglobina –el llamado efecto BOLD (del inglés *blood oxygen dependent level*)–, se confirmaron los hallazgos obtenidos con la TEP por el grupo de Raichle: que la activación funcional de un área cortical concreta, como la visual primaria, generaba un incremento de FS regional y un incremento desproporcionado de la concentración de oxihemoglobina. Este incremento se evidenciaba paradójico, ya que el resultado esperado habría sido un incremento de deoxihemoglobina, por aumento del metabolismo aerobio y, consecuentemente, del consumo de oxígeno, en el área cortical activada funcionalmente [113]. El efecto BOLD positivo podría explicarse por la existencia de un consumo metabólico de glucosa predominantemente anaerobio durante la activación funcional, como asumen Magistretti y Raichle; sin embargo, también podría deberse a un hiperflujo de sangre al tejido activado, que enmascararía el consumo neuronal de oxígeno al producirse un mayor acúmulo o exceso del mismo localmente.

La polémica se ha exacerbado todavía más en los últimos años al demostrarse *in vivo* un incremento del consumo de oxígeno durante la estimulación mantenida del córtex somatosensorial de la rata, mediante la técnica de la espectroscopia de RM de carbono 13 ( $^{13}\text{C}$  ERM) [114]. Esta es una técnica de seguimiento del metabolismo de la glucosa, capaz de detectar los metabolitos marcados que se derivan del ciclo de Krebs –y, por tanto, que se han obtenido con consumo aeróbico de oxígeno–. Asimismo, con la utilización de un sistema muy sensible de visualización directa de los microvasos corticales, que permite analizar y comparar de forma computarizada el espectro de luz reflejado por dichos vasos en circunstancias de no activación frente a activación funcional, el grupo de investigación de Amiram Grinvald ha mostrado un aumento de la deoxihemoglobina en el córtex visual del gato entre 200 y 400 ms después de estimular la retina del animal, seguido a los tres segundos de un gran incremento de oxihemoglobina asociado al hiperflujo sanguíneo regional [115]. Esto indica que el incremento del metabolismo aerobio sería muy precoz tras la estimulación del tejido y estaría enmascarado por el enorme incremento de FS regional, que abarca un área tisular más extensa que aquella en la que inicialmente se detectó un aumento de consumo de oxígeno. La IRMf no observaría este efecto de consumo de oxígeno tan precoz, al obtener sus imágenes durante períodos temporales de varios segundos. Mejoras muy recientes en la sensibilidad temporal de la señal de RMf conseguidas por el grupo de Ugurbil en Minneapolis (EE.UU.), han demostrado el efecto precoz BOLD negativo correspondiente a un aumento local de desoxihemoglobina de-



**Figura 13.** Transmisión de información entre neurona y glía mediada por volumen: modelo de Laming [120]. La transmisión de información mediada por volumen es aquella realizada mediante la difusión de moléculas por el medio extracelular. Las células gliales pueden ser capaces de detectar la actividad de un circuito neuronal a partir de los cambios de concentración de iones (como el  $K^+$ ) y neurotransmisores (como el Glu) liberados al medio extracelular que rodea a dicho circuito (A1-A2-A3), durante la transmisión de potenciales de acción. Mediante la difusión de  $K^+$  a otras células de glía adyacentes, a través de uniones GAP, y la posterior liberación del  $K^+$  y el Glu recaptados al espacio extracelular que envuelve a otro circuito paralelo (B1-B2-B3), las células gliales pueden ejercer efectos moduladores excitatorios o inhibitorios sobre los circuitos, utilizando como canal de información el espacio extracelular. Por ejemplo, un incremento en la concentración de  $K^+$  en el espacio extracelular que rodea a un circuito alterará el potencial de membrana en reposo de sus neuronas, e influirá sobre su umbral de disparo de un potencial de acción.



**Figura 14.** Esquema de las relaciones entre astrocitos y circuitos neuronales. La función de un circuito neuronal puede afectar a otro muy distante mediante la transmisión de información de unas células gliales a otras, mediante la difusión intracelular de moléculas mediada por uniones *gap*.

bida al consumo aeróbico de oxígeno en el área cerebral activada funcionalmente [116,117].

De cualquier modo, en el área cortical activada se produce comparativamente un mayor incremento del consumo de glucosa que de oxígeno, y la hipótesis de Magistretti podría explicar parte de los hallazgos si existieran tres fases metabólicas sucesivas en un área concreta del córtex tras su activación:

1. Una fase muy inicial de incremento de consumo neuronal de oxígeno, de milisegundos de duración.
2. Otra fase a los 2-3 s de incremento del FS local y aumento del consumo glial anaerobio de glucosa.

3. Una última fase de reacoplamiento en la que las neuronas consumirían aeróbicamente el lactato generado y cedido por los astrocitos [10,96].

Dependería de la sensibilidad espaciotemporal de cada técnica de exploración del acoplamiento MF el poder obtener un resultado a favor del metabolismo aerobio o anaerobio del área cerebral activada. Pero las evidencias a favor del papel esencial desempeñado por los astrocitos en dicho acoplamiento, que se basaría en su capacidad como sensores de los cambios del espacio extracelular que se producen durante el proceso de la neurotransmisión, son indiscutibles.

### RESUMEN Y CONCLUSIONES: LA BARRERA HEMATOENCEFÁLICA PUEDE PERMITIR LA DIFERENCIACIÓN METABÓLICO-FUNCIONAL DE CIRCUITOS EN EL SNC

Después de haber expuesto inicialmente las bases estructurales y funcionales de la BHE, posteriormente el papel funcional desempeñado por los astrocitos en la formación de la BHE y en el control de la neurotransmisión sináptica, y, por último, las nuevas teorías de acoplamiento MF del córtex cerebral, es interesante responder a las siguientes cuestiones: ¿conocemos la respuesta a la pregunta inicial de cuál es la necesidad de la BHE en el cerebro?, ¿qué tipo de actividad fisiológica del SNC requiere ineludiblemente la existencia de una BHE? Sobre la base de todos los datos aportados hasta el momento, podemos resumir con una sola frase la necesidad de BHE en el SNC: la BHE se necesita para mantener un medio extracelular estable en el SNC.

¿Por qué es necesario mantener estable la composición del medio extracelular? Para poder detectar indirectamente la actividad sináptica de cada circuito neuronal, en función de los cambios de concentración de iones y de NT que generará dicha actividad –y que serán muy pequeños– en cada espacio extracelular perineuronal. Cada circuito se encuentra ‘envuelto’ por su propio espacio extracelular independiente, gracias al sellado que proporcionan los pies perisinápticos de los astrocitos. De este modo, el cambio de concentración de los iones y los NT que causa la despolarización neuronal y la transmisión sináptica puede confinarse únicamente al espacio extracelular del circuito activo; pero, para que las células de glía puedan apreciar estos cambios y se produzca un acoplamiento metabólico y de FS local que se ajuste temporalmente al momento de activación del circuito, se requiere:

1. Que no haya interferencias debidas a un intercambio de moléculas e iones entre la sangre y el espacio extracelular.
2. Un aislamiento del espacio extracelular con respecto a la sangre, ya que ésta experimenta cambios continuos de su composición.

Si no existiese la BHE, los cambios de composición del medio sanguíneo se equilibrarían en cada momento con los del medio extracelular cerebral, y enmascararían los cambios de concentración iónica generados por la actividad neuronal en dicho medio, así como el acúmulo transitorio de NT asociado a los potenciales de acción.

Si el medio extracelular del SNC se aísla de la sangre mediante la interposición de una barrera, las células gliales –los astrocitos de la sustancia gris– son capaces de detectar la actividad neuronal mediante:

1. La captación inmediata del aumento de  $K^+$  extracelular liberado por las neuronas durante la generación del potencial de acción (Fig. 8).
2. La captación del exceso de NT (principalmente Glu y GABA) liberados en la hendidura sináptica durante la neurotransmisión y no unidos a receptores postsinápticos (Fig. 11).

Los astrocitos corticales realizarían, por tanto, la homeostasis extracelular del  $K^+$ , el Glu y el GABA, y retornarían los niveles extracelulares de estas moléculas a la situación inicial, de una forma, a la vez, muy rápida y exquisitamente localizada [59, 60, 69, 118]. Mediante sus pies pericapilares, provistos de canales de potasio, eliminarían el exceso de  $K^+$  a la luz capilar y, mediante sus enzimas, transformarían los NT en moléculas inactivas que devolverían a las neuronas para reducir su gasto energético. Ambas funciones se pueden realizar de forma específica de circuito si el compartimento de espacio extracelular que rodea a un circuito concreto se separa del que rodea a otros circuitos, y siempre que el espacio IV esté sellado mediante la BHE. Si no fuera así, se producirían continuamente fluctuaciones aleatorias de la composición del medio extracelular causadas por variaciones de la composición de la sangre, tal y como sucede en otros órganos sin barrera endotelial.

La existencia de un patrón funcional heterogéneo y cambiante en el cerebro, con una múltiple y complejísima activación y desactivación de circuitos en paralelo, asociados a funciones independientes, requiere la existencia de una BHE. Las células gliales, que como hemos visto son los sensores de dicha actividad, han inducido durante la evolución la propiedad de BHE en los vasos, para poder consolidar unidades MF con neuronas y con circuitos neuronales específicos. El córtex cerebral se organiza estructural y funcionalmente en columnas, con un patrón repetitivo de hileras verticales de neuronas, en el que las células de una misma columna cooperan para la realización de una misma función [67].

Este patrón funcional modular basado en columnas se ha estudiado extensivamente en el córtex visual primario (V1), donde cada columna de neuronas se activa al estimularse por un borde de luz/sombra con una orientación específica. Así, hay columnas adyacentes de neuronas y cada una responde a una orientación del borde luz/sombra diferente en unos 5 grados a la de la columna precedente [2]. Dentro de esta organización, si una columna neuronal se activa por un estímulo de borde de luz/sombra con una determinada orientación, interesa que las columnas adyacentes, que responden a bordes de orientación

similares al de la columna activada –tan sólo discrepantes en 5 grados de orientación–, se inhiban. De este modo, puede mejorarse la relación señal/ruido de la actividad de columnas adyacentes, que responden frente a estímulos de características muy similares, y resaltarse la actividad de aquella columna que mejor responde a un estímulo selectivo.

Este proceso de inhibición de circuitos adyacentes a uno activado es fundamental para permitir la transmisión de información en paralelo dentro del SNC, e incrementar exponencialmente su capacidad de procesamiento, y en el mismo participan las células gliales, gracias a la existencia de la BHE, que les da la posibilidad de vigilar la actividad de cada circuito y acoplar un flujo y metabolismo adecuado espaciotemporalmente a dicha actividad.

La investigación de la función de las células gliales realizada en la última década ha permitido definir un nuevo mecanismo de comunicación intercelular en el tejido nervioso: la transmisión de información mediada por volumen (*volume transmission*) [94, 119]. Este tipo de comunicación intercelular se llevaría a cabo por medios no sinápticos, mediante la liberación y difusión de sustancias en el espacio extracelular, o por cambios fisicoquímicos del medio extracelular que influyan en la excitabilidad celular, tal y como sucede con las variaciones de pH [119]. Cambios en la concentración local de NT, de  $K^+$  o de  $H^+$  extracelular pueden ser un modo eficaz de transmitir información acerca del estado de activación de una columna neuronal (Fig. 13). Las células de glía pueden detectar inmediatamente dicha información e influir en la función de las columnas neuronales adyacentes, bien al liberar  $K^+$  o de  $H^+$  de los pies perisinápticos que las envuelven, o bien transferir estas iones a otras células de glía a través de uniones *gap* –un tipo de canales intermembrana que interconecta los citoplasmas de células de glía adyacentes–, para que estas células modulen secundariamente la función de otras columnas de neuronas distantes [71] (Fig. 14). Esta hipótesis de control de la función neuronal ejercida por las células de glía, a través de cambios del medio extracelular y dentro de un patrón de función columnar, es la defendida por autores como Ramson y Laming [119, 120]. Gracias a la existencia de la BHE, un órgano como el cerebro puede desarrollar miríadas de funciones en paralelo y analizar y dar respuesta casi instantánea a la inmensa cantidad de información procedente del universo externo y cambiante segundo a segundo. Gracias a la existencia de la BHE, el cerebro puede adquirir conciencia del universo y del propio individuo en el que se desarrolla.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Goldstein GW, Betz AL. The blood-brain barrier. *Sci Am* 1986; 255: 74-83.
2. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. Principles of neural science. 4 ed. New York: McGraw-Hill; 2000. p. 523-47.
3. Pardridge WM. The blood-brain barrier. Permeability, substrate transport and drug and gene targeting. In Edvinsson L, Krause DN, eds. Cerebral blood flow and metabolism. 2 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 119-39.
4. Wolburg H, Risau W. Formation of the blood-brain barrier. In Kettenmann H, Ransom BR, eds. Neuroglia. New York: Oxford University Press; 1995. p. 763-76.
5. Cordon-Cardo C, O'Brien JP, Casals D, Rittman-Grauer L, Biedler JL, Melaned MR, et al. Multidrug-resistance gene P-glycoprotein is expressed by endothelial cells at blood-brain barrier sites. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989; 86: 695-8.
6. Tuomanen E. Superación de la barrera hematoencefálica. In: Libros de Investigación y Ciencia. *Mente y Cerebro*. Barcelona: Prensa Científica; 1993. p. 134-9.
7. Kimelberg HK, Ramson BR. Physiological and pathological aspects of astrocytic swelling. In Fedoroff S, Vernadakis A, eds. *Astrocytes*. Orlando, FL: Academic Press; 1986.
8. Kimelberg HK. Current concepts of brain edema. *J Neurosurg* 1995; 83: 1051-9.
9. Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. Membrana Neuronal en Reposo. In Bear MF, Connors BW, Paradiso MA, eds. *Neurociencia, explorando el cerebro*. Barcelona: Masson-Williams & Wilkins; 1998. p. 46-66.
10. Raichle ME, Edvinsson L. Functional brain imaging. In Edvinsson L, Krause DN, eds. *Cerebral blood flow and metabolism*. 2 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 413-9.
11. Roy CS, Sherrington CS. On the regulation of the blood-supply of the brain. *J Physiol (London)* 1890; 11: 85-108.

12. Wahl M, Schilling L. Regulation of cerebral blood flow –a brief review. *Acta Neurochir* 1993; 59: 3-10.
13. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. Ventricular organization of cerebrospinal fluid: blood-brain barrier, brain edema and hydrocephalus. In Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, eds. *Principles of neural science*. 4 ed. New York: McGraw-Hill; 2000. p. 1238-301.
14. Goldman E. Die äussere und innere Sekretion des gesunden und kranken Organismus im Lichte der 'vitalen Färbung'. *Beitr Klin Chir* 1909; 64: 192-265.
15. Lewandowsky M. Zur Lehre der Cerebrospinalflüssigkeit. *Z Klin Med* 1900; 40: 480-94.
16. Cserr HF, Bundgaard M. Blood-brain interfaces in vertebrates: a comparative approach. *Am J Physiol* 1984; 246: 277-88.
17. Lane NJ. Morphology of glial blood-brain barriers. *Ann NY Acad Sci* 1991; 633: 348-62.
18. Lane NJ. Invertebrate neuroglia-junctional structure and development. *J Exp Biol* 1981; 95: 7-33.
19. Brightman MW, Reese TS. Junctions between intimately apposed cell membranes in the vertebrate brain. *J Cell Biol* 1969; 40: 648-77.
20. Reese TS, Karnovsky MJ. Fine structural localization of a blood-brain barrier to exogenous peroxidase. *J Cell Biol* 1967; 34: 207-17.
21. Edvinsson L, Krause DN. The Blood vessel wall. In Edvinsson L, Krause DN, eds. *Cerebral blood flow and metabolism*. 2 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 30-42.
22. Lane NJ, Reese TJ, Kacher B. Structural domains of the tight junctional intramembrane fibrils. *Tissue Cell* 1992; 24: 291-300.
23. Maynard EA, Schultz RL, Pease DC. Electron microscopy of the vascular bed of rat cerebral cortex. *Am J Anat* 1957; 100: 409-22.
24. Dermietzel R, Krause D. Molecular anatomy of the blood-brain barrier as defined by immunocytochemistry. *Int Rev Cytol* 1991; 127: 57-109.
25. Mandel LJ, Bacallao R, Zampighi G. Uncoupling of the molecular 'fence' and paracellular 'gate' functions in epithelial tight junctions. *Nature* 1993; 361: 552-5.
26. Nagy Z, Peters H, Hüttner I. Fracture faces of cell junctions in cerebral endothelium during normal and hyperosmotic conditions. *Lab Invest* 1984; 50: 313-22.
27. Bearer EL, Orci L. Endothelial fenestral diaphragms: a quick-freeze, deep-etch study. *J Cell Biol* 1985; 100: 418-28.
28. Stewart PA, Coomber BL. Astrocytes and the blood-brain barrier. In Fedoroff S, Vernadakis A, eds. *Astrocytes*. Vol. I. Development, morphology and regional specialization of astrocytes. Orlando, FL: Academic Press; 1986.
29. Villegas JC, Broadwell RD. Transcytosis of protein through the mammalian cerebral epithelium and endothelium. II. Adsorptive transcytosis of WGA-HRP and the blood-brain and brain-blood barriers. *J Neurocytol* 1993; 22: 67-80.
30. Oldendorf WH, Cornford ME, Brown WJ. The large apparent metabolic work capacity of the blood-brain barrier. *Trans Am Neurol Assoc* 1976; 101: 157-60.
31. Virchow R. *Cellularpathologie*. Berlin: Hirschwald; 1859.
32. Golgi C. *Sulla fine anatomia degli organi centrali del sistema nervoso*. Milano: Hoepli; 1886.
33. Andiezen WL. On a system of fiber-like cells surrounding the blood vessels of the brain of man and mammals and its physiological significance. *Internationale Monatsschrift für Anatomie und Physiologie* 1893; 10: 532-40.
34. Ramón y Cajal S. Neuroglia. In Pasik P, Pasik T, eds. *Texture of the nervous system of man and the vertebrates*. Vol. I. New York: Springer-Verlag; 1999. p. 205-23.
35. De Robertis E, Gerschenfeld HM. Submicroscopic morphology and function of glial cells. *Int Rev Neurobiol* 1961; 3: 1-65.
36. Stewart PA, Wiley MJ. Developing nervous tissue induces formation of blood-brain barrier characteristics in invading endothelial cells: a study using quail-chick transplantation chimeras. *Dev Biol* 1981; 84: 183-92.
37. Coomber BL, Stewart PA. Morphometric analysis of CNS microvascular endothelium. *Microvasc Res* 1985; 30: 99-115.
38. Arthur FE, Shivers RR, Bowman PD. Astrocyte-mediated induction of tight-junctions in brain capillary endothelium: an efficient in vitro model. *Dev Brain Res* 1987; 36: 155-9.
39. Neuhaus J, Risau W, Wolburg H. Induction of blood-brain barrier characteristics in bovine brain endothelial cells by rat astroglial cells in transfilter culture. *Ann NY Acad Sci* 1991; 633: 578-80.
40. Tao-Cheng JH, Nagy Z, Brightman MW. Tight junctions of brain endothelium in vitro are enhanced by astroglia. *J Neurosci* 1987; 7: 3293-9.
41. Tao-Cheng JH, Brightman MW. Development of membrane interactions between brain endothelial cells and astrocytes in vitro. *Int J Dev Neurosci* 1988; 6: 25-38.
42. Maxwell K, Berliner JA, Cancilla PA. Induction of gamma-glutamyl transpeptidase in cultured cerebral endothelial cells by a product released by astrocytes. *Brain Res* 1987; 410: 309-14.
43. Maxwell K, Berliner JA, Cancilla PA. Stimulation of glucose analogue uptake by cerebral microvessel endothelial cells by a product released by astrocytes. *J Neuropathol Exp Neurol* 1989; 48: 69-80.
44. Jancic RC, Raff MC. Astrocytes induce blood-brain barrier properties in endothelial cells. *Nature* 1987; 325: 253-7.
45. Risau W, Hallmann R, Albrecht U, Henkefahle S. Brain induces the expression of an early cell surface marker for blood-brain barrier-specific endothelium. *EMBO J* 1986; 5: 3179-84.
46. Tontsch U, Bauer HC. Glial cells and neurons induce blood brain barrier related enzymes in cultured cerebral endothelial cells. *Brain Res* 1991; 539: 247-53.
47. Wolff JR. The development of intracerebral blood vessels interacts with astrocyte development and neuron positioning in the rat neocortex. In Wolff JR, Sievers J, Berry M, eds. *Mesenchymal-epithelial interactions in neural development*. NATO ASI series. Vol. 45. Berlin: Springer-Verlag; 1987; p. 399-412.
48. Wolburg H, Neuhaus J, Kniesel U, Kraub B, Schmid EM, Ocalan M, et al. Modulation of tight junction structure in blood-brain barrier endothelial cells: Effects of tissue culture, second messengers and cocultured astrocytes. *J Cell Sci* 1994; 107: 1347-57.
49. Pardridge WM. Brain metabolism: a perspective from the blood brain barrier. *Physiol Rev* 1983; 63: 1481-535.
50. Landis DM, Reese TS. Membrane structure in mammalian astrocytes: a review of freeze-fracture studies on adult, developing, reactive and cultured astrocytes. *J Exp Biol* 1981; 95: 35-48.
51. Landis DM, Reese TS. Substructure in the assemblies of intramembrane particles in astrocytic membranes. *J Neurocytol* 1989; 18: 819-31.
52. Newman EA. High potassium conductance in astrocyte endfeet. *Science* 1986; 237: 896-8.
53. Pentreath VM, Kai-Kai MA. Significance of the potassium signal from neurones to glial cells. *Nature* 1982; 295: 59-61.
54. Perry VH, Lund RH. Evidence that the lamina cribrosa prevents intraretinal myelination of retinal ganglion cell axons. *J Neurocytol* 1990; 19: 265-72.
55. Wolburg H, Willbold E, Layer PG. Müller glia endfeet, a basal lamina and the polarity of retinal layers form properly in vitro only in the presence of marginal pigmented epithelium. *Cell Tissue Res* 1991; 264: 437-51.
56. Bolz S, Wolburg H. First appearance of orthogonal arrays of particles in Müller cell membranes depends on retina maturation. *Dev Neurosci* 1992; 14: 203-9.
57. Anders JJ, Brightman MW. Assemblies of particles in the cell membranes of developing, mature and reactive astrocytes. *J Neurocytol* 1979; 8: 777-95.
58. Mollgard K, Saunders NR. The development of the human blood-brain and blood-CSF barriers. *Neuropathol Appl Neurol* 1986; 12: 337-58.
59. Kuffler SW. Physiology of neuroglial cells. In Kuffler SW, Nicholls JG, Martin AR, eds. *From neuron to brain: a cellular approach to the function of the nervous system*. Sunderland, Mass: Sinauer Associates Publishers; 1984. p. 323-60.
60. Kuffler SW, Potter DD. Glia in the leech central nervous system: physiological properties and neuron-glia relationship. *J Neurophysiol* 1964; 27: 290-320.
61. Kuffler SW, Nicholls JG, Orkand RK. Physiological properties of glial cells in the central nervous system of amphibia. *J Neurophysiol* 1966; 29: 768-87.
62. Barres BA. New roles for glia. *J Neurosci* 1991; 11: 3685-94.
63. Kimelberg HK, Norenberg MD. Astrocytes. In: *Libros de Investigación y Ciencia. Función cerebral*. Barcelona: Prensa Científica; 1991. p. 18-27.
64. Nicholls JG, Martin AR, Wallace BG, Fuchs PA. Properties and functions of neuroglial cells. In Nicholls JG, Martin AR, Wallace BG, Fuchs PA, eds. *From neuron to brain*. 4 ed. Sunderland, Mass: Sinauer Associates Publishers; 2001. p. 133-54.
65. Ransom BR, Goldring S. Slow depolarization in cells presumed to be glia in cerebral cortex of cat. *J Neurophysiol* 1973; 36: 869-78.
66. Ransom BR, Sontheimer H. The neurophysiology of glial cells. *J Clin Neurophysiol* 1992; 9: 224-51.
67. Mouncastle VB. An organizing principle for cerebral function: the unit module and the distributed system. In Edelman GM, Mouncastle VB, eds. *The mindful brain*. Cambridge MA: MIT Press; 1978. p. 7-50.
68. Coles JA. Glial cell regulation of extracellular potassium. In Kettenmann H, Ransom BR, eds. *Neuroglia*. New York: Oxford University Press; 1995. p. 793-804.
69. Walz W. Role of astrocytes in the clearance of excess extracellular potassium. *Neurochem Int* 2000; 36: 291-300.
70. Pascual JM, González-Llanos F, Cruz F, Carceller F, Cerdán S, Roda

- JM. Avances en el concepto de barrera hematoencefálica y fisiopatología del edema cerebral. VI Simposio de Monitorización de la Presión Intracraneal y de la Hemodinámica Cerebral, PIC 99. Barcelona: Hospital Valle de Hebrón; 1999 [abstract].
71. Pascual JM, Carceller F, Roda JM, Cerdán S. Glutamate, glutamine and GABA as substrates for the neuronal and glial compartments alter focal cerebral ischemia in rats. *Stroke* 1998; 29: 1048-57.
  72. Pascual JM, González-Llanos F, Cerdán S, Carceller F, Roda JM. Fisiopatología de las células gliales en la isquemia cerebral. *Neurocirugía* 2000; 11: 247-59.
  73. Paulson OB, Newman EA. Does the release of potassium from astrocyte endfeet regulate cerebral blood flow? *Science* 1987; 237: 896-8.
  74. Popp R, Hoyer J, Meyer J, Galla HJ, Gögelein H. Stretch-activated nonselective cation channels in the antiluminal membrane of porcine cerebral capillaries. *J Physiol* 1992; 454: 435-49.
  75. Connors BW, Ransom BR, Kunis DM, Gutnick MJ. Activity-dependent K<sup>+</sup> accumulation in the developing rat optic nerve. *Science* 1982; 216: 1341-3.
  76. Risau W, Wolburg H. Development of the blood-brain barrier. *Trends Neurosci* 1990; 13: 174-8.
  77. Erecinska M, Silver IA. Metabolism and role of glutamate in mammalian brain. *Prog Neurobiol* 1990; 35: 245-96.
  78. Magistretti P. Brain energy metabolism. In Zigmond MJ, Bloom FE, Landis SC, Roberts JL, Squire LR, eds. *Fundamental neuroscience*. San Diego: Academic Press; 1999. p. 389-413.
  79. Nicholls DG, Attwell D. The release and uptake of excitatory amino acids. *Trends Neurosci* 1990; 11: 462-8.
  80. Barbour B, Brew H, Attwell D. Electrogenic glutamate uptake in glial cells is activated by intracellular potassium. *Nature* 1988; 335: 433-8.
  81. Martin DL. Synthesis and release of neuroactive substances by glial cells. *Glia* 1992; 5: 81-94.
  82. Shousboe A, Westergaard N, Hertz L. Neuronal-astrocytic interactions in glutamate metabolism. *Biochem Soc Trans* 1993; 21: 49-53.
  83. Yudkoff M, Nissim I, Hertz L, Pleasure D, Erecinska M. Nitrogen metabolism: neuronal-astroglial relationships. *Prog Brain Res* 1992; 94: 213-24.
  84. Shousboe A, Westergaard N, Sonnewald U, Petersen SB, Yu ACH, Hertz L. Regulatory role of astrocytes for neuronal biosynthesis and homeostasis of glutamate and GABA. *Prog Brain Res* 1992; 94: 199-211.
  85. Benjamin AM, Quastel JH. Fate of L-glutamate in the brain. *J Neurochem* 1974; 23: 457-64.
  86. Berl S, Lajtha A, Waelsch H. Amino acid and protein metabolism-VI: Cerebral compartments of glutamic acid metabolism. *J Neurochem* 1961; 7: 186-97.
  87. Martínez-Hernández A, Bel KP, Noremborg MD. Glutamine synthetase: glial localization in brain. *Science* 1977; 195: 1356-8.
  88. Noremborg MD, Martínez-Hernández A. Fine structural localization of glutamine synthetase in astrocytes of rat brain. *Brain Res* 1979; 69: 303-10.
  89. Storm-Mathisen J, Danbolt NC, Torp R, Zhang N, Aas JE, Kanner BI, et al. Ultrastructural immunocytochemical observations on the location, metabolism and transport of glutamate in normal and ischemic brain tissue. *Prog Brain Res* 1992; 94: 225-41.
  90. Shank RP, Aprison MH. Present status and significance of the glutamine cycle in neural tissues. *Life Sci* 1981; 28: 837-42.
  91. Benveniste H, Drejer J, Shousboe A, Diemer N. Elevation of extracellular concentrations of glutamate and aspartate in rat hippocampus during transient cerebral ischemia monitored by intracerebral microdialysis. *J Neurochem* 1984; 43: 1369-74.
  92. Rosenberg PA, Aizenman E. Hundred fold increase in neuronal vulnerability to glutamate toxicity in astrocyte poor cultures of rat cerebral cortex. *Neurosci Lett* 1989; 103: 162-8.
  93. Magistretti PJ, Pellerin L, Rothman DL, Shulman RG. Energy on demand. *Science* 1999; 283: 496-7.
  94. Magistretti PJ, Pellerin L. The astrocyte-mediated coupling between synaptic activity and energy metabolism operates through volume transmission. *Prog Brain Res* 2000; 125: 229-40.
  95. Magistretti PJ. Cellular bases of functional brain imaging: insights from neuron-glia metabolic coupling. *Brain Res* 2000; 886: 108-12.
  96. Magistretti PJ, Pellerin L, Bovento G. Neurotransmitters. Metabolic and vascular effects. In Edvinsson L, Krause DN, eds. *Cerebral blood flow and metabolism*. 2 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 162-71.
  97. Sokoloff L. The brain as a chemical machine. *Prog Brain Res* 1992; 94: 19-33.
  98. Sokoloff L. Relation between physiological function and energy metabolism in the central nervous system. *J Neurochem* 1977; 29: 13-26.
  99. Sokoloff L, Reivich M, Kennedy C. The [<sup>14</sup>C] deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: theory, procedure and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. *J Neurochem* 1977; 28: 897-916.
  100. Kadekaro M, Crane AM, Sokoloff L. Differential effects of electrical stimulation of sciatic nerve on metabolic activity in spinal cord and dorsal root ganglion in the rat. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985; 82: 6010-3.
  101. Coles JA, Tsacopoulos M. Ionic and possible metabolic interactions between sensory neurons and glial cells in the retina of the honeybee drone. *J Exp Biol* 1981; 95: 75-92.
  102. Tsacopoulos M, Magistretti JP. Metabolic coupling between glia and neurons. *J Neurosci* 1996; 16: 877-85.
  103. Pellerin L, Magistretti PJ. Glutamate uptake into astrocytes stimulates aerobic glycolysis: a mechanism coupling neuronal activity to glucose utilization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91: 10625-9.
  104. Morgello S, Uson RR, Schwartz EJ, Haber RS. The human blood-brain barrier glucose transporter (GLUT1) is a glucose transporter of gray matter astrocytes. *Glia* 1995; 14: 43-54.
  105. Fellows LK, Boutelle MG, Fillenz M. Physiological stimulation increases nonoxidative glucose metabolism in the brain of the freely moving rat. *J Neurochem* 1993; 60: 1258-63.
  106. Takahashi S, Driscoll BF, Law MJ, Sokoloff L. Role of sodium and potassium ions in regulation of glucose metabolism in cultured astroglia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 4616-20.
  107. Pellerin L, Magistretti PJ. Glutamate uptake stimulates Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase activity in astrocytes via activation of a distinct subunit highly sensitive to ouabain. *J Neurochem* 1997; 69: 2132-7.
  108. Schurr A, West CA, Rigor BM. Lactate-supported synaptic function in the rat hippocampal slice preparation. *Science* 1988; 240: 1326-8.
  109. Fox PT, Raichle ME. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986; 83: 1140-4.
  110. Fox PT, Raichle ME, Mintun MA, Dence C. Nonoxidative glucose consumption during focal physiological neural activity. *Science* 1988; 241: 462-4.
  111. Prichard JW, Rothman DL, Novotny E, Petroff O, Kuwabara T, Avison M, et al. Lactate rise detected by <sup>1</sup>H NMR in human visual cortex during physiologic stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88: 5829-31.
  112. Sappey-Marinié D, Calabrese G, Fein G, Hugg JW, Biggins C, Weiner MW. Effect of photic stimulation on human visual cortex lactate phosphates using <sup>1</sup>H and <sup>31</sup>P Magnetic resonance spectroscopy. *J Cereb Blood Flow Metab* 1992; 12: 584-92.
  113. Ogawa S, Tank DW, Menon R, Ellermann JM, Kim SG, Merkle H, et al. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping using MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89: 5951-5.
  114. Hyder F, Chase JR, Behar KL, Mason GF, Siddeek M, Rothman DL, et al. Increased tricarboxylic acid cycle flux in rat brain during forepaw stimulation detected with <sup>1</sup>H [<sup>13</sup>C]NMR. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 7612-7.
  115. Malonek D, Grinvald A. Interactions between electrical activity and cortical microcirculation revealed by imaging spectroscopy: implications for functional brain mapping. *Science* 1996; 272: 551-4.
  116. Hu X, Le TH, Ugurbil K. Evaluation of the early response in fMRI in individual subjects using short stimulus duration. *Magn Reson Med* 1997; 37: 877-84.
  117. Kim SG, Ugurbil K. Comparison of blood oxygenation and cerebral blood flow effects in fMRI: estimation of relative oxygen consumption change. *Magn Reson Med* 1997; 38: 59-65.
  118. Newman EA. Glial cell regulation of extracellular potassium. In Kettenmann H, Ransom BR, eds. *Neuroglia*. New York: Oxford University Press; 1995. p. 717-31.
  119. Ransom BR. Glial modulation of neural excitability mediated by extracellular pH: a hypothesis revisited. *Prog Brain Res* 2000; 125: 217-28.
  120. Laming PR. Potassium signalling in the brain: its role in behaviour. *Neurochem Int* 2000; 36: 271-290.



**LA BARRERA HEMATOENCEFÁLICA:  
DESARROLLO DE UNA ESTRUCTURA QUE  
PERMITE LA HETEROGENEIDAD FUNCIONAL  
DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL**

**Resumen.** Objetivo. Analizar las razones funcionales que justifican la existencia de la barrera hematoencefálica (BHE), con énfasis en su papel crucial como soporte de la unidad funcional neurona-glia. Desarrollo. Se revisan en detalle y de manera integrada las aportaciones de diversas áreas de investigación en fisiología y metabolismo del sistema nervioso central que permiten comprender la necesidad funcional de la existencia de la BHE. En especial, se describen las bases fisiológicas del acoplamiento metabólico-funcional en el tejido nervioso y las interacciones metabólicas entre las neuronas y las células gliales, dos propiedades derivadas directamente de la presencia de la BHE. Se presenta la barrera como un importante determinante de la activación heterogénea del tejido cerebral, detectable mediante tecnologías de neuroimagen funcional, como la tomografía de emisión de positrones y la imagen de resonancia magnética funcional. Conclusiones. La función principal de la BHE es mantener una composición estable del medio extracelular en el tejido nervioso. Esto permite que los cambios de composición iónica y de concentración de neurotransmisores del medio extracelular sean el reflejo indirecto de la generación de potenciales de acción y del estado de neurotransmisión de los circuitos neuronales. Las células gliales inducen el desarrollo de la barrera y son los principales sensores de la función neuronal, debido a su capacidad de recaptación del exceso extracelular de potasio y de neurotransmisores. La homeostasis glial del medio extracelular es específica de circuito, limita el acoplamiento metabólico-funcional a regiones discretas del cerebro y genera el patrón de actividad heterogénea en los diversos módulos del tejido nervioso. [REV NEUROL 2004; 38: 565-81]

**Palabras clave.** Barrera hematoencefálica. Ciclo glutamato-glutamina-GABA. Interacción neurona-glia. Metabolismo cerebral. Neuroimagen funcional.

**A BARREIRA HEMATOENCEFÁLICA:  
DESENVOLVIMENTO DE UMA ESTRUTURA  
QUE PERMITE A HETEROGENEIDADE FUNCIONAL  
DO SISTEMA NERVIOSO CENTRAL**

**Resumo.** Objetivo. Analisar as razões funcionais que justificam a existência da barreira hematoencefálica (BHE), dando ênfase ao seu papel crucial como suporte da unidade funcional neurônio-gliial. Desenvolvimento. Revêem-se, em pormenor e de uma forma integrada, os contributos de diversas áreas de investigação na fisiologia e no metabolismo do sistema nervoso central que permitem compreender a necessidade funcional da existência da BHE. Em particular, descrevem-se as bases fisiológicas da associação metabólico-funcional no tecido nervoso e as interações metabólicas entre neurónios e células da glia, duas propriedades derivadas directamente da presença da BHE. Deste modo, apresenta-se a barreira como uma determinante importante da activação heterogénea do tecido cerebral detectável através de tecnologias de neuroimagem funcional, como a tomografia de emissão de positrões e a imagem de ressonância magnética funcional. Conclusões. A função principal da BHE é manter uma composição estável do meio extracelular no tecido nervoso. Isto permite que as alterações da composição iónica e da concentração de neurotransmisores do meio extra-celular sejam o reflexo indirecto da geração de potenciais de acção e do estado de neurotransmissão dos circuitos neuronais. As células da glia induzem o desenvolvimento da barreira e são os principais sensores da função neuronal, devido à sua capacidade de recaptação do excesso de potássio extra-celular e de neurotransmisores. A homeostase glial do meio extra-celular é específica do circuito, limita a associação metabólico-funcional a regiões discretas do cérebro e gera um padrão de actividade heterogénea nos diversos módulos do tecido nervoso. [REV NEUROL 2004; 38: 565-81]

**Palavras chave.** Barreira hematoencefálica. Ciclo glutamato-glutamina-GABA. Interacção neurónio-gliial. Metabolismo cerebral. Neuroimagem funcional.