

Flujo sanguíneo y actividad celular del sistema nervioso: relación estructura-función

Cortés-Sol Albertina,* Pacheco Pablo*,**

*Instituto de Neurootología, Universidad Veracruzana, Xalapa, Veracruz.

** Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México.

Revista Mexicana de Neurociencia

Enero-Febrero, 2013; 14(1): 31-38

INTRODUCCIÓN

La relación entre el sistema circulatorio y el sistema nervioso siempre ha sido un tema fundamental en las neurociencias. En esta interacción la irrigación sanguínea aporta las sustancias nutritivas que llegan a todas las células del organismo, incluyendo el cerebro. Además de su importancia fisiológica, la gran mayoría de las afecciones cerebrales y neurodegenerativas tie-

nen que ver con trastornos del suplemento sanguíneo, por ejemplo, los infartos cerebrales (*stroke*), los hematomas y edemas cerebrales.^{1,2} Otros cambios en la vasculatura, tales como la pérdida de vasos y la angiogénesis, han sido asociados con disfunciones como tumores cerebrales, Alzheimer y epilepsia.^{2,5} La relación entre hemodinámica sanguínea y actividad neural actualmente es medida por el nivel dependiente de oxígeno en sangre por imágenes de resonancia

RESUMEN

Las células endoteliales del sistema nervioso presentan características anatómicas especiales, representando la barrera de protección máxima al cerebro. Debido a la interacción directa entre el sistema circulatorio y el sistema nervioso; un mal funcionamiento en la irrigación sanguínea cerebral conlleva a afecciones cerebrovasculares y la incidencia de ciertas enfermedades neurodegenerativas. En la actualidad, el interés por detectar cambios en el flujo sanguíneo y visualizar áreas activas dentro del cerebro, se ha dividido en diferentes aspectos anatómicos y funcionales del sistema circulatorio. Cambios en la vasculatura (pérdida de vasos, angiogénesis) han sido asociados con disfunciones tales como tumores cerebrales, Alzheimer y epilepsia. Es por ello que debemos dirigir la atención a la estructura y función de los capilares cerebrales y conocer más a fondo su interrelación con la actividad celular, así como las técnicas empleadas en el monitoreo del suplemento sanguíneo en regiones cerebrales. En conclusión, quizá el entendimiento de las funciones de la célula endotelial como unidad reguladora de la homeostasis vascular podría arrojar nuevas interpretaciones sobre los mecanismos de intercambio entre la sangre y el tejido cerebral, además de ampliar la comprensión de diversas enfermedades cerebrovasculares, la formulación de tratamientos preventivos y el desarrollo farmacológico de drogas anti-angiogénicas.

Palabras clave: Actividad celular, barrera hematoencefálica, célula endotelial, flujo sanguíneo, microvasculatura cerebral, sistema nervioso.

Bood flow and metabolic activiy in the nervous system: structure-function relationship

ABSTRACT

The organization of the endothelial cells within the central nervous system shows special anatomical features, comprising the ultimate protective barrier for the brain. Since circulatory and nervous systems interact, a malfunction on the close relation between blood dynamic and neural activity could lead to cerebral-vascular diseases and potentially, certain neurodegenerative diseases. Nowadays, the interest to detect changes in blood flow and visualize active areas within the brain has evolved into anatomical and functional research lines of the circulatory system. Changes in the cerebral vasculature (loss of vessels, angiogenesis) have been associated with disorders such as brain tumors, Alzheimer's disease and epilepsy. Therefore, it is important to direct efforts to describe anatomical structure and function of brain capillaries in order to better understand its relationship with cellular activity, together with the techniques used for monitoring blood supply in the brain regions. In conclusion, knowledge on the endothelial cell functions as the main homeostatic vascular unit, could shed light and assist new interpretations of the exchange mechanisms between blood and brain tissue, improve our understanding of cerebral diseases, and the development of new preventive or therapeutic treatments as anti-angiogenic drugs formulation.

Key words: Blood brain barrier, blood flow, cellular activity, cerebral microvasculature, endothelial cell, nervous system.

magnética funcional (BOLD-fMRI).^{6,7} En este sentido, es importante dirigir la atención al análisis de la estructura y función de los capilares cerebrales, para entender su interrelación con la actividad celular, y conocer las técnicas empleadas actualmente en el monitoreo del suplemento sanguíneo en regiones cerebrales.

Esta revisión describe la organización anatómica del sistema circulatorio y su participación en la unidad neurovascular del sistema nervioso central; explica el principio de la correlación entre la demanda metabólica y la irrigación sanguínea, resume de manera integrativa las técnicas de análisis de la microvasculatura cerebral y, finalmente, discute la importancia de la plasticidad y los cambios estructurales de la microvasculatura en zonas específicas del cerebro.

Organización y función del sistema circulatorio

La unidad estructural y funcional del sistema circulatorio es la célula endotelial; ésta presenta características especiales, ya que a través de ella se lleva a cabo el intercambio de gases (oxígeno y dióxido de carbono) y de sustancias nutritivas.⁸⁻¹⁰ Su organización difiere si el vaso sanguíneo es de 500 μm o si se trata de un capilar de 7 μm ; en el primero la unión de varias células endoteliales aplanadas dan una apariencia de mosaico, superficie que queda en contacto con la sangre; mientras que en un capilar es una sola célula quien confiere la forma cilíndrica característica.¹¹

El tejido que rodea al endotelio es musculatura lisa y se organiza de forma distinta si la sangre que transporta el vaso es oxigenada o no-oxigenada (arteria o vena, respectivamente). Su función es proporcionar la resistencia física necesaria para que el flujo sanguíneo sea bombeado del corazón a todos los tejidos y órganos del cuerpo. La cantidad de musculatura lisa es mayor en los vasos de tipo arterial y menor en los venosos debido a la baja resistencia del flujo sanguíneo durante su retorno al corazón.^{9,12} Los capilares sanguíneos no poseen musculatura lisa, pero en tejidos periféricos están rodeados por células de la adventicia con propiedades contráctiles que reciben el nombre de pericitos, a los cuales se les confiere la regulación del diámetro del lumen capilar por modificaciones de la concentración de potasio extracelular.¹³⁻¹⁶ Evidencia experimental indirecta implica la presencia y participación de los pericitos en la constricción de capilares cerebrales; sin embargo, tanto su función como su relación con el astrocito y la célula endotelial es controversial.^{16,17}

El fisiólogo Ernest Starling fue el primero en plantear el mecanismo de intercambio de sustancias entre un capilar sanguíneo y las células; en 1896 formuló su hipótesis denominada "Equilibrio en dinámica capilar" que más adelante otros autores denominaron 'Equilibrio de Starling' en reconocimiento a éste y para sintetizar el término.^{18,19} Dicha hipótesis explica la relación entre la presión oncótica (provocada por la presencia de proteínas) con la presión hidrostática (fuerza física dada por los líquidos) y el papel de estas dos fuerzas en la regulación del paso de sustancias en el endotelio capilar. En la actualidad, mediante estudios físicos y biomoleculares, se han propuesto diferentes mecanismos de intercambio de sustancias entre sangre-intersticio y viceversa.^{10,20,21} Estos sistemas de transporte han sido divididos en tres tipos principales:

1. Transporte mediado por mensajeros.
2. Transporte mediado por receptores y
3. Transporte por flujo activo.

Ciertos transportadores y receptores han sido analizados bioquímica y genéticamente como la glicoproteína-P, el transportador de glucosa Glut-1, el receptor a transferrina (TfR) y el receptor a leptina, entre otros.²²⁻²⁴

Morfológicamente, los capilares sanguíneos pueden ser clasificados en: continuos, característicos de la musculatura esquelética; fenestrados, presentes en el sistema digestivo; y sinusoidales, ubicados en el hígado. Cada uno con diferentes mecanismos de transporte e intercambio intracelular que dependen del grado de absorción o función del órgano y/o tejido que se esté analizando.²⁵⁻²⁷ Dentro del SNC los capilares son clasificados como continuos, pero poseen células endoteliales con características morfológicas, bioquímicas y funcionales especiales que forman la barrera hematoencefálica, propiedad única y distinguible de las otras células del cuerpo.

Barrera hematoencefálica

En 1885 Paul Ehrlich infundió azul de metileno al torrente sanguíneo y observó que todos los tejidos del cuerpo se teñían, a excepción del SNC. Posteriormente sus colaboradores lo inyectaron directamente al líquido cefalorraquídeo y encontraron lo contrario, únicamente regiones del SNC se teñían pero los demás órganos no. Con este antecedente inició la infusión de diversas sustancias con el fin de conocer el proceso de permeabilidad en los capilares cerebrales, y fue así que en 1890 surgió el término barrera hematoencefálica (BHE) acu-

ñado por el neurólogo Lewandowsky. Más adelante, con los trabajos de Karnovsky, Brightman y Resse,^{28,29} mediante la inyección del trazador neuronal peroxidasa de rábano y usando microscopía electrónica (ME), se definieron las uniones estrechas entre las células endoteliales de los capilares continuos, como la principal característica de la BHE que limita el paso de sustancias al interior del cerebro. La ME ha permitido conocer y detallar algunas de las características estructurales más representativas de la célula endotelial cerebral, las cuales se resumen en la *tabla 1*.

Actualmente, los estudios de biología molecular han demostrado que las zonas ocluyentes de las uniones estrechas están constituidas por proteínas integrales: claudinas, ocludinas, integrinas a y b que se unen a componentes de la matriz extracelular como la fibronectina, laminina, cablina, distroglicanos y colágeno tipo IV, entre otras.³⁷⁻⁴⁰ Y aunque el concepto de BHE se deriva a casi todos los capilares del SNC, algunas estructuras adosadas al sistema ventricular cerebral (órganos circunventriculares) no cuentan con estas propiedades altamente selectivas.^{25,41}

Como ya se ha mencionado, la definición de BHE recae de forma exclusiva en la célula endotelial; pero estudios *in vitro* han demostrado que el cultivo de estas células junto con astrocitos es fundamental para el desarrollo de la selectividad de la barrera.^{42,43} Actualmente el término unidad neurovascular (UNV) se utiliza para definir la acción conjunta de la célula endotelial, los pericitos, la matriz extracelular, los astrocitos y las neuronas en la regulación de la dinámica de intercambio entre la sangre y las células nerviosas.^{3,44,45} De acuerdo con esta definición las proteínas de las uniones estrechas forman la primera defensa ante los perjurios a la célula nerviosa, pero los demás elementos constituyen el sustrato anatómico que estabiliza la funcionalidad

de la BHE dentro del SNC, además de servir como punto de partida para la exploración de la respuesta del cerebro ante una patología cerebrovascular.^{1,8,44,46}

Dentro de los factores que perturban la organización de la UNV y la permeabilidad de la BHE a agentes patógenos, podemos mencionar: el estrés oxidativo, la isquemia cerebral, los tumores cerebrales, la hipertensión, la diabetes y el Alzheimer.¹⁻⁴⁷ Muchas de estas afecciones incrementan con la edad provocando cambios en los vasos sanguíneos, el flujo sanguíneo, la oxigenación y permeabilidad capilar.

Análisis de la microvasculatura cerebral

Hoy en día, el interés por detectar cambios en el flujo sanguíneo y visualizar áreas activas dentro del cerebro, se ha enfocado en diferentes aspectos anatómicos y funcionales del sistema circulatorio cerebral. A continuación se describen brevemente algunas de las técnicas más empleadas para el análisis de la morfología de la pared vascular, los componentes extravasculares, los componentes vasculares y los cambios en el flujo sanguíneo.

a) Morfología de la pared vascular. Desde los trabajos pioneros de Ehrlich, la principal técnica empleada para analizar la organización anatómica de la microvasculatura cerebral ha sido la inyección de sustancias al torrente vascular como: el trazador neuronal *horseradish peroxidase* HRP,^{28,29} tinta china,⁴⁸⁻⁵⁰ marcadores fluorescentes,^{51,52} el trazador *biotin dextran amina* (BDA) y resinas,⁵³ entre otros. Más adelante, con la utilización de la ME de barrido se han obtenido imágenes tridimensionales de la superficie cortical;⁴⁶ con ayuda de la video filmación microscópica intravital (introducción de una fibra

Tabla 1
Características de la célula endotelial cerebral

Característica	Descripción
Sellado intercelular	Uniones estrechas (tight-junctions), de mayor complejidad que en el resto de los epitelios, impiden cualquier comunicación directa entre los espacios intraventriculares (IV) y el extracelular cerebral. ^{29,30}
Uniones estrechas	Interdigitaciones entre la membrana de la célula endotelial adyacente que incrementan la resistencia eléctrica intercelular. ³¹⁻³³
Ausencia de fenestraciones	Con excepción de los vasos de las áreas cerebrales sin BHE (órganos circunventriculares). ^{8,25}
Carencia de vesículas de endocitosis intraendoteliales	En el endotelio con BHE, esta vía de comunicación directa transcelular entre los espacios del sistema ventricular y extracelular también está muy limitada, y predomina la endocitosis mediada por receptores. ^{34,35}
Elevado número de mitocondrias	Indica una actividad metabólica superior a la de otros endotelios, relacionada con los sistemas de transporte activo transmembrana. ^{8,28,36}
Lámina basal simple	Relleña el estrecho espacio pericapilar entre el endotelio y los pies gliales, y no doble como la de los capilares fenestrados. ³⁴

óptica), la reconstrucción de redes capilares;^{54,55} y mediante la microscopía confocal láser de barrido, la exploración de vasos localizados a 250 o 70 μm de profundidad, con el fin de determinar la velocidad del flujo de la sangre *in situ* en tejidos con actividad celular incrementada.⁵⁶⁻⁵⁹ De esta manera, la organización de las redes vasculares del sistema nervioso ha sido principalmente analizada en la corteza cerebral, debido al fácil acceso de los capilares superficiales.

b) Componentes extravasculares (tejido conectivo). El tejido conectivo es una pieza importante en la dinámica del intercambio celular; en el sistema circulatorio el principal representante es la matriz extracelular, ya que otorga una estructura de soporte y protección alterna. La matriz extracelular está conformada por proteínas estructurales como el cablin, colágeno tipo IV, laminina, fibronectina, vimentina, etc.^{37-40,59} y la interacción de éstas con las proteínas de la célula endotelial ha sido un campo de estudio fundamental en la comprensión de la integridad de la BHE. El marcaje inmunohistoquímico de estos elementos en el tejido cerebral es la principal herramienta para su análisis.

c) Componentes vasculares (células endoteliales). A través de la ME se sabe que las células endoteliales en el SNC presentan una capa delgada de citoplasma, y que en su interior poseen una gran cantidad de gránulos y vesículas, mientras que en el exterior están rodeadas por filamentos de actina (*Tabla 1*). Pero aunque el desarrollo de la ME ha proporcionado mucha información de la célula endotelial y sus organelos,^{8,29} aún se desconocen aspectos fundamentales como el tamaño de una sola célula, posiblemente debido a la limitante espacial al momento de obtener secciones del SNC (campo de observación).

Técnicas más sofisticadas como la inmunocitoquímica y la biología molecular han demostrado una gran cantidad de proteínas estructurales tanto de la célula endotelial, como de las uniones estrechas de la BHE. Por ejemplo, la fosfatasa alcalina y la Ca^{2+} -ATPasa son enzimas que intervienen en el proceso metabólico celular; en el tejido circulatorio se localizan dentro del citoplasma de las células endoteliales. La reacción bioquímica de estas enzimas y la detección de marcadores genéticos de proteínas como la endotelina, entre muchas otras, han permitido demostrar su actividad y participación en la organización de la microvasculatura cerebral.^{60,61} Además, el cultivo de células endoteliales cerebrales aisladas⁴⁵ y los cultivos celulares en monocapas han dado a conocer los

mecanismos de intercambio de sustancias de una superficie a otra, así como los componentes clave de las cascadas de señalización.

d) Cambios en el flujo sanguíneo. En 1948 Semour Kety propuso una técnica para medir el flujo sanguíneo cerebral y el índice metabólico del consumo de oxígeno y glucosa. Esta metodología se basa en el principio de Fick o de la conservación de la materia, en donde las medidas del flujo de un líquido son obtenidas por una fórmula matemática (volumen por unidad de masa por unidad de tiempo). Este principio considera el paso de una sustancia de un compartimento arterioso a otro de tipo venoso,⁶² a través del cual mediante condiciones controladas se puede inyectar una sustancia detectora del consumo de glucosa (la $2\text{I}^{14}\text{C}$ -deoxiglucosa) para correlacionarlo cuantitativamente con la actividad celular.^{63,64}

La detección y el mapeo de estos cambios locales en el flujo sanguíneo dentro del SNC, son la base de tres técnicas que analizan la imagen funcional del cerebro ante distintas tareas impuestas a los individuos: la tomografía por emisión de positrones o PET; la tomografía computarizada de la emisión de fotones aislados o SPECT, y la medición del nivel dependiente de oxígeno en la sangre BOLD por resonancia magnética fMRI.^{4,65}

En el PET, se utilizan moléculas como glucosa, agua o precursores de neurotransmisores, que se unen a isótopos. Posteriormente se inyectan al torrente circulatorio para que se distribuyan en el cerebro de forma heterogénea de acuerdo a su estado metabólico. El uso combinado con la $2\text{I}^{14}\text{C}$ -deoxiglucosa ha revolucionado el estudio de procesos cognitivos, de enfermedades psiquiátricas y neurológicas en individuos vivos. En el SPECT se utilizan elementos marcados radioactivamente con un promedio de vida corto como Xenón (^{133}Xe administrado por inhalación) o Yodo anfetamina (^{123}I infundido al torrente circulatorio). Estos elementos se adhieren a los glóbulos rojos y junto con ellos se distribuyen por el organismo, incluyendo el cerebro. Se emite una gran cantidad de energía a través de los fotones, la cual es captada por cámaras que dan imágenes tridimensionales. El BOLD-fMRI es la técnica más reciente y frecuentemente utilizada; se basa en el análisis de la composición molecular de la hemoglobina, es decir, la detección de la oxihemoglobina (hemoglobina acarreadora de O_2 en la sangre) y la deoxihemoglobina (hemoglobina depletada de O_2) dentro del tejido cerebral. Cada una presenta una imagen en resonancia magnética

ca diferente; de esta manera, la microvasculatura responde a esta depleción local de O_2 , incrementando el flujo sanguíneo hacia áreas más activas del cerebro. La ventaja de esta última técnica es el registro en segundos; sin embargo, al igual que las técnicas mencionadas anteriormente la resolución visual es de unos pocos milímetros (3 a 8 mm).

Actividad celular y flujo sanguíneo

De acuerdo con el principio de Fick, cualquier proceso celular constituye una demanda metabólica importante; si la actividad celular incrementa, la demanda metabólica también lo hará y el aporte de energía se verá reflejado en un mayor flujo sanguíneo. La pregunta de cómo se producía este acoplamiento metabólico-funcional fue uno de los problemas fisiológicos que más atrajo la atención de Roy y Sherrington a finales del siglo XIX. Ellos predijeron la necesidad de un mecanismo para suplir con más flujo sanguíneo a aquellas neuronas que estuvieran metabólicamente más activas.⁶⁶ Este principio planteó la base del estudio de la irrigación sanguínea a nivel local (en un sitio y un periodo específico). De esta manera, el SNC presenta un mayor flujo sanguíneo en las zonas con más necesidades metabólicas, y se ha observado que el número de capilares sanguíneos es cuatro veces mayor en la sustancia gris en donde se concentran los cuerpos celulares que en la blanca, donde se concentran todos los axones.^{67,68}

Existen varios mecanismos que regulan el paso del flujo sanguíneo; uno que actúa incrementando la irrigación sanguínea es la angiogénesis, entendiéndose como la proliferación de células endoteliales de forma natural y que se lleva a cabo durante el desarrollo del cerebro, disminuyendo a medida que el individuo alcanza la madurez.⁶⁹ En la etapa adulta se ha reportado la formación de nuevos vasos en la corteza auditiva, la corteza motora primaria y en el estriado cuando los individuos reciben un estímulo sensorial o cuando son sometidos a ejercicio prolongado.^{49,70,71} Recientemente se ha sugerido que durante eventos específicos como la hipoxia o la isquemia se desencadena la angiogénesis como un mecanismo de compensación funcional.⁷² De manera interesante en el cáncer, la metástasis es el estado patológico por excelencia que inicia y aumenta este fenómeno, motivo por el cual en este padecimiento ha recaído toda una serie de investigaciones para reconocer los mecanismos y componentes de las cascadas de señalización celular, con el fin de inhibir la proliferación de células endoteliales y con ello el crecimiento y nutrición de las células tumorales.⁷³ Por lo tan-

to, la proliferación de células endoteliales durante el cáncer, más que fungir como un mecanismo de suplemento sanguíneo normal, está relacionado con el reconocimiento de un estado patológico.

Reorganización de los componentes estructurales del SNC

El SNC debe responder de manera apropiada ante las variaciones que surjan en el ambiente. Esta capacidad de modificación intrínseca se le denomina plasticidad y consiste en la reorganización estructural de los componentes neuronales. Puede darse en la neurona como unidad básica, hasta en circuitos multineuronales complejos como respuesta a la estimulación sensorial y la experiencia, generando como resultado procesos tan complicados como la memoria y el aprendizaje. Sin embargo, el sistema nervioso central está compuesto, además de neuronas, de glía y vasos sanguíneos que también responden a estímulos externos con su reorganización estructural^{8,74} (Figura 1).

Durante la lactancia, el parto o un estímulo osmótico (deshidratación crónica y hemorragia) se presentan cambios conformacionales del sistema oxitocinérgico (neuronas productoras de oxitocina) dentro del núcleo supraóptico (NSO) y paraventricular (NPV), que son reversibles cuando el estímulo cesa.^{75,76} Por ejemplo, la actividad de las células y la longitud de las proyecciones dendríticas se incrementa,^{77,78} la glía se reorganiza con la retracción de las proyec-

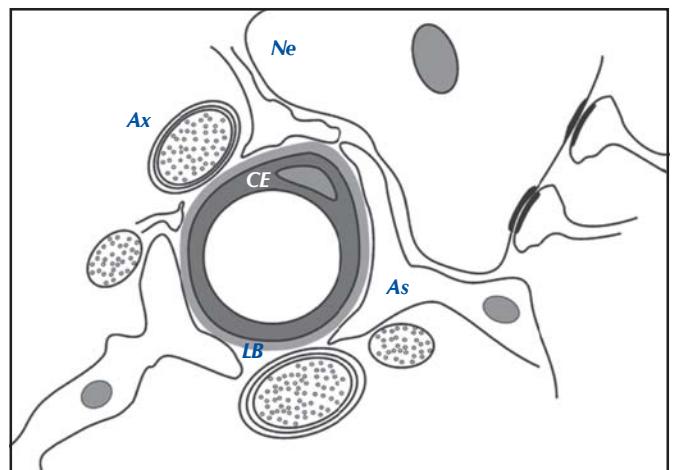


Figura 1. Elementos de la unidad neurovascular del sistema nervioso central. **As:** Astrocito. **Ax:** axón. **CE:** célula endotelial. **LB:** Lamina basal. **Ne:** neurona. Note que dada la controversia en la participación de los pericitos en el SNC, no se incluye en el esquema.

nes citoplásmicas para permitir una mayor área de contacto sináptico entre las neuronas.⁷⁵ Pero además de la reorganización de los componentes neuronales y gliales, al parecer durante la lactancia se presenta la reorganización de los vasos sanguíneos tanto en el NPV como en la hipófisis,⁷⁹ y se ha observado que este núcleo magnocelular puede ser modificado en animales adultos induciendo angiogénesis por vía local a través de un estímulo hiperosmótico.^{72,76}

Cabe mencionar que a la definición antigua de la glía como célula de soporte, se le han sumado características anatómicas y bioquímicas que implican una gran complejidad funcional.^{80,81} Algunas de éstas dentro del SNC son: desplazamiento y fagocitosis, proyección o retracción de sus procesos citoplásmicos y la secreción de sustancias que regulan a su vez a las células nerviosas.⁸¹ Tal importancia funcional va de la mano de la organización microvascular dentro del SNC, ya que gracias a ésta, todas las células reciben los nutrientes necesarios para sobrevivir; por lo tanto, no debemos descartar la posibilidad de una modificación anatómico-funcional de la célula endotelial *per se* como un mecanismo dinámico, para satisfacer los requerimientos metabólicos celulares.

CONCLUSIÓN

Sigue sin responderse la pregunta sobre cuáles elementos celulares participan de forma activa en la selectividad de la BHE. La exploración y el análisis de cada componente de la unidad neurovascular permanecen abiertos para dar una explicación integrativa del funcionamiento de la microvasculatura dentro del SNC. Quizá el entendimiento de las funciones de la célula endotelial como unidad reguladora de la homeostasis vascular podría arrojar nuevas interpretaciones sobre los mecanismos de intercambio entre la sangre y el tejido cerebral, además de ampliar la comprensión de diversas enfermedades, la formulación de tratamientos preventivos y el desarrollo farmacológico de drogas anti-angiogénicas.

CONFLICTO DE INTERESES

No existe potencial conflicto de intereses que declarar.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la Dra. Yolanda Cruz (Centro Tlaxcala de Biología de la Conducta CTBC de la Universidad de Tlaxcala) por sus comentarios y sugerencias para el mejoramiento del manuscrito.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

El presente trabajo fue apoyado por CONACYT a ACS 201991.

REFERENCIAS

- Hawkins BT, Davis TP. The blood-brain barrier/neurovascular unit in health and disease. *Pharmacol Rev* 2005; 57: 173-85.
- Sagare AP, Bell RD, Zlokovic BV. Neurovascular dysfunction and faulty amyloid b-peptide clearance in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; 2: a011452.
- Iadecola C. Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci* 2004; 5: 347-60.
- Ellika SK, Jain R, Patel SC, Scarpace L, Schultz LR, Rock JP, et al. Role of perfusion CT in glioma grading and comparison with conventional MR imaging features. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28: 1981-7.
- Schwartz TH. Neurovascular coupling and epilepsy: hemodynamic markers for localizing and predicting seizure onset. *Epilepsy Curr* 2007; 7: 91-4.
- Thompson JK, Peterson MR, Freeman RD. Single-neuron activity and tissue oxygenation in the cerebral cortex. *Science* 2003; 299: 1070-1.
- Pasley BN, Inglis BA, Freeman RD. Analysis of oxygen metabolism implies a neural origin for the negative BOLD response in human visual cortex. *Neuroimage* 2007; 36: 269-76.
- Peters A, Palay S, Webster H. The fine structure of the nervous system. Neurons and their supporting cells. 3rd Ed. Oxford: University Press; 1991: 344-55.
- Ganong WF. Dynamics of blood & lymph flow, Cap 30. Circulation through special regions, Cap. 32. In: *Review of medical physiology*. New York: Mc Graw Hill; 2000, p. 579-593, 614-22.
- Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson J, eds. *Molecular Biology of the Cell*. New York: Garland Science, Taylor & Francis Group; 2007.
- Rhodin JA. Ultrastructure of mammalian venous capillaries, venules, and small collecting veins. *J Ultrastruct Res* 1968; 25: 452-500.
- Parent A. Blood supply of the central nervous system. En: *Parent A, Carpenter's Human Neuroanatomy*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1996, p. 93-128.
- Tilton RG. Capillary pericytes: perspectives and future trends. *J Electron Microscop Tech* 1991; 19: 327-44.
- Metea MR, Newman EA. Glial cells dilate and constrict blood vessels: a mechanism of neurovascular coupling. *J Neurosci* 2006; 26: 2862-70.
- Peppiatt CM, Howarth C, Mobbs P, Attwell D. Bidirectional control of CNS capillary diameter by pericytes. *Nature* 2006; 443: 700-4.
- Bonkowski D, Katyshev V, Balanov R, Borisov A, Dore-Duffy P. The CNS microvascular pericyte: pericyte-astrocyte crosstalk in the regulation of tissue survival. *Fluids Barriers CNS* 2011; 8: 8.
- Balabanov R, Dore-Duffy P. Role of the CNS microvascular pericyte in the blood-brain barrier. *J Neurosci Res* 1998; 53: 637-44.
- Starling EH. On the absorption of fluids from the connective tissue spaces. *J Physiol* 1896; 19: 312-26.
- Stolze F. Cerebral blood flow in hyperammonemia: heterogeneity and Starling-forces in capillaries. *Metab Brain Dis* 2002; 17: 229-35.
- Renkin EM. Multiple pathways of capillary permeability. *Circul Res* 1977; 41: 735-46.
- Simionescu N, Simionescu M, Palade GE. Differentiated microdomains on the luminal surface of the capillary endothelium. I. Preferential distribution of anionic sites. *J Cell Biol* 1981; 90: 605-13.
- Schinkel AH, Smit JJM, Van Tellingen O, Beijnen JH, Wagenaar E, Van Deemter L, et al. Disruption of the mouse *mdr1a* P-glycoprotein gene leads to a deficiency in the blood-brain barrier and to increased sensitivity to drugs. *Cell* 1994; 77: 491-502.
- Bolz S, Farrell CL, Dietz K, Wolburg H. Subcellular distribution of glucose transporter (GLUT-1) during development of the blood-brain barrier in rats. *Cell Tissue Res* 1996; 284: 355-65.
- Kissel K, Hamm S, Schulz M, Vecchi A, Garlanda C, Engelhardt B. Immunohistochemical localization of the murine transferrin receptor (TfR) on blood-tissue barriers using novel anti-TfR monoclonal antibody. *Histochem Cell Biol* 1998; 110: 63-72.

25. Cross PM, Sposito NM, Pettersen SE, Fenstermacher JD. Differences in function and structure of the capillary endothelium in gray matter, white matter and a circumventricular organ of rat brain. *Blood Vessels* 1986; 23: 261-70.
26. Bendayan M. Morphological and cytochemical aspects of capillary permeability. *Microsc Res Tech* 2002; 57: 327-49.
27. Sarin H. Physiologic upper limits of pore size of different blood capillary types and another perspective on the dual pore theory of microvascular permeability. *J Angiog Res* 2010; 2: 14.
28. Resse TS, Karnovsky MJ. Fine structural localization of a blood-brain-barrier to exogenous peroxidase. *J Cell Biol* 1967; 34: 207-17.
29. Brightman MW, Reese TS. Junctions between intimately apposed cell membranes in the vertebrate brain. *J Cell Biol* 1969; 40: 648-77.
30. Maynard EA, Schultz RL, Pease DC. Electron microscopy of the vascular bed of rat cerebral cortex. *Am J Anat* 1957; 100: 409-22.
31. Dermietzel R, Krause D. Molecular anatomy of the blood-brain barrier as defined by immunocytochemistry. *Int Rev Cytol* 1991; 127: 57-109.
32. 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*. 2nd. Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002, p. 119-39.
33. Cornford EM, Hyman S. Localization of brain luminal and abluminal transporters with immunogold electron microscopy. *J Am Soc Exp Neuro Therap* 2005; 2: 27-43.
34. 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.
35. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (eds.). *Principles of neural science*. 4th. Ed. New York: McGraw-Hill; 2000: 523-47.
36. 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.
37. Laurie GW, Leblond CP, Martin GR. Localization of type IV collagen, laminin, heparin sulfate proteoglycan, and fibronectin to the basal lamina of basement membranes. *J Cell Biol* 1982; 95: 340-4.
38. Charron AJ, Xu W, Bacallao RL, Wandinger-Ness A. Cablin: a novel protein of the capillary basal lamina. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1999; 277: 1985-96.
39. del Zoppo GJ, Milner R. Integrin-matrix interactions in the cerebral microvasculature. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 1966-75.
40. Lee B, Clarke D, Al Ahmad A, Kahle M, Parham C, Auckland L, et al. Perlecan domain V is neuroprotective and proangiogenic following ischemic stroke in rodents. *J Clin Invest* 2011; 121: 3005-23.
41. Bouchaud C, Bosler O. The circumventricular organs of the mammalian brain with special reference to monoaminergic innervation. *Int Rev Cytol* 1986; 105: 283-327.
42. Tao-Cheng JH, Nagy Z, Brightman MW. Tight junctions of the brain endothelium in vitro are enhanced by astroglial. *J Neurosci* 1987; 7: 3293-9.
43. Neuhaus J, Risau W, Wolburg H. Induction of blood-brain barrier characteristics in bovine brain endothelial cells by rat astroglial cells in transfilter coculture. *Ann NY Acad Sci* 1991; 633: 578-80.
44. Yang Y, Rosenberg GA. Blood brain barrier breakdown in acute and chronic cerebrovascular disease. *Stroke* 2011; 42: 3323-28.
45. Dore-Duffy P, Owen C, Balavanov R, Murphy S, Beaumont T, Rafols JA. Pericytes migration from the vascular wall in response to traumatic brain injury. *Microvas Res* 2000; 60: 55-69.
46. Motti ED, Imhof HG, Yasargil MG. The terminal vascular bed in the superficial cortex of the rat. An SEM study of corrosion casts. *J Neurosurg* 1986; 65: 834-46.
47. Rosell A, Cuadrado E, Ortega-Aznar A, Hernández-Guillamon M, Lo EH, Montaner J. MMP-9- positive neutrophil infiltration is associated to blood-brain barrier breakdown and basal lamina type IV collagen degradation during hemorrhagic transformation after human ischemic stroke. *Stroke* 2008; 39: 1121-6.
48. Black JE, Sirevaag AM, Greenough WT. Complex experience promotes capillary formation in young rat visual cortex. *Neurosci Lett* 1987; 83: 351-5.
49. Black JE, Issacs KR, Anderson BJ, Alcantara AA, Greenough WT. Learning causes synaptogenesis whereas motor activity causes angiogenesis, in cerebellar cortex of adult rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 5568-72.
50. Scremin OU. Cerebral vascular system. In: Paxinos G (ed.). *The rat nervous system*. New York: Academic Press; 1995: 3-25.
51. Villringer A, Dirnagl U. Coupling of brain activity and cerebral blood flow: basis of functional neuroimaging. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1995; 7: 240-76.
52. Tata DA, Anderson BJ. A new method for the investigation of capillary structure. *J Neurosci Meth* 2002; 113: 199-206.
53. Harrison R, Harel N, Panesar J, Mount R. Blood capillary distribution correlates with hemodynamic-based functional imaging in cerebral cortex. *Cereb Cortex* 2002; 12: 125-233.
54. Hudetz AG, Greene AS, Feher G, Knuese DE, Cowley Jr AW. Imaging system for three-dimensional mapping of cerebrocortical capillary networks in vivo. *Microvasc Res* 1993; 46: 293-309.
55. Debbage PL, Sölder E, Seidl S, Hutzler P, Hugl B, Ofner D, et al. Intravital lectin perfusion analysis of vascular permeability in human micro- and macro-blood vessels. *Histochem Cell Biol* 2001; 116: 349-59.
56. Ivanov KP, Kalinina MK, Levkovich Yu I. Blood flow velocity in capillaries of brain and muscles and its physiological significance. *Microvasc Res* 1981; 22: 143-55.
57. Dirnagl U, Villringer A, Einhaupl KM. In vivo confocal scanning laser microscopy of the cerebral microcirculation. *J Microsc* 1992; 165: 147-57.
58. Morris DC, Yeich T, Khalighi MM, Soltanian-Zadeh H, Zhang ZG, Chopp M. Microvascular structure after embolic focal cerebral ischemia in the rat. *Brain Res* 2003; 972: 31-7.
59. Göbel U, Theilen H, Kuschinsky W. Congruence of total and perfused capillary network in rat brains. *Circul Res* 1990; 66: 271-81.
60. Bell MA, Scarrow WG. Staining for microvascular alkaline phosphatase in thick celloidin sections of nervous tissue: morphometric and pathological applications. *Microvasc Res* 1984; 27: 189-203.
61. Chilingaryan A, Chilingaryan AM, Martin GG. The three-dimensional direction of microvasculature bed in the brain of white Rattus norvegicus by a Ca²⁺-ATPase method. *Brain Res* 2006; 1070: 131-8.
62. Freygang WH, Sokoloff L. Quantitative measurements of regional circulation in the central nervous system by the use of radioactive inert gas. *Adv Biol Med Phys* 1958; 6: 263-79.
63. Kety SS, Schmitdt CF. The nitrous oxide method for the quantitative determination of cerebral blood flow in man: theory, procedure and normal values. *J Clin Invest* 1948; 27: 476-83.
64. Kennedy C, Des Rosiers MH, Jehle JW, Reivich M, Sharp F, Sokoloff L. Mapping of functional neural pathways by autoradiographic survey of local metabolic rate with [¹⁴C] deoxyglucose. *Science* 1975; 187: 850-3.
65. Pillai JJ. Insights into adult postlesional language cortical plasticity provided by cerebral blood oxygen level-dependent functional MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010; 31: 990-6.
66. Roy CS, Sherrington CS. On the regulation of the blood-supply of the brain. *J Physiol* 1890; 11: 85-158.
67. Cavaglia M, Dombrowsk SM, Drazba Z, Vasanji A, Bokesch PM, Janigro D. Regional variation in brain capillary density and vascular response to ischemia. *Brain Res* 2001; 910: 81-93.
68. Casella GT, Marcillo A, Bunge MB, Wood PM. New vascular tissue rapidly replaces neural parenchyma and vessels destroyed by a contusion injury to the rat spinal cord. *Exp Neurol* 2002; 173: 63-76.
69. Argandoña EG, Lafuente JV. Effects of dark-rearing on the vascularization of the developmental rat visual cortex. *Brain Res* 1996; 732: 43-51.
70. Swain RA, Harris AB, Wiener EC, Dutka MV, Morris HD, Theien BE, et al. Prolonged exercise induces angiogenesis and increases cerebral blood volume in primary motor cortex of the rat. *Neuroscience* 2003; 117: 1037-46.
71. Kholer SJ, Jennings V, Todd S, Rhyu I, Williams NI, Cameron YJ, et al. Exercise increase capillary volume in the neostriatum of macaque monkeys. *San Diego CA. Society for Neurosciences 2007*, Abstract.
72. Alonso C, Galibert E, Duvold-Guillou A, Vincent A. Hyperosmotic stimulus induces reversible angiogenesis within the hypothalamic magnocellular nuclei of the adult rat: a potential role for neuronal vascular endothelial growth factor. *BMC Neurosci* 2005; 24: 6-20.
73. Bo Q, Long G, Jinlu M, Yi L. Antiangiogenesis therapy might have the unintended effect of promoting tumor metastasis by increasing an alternative circulatory system. *Med Hypoth* 2010; 74: 360-1.

74. Theodosis DT. Oxytocin-secreting neurons: a physiological model of morphological neuronal and glial plasticity in the adult hypothalamus. *Front Neuroendocrinol* 2002; 23: 101-35.
75. Wakerley JB. Milk ejection and its control. In: Knobil and Neill (eds.). *Physiology of reproduction*. New York: Academic Press, Elsevier; 2006, p. 3129-76.
76. Theodosis DT, Poulain DA. Activity-depend neuronal-glia and synaptic plasticity in the adult mammalian hypothalamus. *Neuroscience* 1993; 57: 501-35.
77. Theodosis DT, Trailin A, Poulain DA. Remodeling of astrocytes, a prerequisite for synapse turnover in the adult brain? Insights from the oxytocin system of the hypothalamus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006; 290: 1175-82.
78. Stern JE, Armstrong WE. Reorganization of the dendritic trees of oxytocin and vasopressin neurons of the rat supraoptic nucleus during lactation. *J Neurosci* 1998; 18: 841-53.
79. Uribe-Querol E, Martínez-Martínez E, Tapia-Rodríguez M, Hernández RL, Toscano-Márquez B, Padilla P, et al. Metabolic induces shift in the hypothalamic-neurohypophysial system during lactation: implications for interpreting their relationship with neuronal activity. *Neuroscience* 2005; 134: 1217-22.
80. Barres BA. New roles for glia. *J Neurosci* 1991; 11: 3685-94.
81. Kuffler SW, Potter DD. Glia in the leech central nervous system: physiological properties and neuron-glia relationship. *J Neurophysiol* 1964; 27: 290-320.



Correspondencia: Albertina Cortés-Sol
Instituto de Neuroetología, Universidad Veracruzana
Dr. Luis Castelazo s/n. Col. Industrial las ánimas
Xalapa, Veracruz, México, 91190
Tel: +52(228)8418900 Ext.: 13605
Fax: +52(228)8418920
Correo electrónico: alcortes@uv.mx

Artículo recibido: Noviembre 11, 2012.
Artículo aceptado: Diciembre 17, 2012.