

Toxikologische Bedeutung der Blut-Hirn-Schranke

Ursula Gundert-Remy, Ralf Stahlmann

Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Charité -
Universitätsmedizin Berlin

Die Bedeutung der Bluthirnschranke wird in zunehmendem Maße im Zusammenhang mit neurotoxischen Wirkungen erkannt. Die Vorgänge, durch welche der Übergang von Fremdstoffen vom Blut in bestimmte Gebiete des Gehirns - und auch der Austausch vom Gehirn in das Blut – reguliert wird, sind für toxikologische Bewertungen ebenso wichtig, wie bei pharmakologischen Fragestellungen.¹

Tight junctions und Transporter

Das Zentralnervensystem wird vor dem unkontrollierten Eindringen von Fremdstoffen durch einen besonderen anatomischen Aufbau, *tight junctions* in den Endothelzellen kapillärer Gefäße und spezielle Astrozyten, geschützt. Für die Aufnahme essentiell notwendiger Stoffe stehen spezifische Transporter zur Verfügung. Während früher angenommen wurde, dass nur lipophile Fremdstoffe ins ZNS eindringen könnten, ist heute bekannt, dass neben den physiko-chemischen Eigenschaften einer Substanz die Aktivitäten von Transportproteinen häufig die limitierenden Faktoren bei der Regulierung der Fremdstoffaufnahme ins ZNS sind. Zu diesen Effluxsystemen gehören Transporter für Anionen (OATP1A2, OAT3) bzw. Monocarboxylverbindungen (MCT1). Als wichtigster „*gate keeper*“ muss das P-Glycoprotein (P-gp/MDR1/ABCB1) angesehen werden, darüber hinaus wird zunehmend die Bedeutung des Proteins BCRP (*breast-cancer-resistance protein*) erkannt und anderer, die als *multidrug-resistance proteins* bekannt geworden sind (MRP4/ABCC4).²

Paraquat und M. Parkinson

Einige epidemiologische Untersuchungen weisen auf einen Zusammenhang zwischen einer Exposition gegenüber Pestiziden und einer Parkinsonerkrankung hin. Jedoch konnte bisher kein Pestizid als Auslöser identifiziert werden. Unter den Herbiziden ist vor allem das Paraquat von Interesse, weil es strukturelle Ähnlichkeit aufweist zu MPP⁺, einer Verbindung, die eine selektive Toxizität für dopaminerge Neurone aufweist und einen Morbus Parkinson verursachen kann.³

Bei systemischer Gabe überwindet 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (MPTP) innerhalb von Minuten die Blut-Hirnschranke und wird in Glia und serotonergen Neuronen durch die Monoaminoxidase B (MAO-B) zu MPDP⁺ und MPP⁺ verstoffwechselt. MPP⁺ wird anschließend über monoaminerge Transporter in allen Typen monoaminerger Neurone aufgenommen. Dies resultiert in einer selektiven Toxizität für dopaminerge Neuronen. Im Neuron kann MPP⁺ an den vesikulären Monoamintransporter-2 binden, in Mitochondrien angereichert werden oder im Zytosol verbleiben und dort mit Enzymen interagieren.

Zur Frage ob Paraquat beim Menschen eine Parkinson'sche Erkrankung hervorrufen kann, sind zahlreiche Studien durchgeführt worden, eine endgültige Klärung gelang jedoch nicht. Die entscheidende Frage lautet, ob Paraquat - ein zweifach positiv geladenes Molekül - die Blut-Hirnschranke in ausreichendem Maße überwinden kann, um neurotoxische Konzentrationen im Nervensystem zu erreichen. Bei tierexperimentellen Studien mit ¹⁴C-markierter Substanz, wurde die Substanz nicht gleichmäßig in allen Abschnitten des Gehirns sondern bevorzugt in fünf Regionen gefunden: der Hypophyse und Begrenzungen der cerebralen Ventrikel, welche außerhalb der Bluthirnschranke liegen, sowie des anterioren Teils des Bulbus olfactorius, des Hypothalamus und der Area postrema, welche keine Bluthirnschranke besitzen.

Gewebe von Menschen, die an einer Paraquat-Vergiftung verstorben waren, wurde ebenfalls hinsichtlich der Herbizid-Konzentrationen untersucht. Dabei zeigte sich, dass sich der Stoff vor allem im Bereich der Hypophyse und der lateralen Ventrikel nachweisen ließ - was in Übereinstimmung mit den tierexperimentellen Befunden steht. Obwohl keine hohen Konzentrationen von Paraquat im Hirngewebe messbar sind, ist eine entsprechende

toxische Wirkung bei einer chronischen Exposition nicht auszuschließen.

- 1) Gundert-Remy, U., Stahlmann, R. The blood-brain barrier in toxicology. 2010. State of the Art, Needs for Future Research and Expected Benefits for the EU (abstract)
- 2) Urquhart, B.L., Kim, R.B. Blood-brain barrier transporters and response to CNS-active drugs. Eur J Clin Pharmacol 2009; 65:1063-1070
- 3) Pestizidexposition und Parkinson. BfR-Stellungnahme vom 27. Juni 2006 (www.bfr.bund.de)