

# BEYİN-DAVRANIŞ İLİŞKİLERİNE IŞIK TUTAN BİR TEKNİK: BEYİNDEN BEYİNE DOKU NAKLİ

Reşit CANBEYLİ\*  
Boğaziçi Üniversitesi

## ÖZET

*Oldukça eski bir teknik olan doku naklinin sinir sisteminde uygulamalarını tanıtan bu yazıda, bu teknik ve günümüzdeki uygulamaları tanıtılmaktadır. Beyin ile davranış arasındaki ilişkiyi incelemede önemli avantajları olan doku naklinin yöntemleri, beyne etkisi ve psikolojiye olan katkıları bağlamında derinlemesine incelenmektedir.*

*Anahtar Sözcükler: Doku Nakli, Nörotransplantasyon.*

## ABSTRACT

*This article introduces the neural tissue transplantation which is an old technique and the current applications of this method. Tissue transplantation has important advantages in studying the relationship between the brain and the behavior and this article examines the methodology, its effect on the brain, and its contribution to psychological knowledge.*

*Keywords: Tissue Transplants, Neurotransplantation.*

## GİRİŞ

Davranışların temelindeki sinirsel mekanizmaları incelemenin çeşitli yolları vardır. Bugün artık sinirbilimleri (neuroscience) diye adlandırılan ve nöroloji, psikiyatri, psikoloji, fizyoloji, anatomi, biyokimya gibi çeşitli dalların sinir sistemleriyle doğrudan ilgili alanlarını çatısı altında toplayan bir yaklaşım, beyin ile davranış arasındaki ilişkileri bütün ayrıntıları ile incelemektedir. Bu alanda son yıllarda kaydedilen hızlı gelişmeler beyin temeli mekanizmalarına ışık tutarken, özellikle de nörolojik hastalıklara ilişkin önemli gelişmelerin (ve tedavilerin) yakın bir gelecekte gerçekleşebileceği umudunu da doğurmuştur.

Sinirbilimlerini oluşturan değişik bilim dallarındaki bilim adamlarının işbirliğiyle geliştirilen, beyin görüntülemeye genetik yöntemlere kadar çok sayıda yeni teknik, sinir sisteminin, özellikle de beyin işleyişine ilişkin

bilgilerimizi hızla arttırmaktadır. Bu yeni tekniklerden biri de, beyinden beyine sinir dokusu nakli (nörotransplantasyon) yöntemidir. Bu alandaki çabaların yaklaşık bir yüzyıllık geçmişi olmakla birlikte (Björklund, 1991), sinir dokusu nakliyle sinirsel mekanizmaları inceleyen araştırmalar özellikle nöroanatomik / nörokimyasal tekniklerin gelişmesine paralel olarak son yirmi yılda hız kazanmıştır. Bu tekniğin başta Parkinson hastalığı açısından bir tedavi yöntemi oluşturabileceğine ilişkin bulgular, doku nakli araştırmalarına yeni bir canlılık getirmiştir. Ayrıca, beyne sinir dokusu naklinin, beyin işleyişinin incelenmesine yeni bir bakış açısı kazandırmış olmasının da bu canlanmada önemli bir rolü olmuştur. Bu genel incelemede, beyin dokusu nakli, gerek teknik açıdan gerek psikolojiyi de ilgilendiren konuların aydınlatılmasına nasıl katkıda bulunduğu ve bulunabileceğine ilişkin görüşler açısından ele

\* Yazışma Adresi: Doç. Dr. Reşit Canbeyli Boğaziçi Üniv., Psikoloji Bölümü, 80815 Bebek, İSTANBUL

alınacak, sonuçta bu tekniğin geleceği konusunda da kısa bir değerlendirme yapılacaktır.

Beyin dokusu nakli, bir beyinden diğerine doku (genellikle sinir dokusu) aşılması şeklindedir. İnsanlarda ilk kez 1987'de (Madrazo, Drucker-Colin, Diaz, Martinez-Marta, Torres ve Becerril, 1987) Meksika'da, bir Parkinson hastasının böbreküstü bezinden alınan medulla dokusu, kendi beynine nakledilmiştir. Bu tür doku naklinin amacı, Parkinson hastalarında görülen hareket bozukluklarının temelinde yatan, beyindeki dopamin üretimi yetersizliğini gidermektir. Nakledilen medulla dokusunun beyinde dopamin üretmesi ile Parkinson hastalığında bir iyileşme umulmaktadır. Nörotransplantasyon yöntemleri bugün gerek Parkinson, gerek nörotransmitter eksikliğine dayalı diğer nörolojik hastalıklar açısından yoğun bir araştırma ve uygulama yöntemi haline gelmiştir. Bu incelemenin konusunu oluşturan doku nakilleri ise deneysel amaçlarla, genellikle de deney hayvanları üzerinde gerçekleştirilen doku nakilleridir.

Hayvanlarda beyin işleyişine ışık tutmak amacıyla gerçekleştirilen temel nörotransplantasyon yöntemlerinde sinir dokusu nakli deneysel amaçlarla yaratılan ya da doğal süreçlerle ortaya çıkan bir "bozukluğu" gidermek amacıyla gerçekleştirilir. Örneğin, organizmada beyin haraplanması yoluyla yaratılan bir hareket bozukluğu, bellek yitimi ya da hayvanın normal yaşamında oluşan bir işlev bozukluğu (örneğin yaşlanmayla ortaya çıkan öğrenme bozukluğu), bir başka hayvandan alınan sinir dokusu (genellikle beyin dokusu) nakli ile giderilmektedir. Bu tipik "transplantasyon" deneyinin üç aşamasının da davranışın temelini oluşturan beyin mekanizmalarını anlamaya doğrudan katkısı vardır. Birincisi, deney hayvanındaki işlev bozukluğu (daha doğrusu bozuklukları) ya doğal süreçlerle (örneğin yaşlanma) ya da yapay yolla (örneğin beyin haraplanması) yoluyla gerçekleşmekte; bu bozuklukların incelenmesi, sinir sisteminin, davranışı nasıl düzenlediğine

ilişkin önemli bilgiler sunmaktadır. İkincisi, nörotransplantasyon yoluyla bozuk olan işlevde düzelmeyi sağlayan dokunun niteliğine ilişkin bulgulardır. Üçüncüsü de, bu doku nakli sonrası deneysel hayvanın sinir sisteminde gerçekleşen nöroanatomik, nörofizyolojik ve nörokimyasal değişikliklerin, doku aşılmasıyla organizmaya yeniden kazandırılan işlevle olan ilgisinin aydınlatılmasıdır.

Bu üç olguyu oldukça çarpıcı bir biçimde özetleyen bir örnek vermek olanaklıdır. Bazı mutan fareler (hipogonadik fareler), beyinlerinde genetik bir bozukluk sonucu bir hormonun (GnRH) salgılamasındaki eksiklik nedeniyle cinsel üretkenlikten yoksundur. Bu tür mutan hipogonadik farenin beyine cinsel açıdan üretken bir başka farenin embriyonundan hipotalamik doku nakledildiğinde, bu hayvan, yaşamında ilk kez cinsel üretkenliğe kavuşmaktadır. Nakledilen dokuda yalnızca 7-8 nöronun hipogonadik farenin beyinde GnRH'yi salgılayabilmesi ve bu salgılanan hormonun da normal olarak etkilediği beyin mekanizmalarına ulaşabilmesi durumunda, bu tür fareler cinsel üretkenliğe kavuşabilmektedir (Krieger, Perlow, Gibson, Davies, Zimmerman, Ferin ve Charlton, 1982; Silverman, Gibson, Silverman, 1992; Silverman, Roberts, Dong, Miller ve Miller, 1992; Silverman, Silverman ve Gibson, 1989). Yukarıdaki üç kriterle bakıldığında, bu araştırmada, cinsel üretkenlikteki bozukluk saptanmış, doku nakliyle hormonal eksiklik giderilmiş, daha sonra nöroanatomik ve imünohistokimyasal yöntemlerle bu hormonun normal hedefini oluşturan yapıya ulaşabildiği saptanmıştır. Bu araştırmaların sonucunu bir başka nedenle anlamlı kılan bir gerçek de, oldukça karmaşık ve nöron sayısı açısından zengin bir beyne transplantasyon yoluyla yerleştirilen sadece birkaç nöronun hormon salgılayabilmesi sayesinde, bir hayvanın ilk kez yeni bir işleve kavuşmuş olmasıdır. Aşağıda örneklerini sunacağımız yöntemler her zaman bu kadar çarpıcı sonuçlar vermese bile, sinir dokusu nakli yolu ile bazı patolojilerin giderilebildiği, beyin

mekanizmalarının daha iyi anlaşılabilirdiği ve bu mekanizmalarla davranışlar arasındaki ilişkinin daha iyi irdelenebildiği açıkça görülecektir.

## Neden Doku Nakilleri Yapılmakta?

### Belli Başlı Transplantasyon Yöntemleri

Sinirbilimlerinin çeşitli alanlarında uygulandığı biçimiyle doku nakillerini üçe ayırmak olanaklıdır. Birincisi, klinik amaçla insanlarda gerçekleştirilen doku nakilleri, yukarıda Parkinson hastalığına ilişkin örnekten de görüldüğü gibi, kendi içinde önemli bir kategori oluşturmaktadır. Şu anda, bu alandaki etkinlikler büyük ölçüde Parkinson hastalığı ile sınırlı kalsa da, ileride başka nörolojik hastalıklarla ilgili doku nakillerinin gündeme gelmesi beklenbilir (Annett, 1994; Björklund, 1991). Bir ikinci kategori ise, klinik uygulamaya yönelik deneysel çalışmalardır. Farelerden maymunlara kadar geniş bir tür yelpazesini kapsayan bu çalışmalar, genellikle insanları etkileyen bir nörolojik hastalığa (Parkinson ya da Alzheimer hastalıklarında olduğu gibi) ilişkin bir hayvan modeli çerçevesinde gerçekleştirilmektedir (Björklund, 1991). Örneğin, organizmada MPTP uygulamasıyla farmakolojik olarak ya da substantia nigra haraplanmaları aracılığıyla nöroanatomi yöntemlerle beyinde dopamin üretiminde bir azalma gerçekleştirilir. Organizmaya daha sonra beyin dokusu aşılanarak, Parkinson türü bozuklukları giderecek mekanizmalar parametrik olarak incelenir (Annett, 1994; Björklund ve Stenevi, 1984; Dunnett, 1995; Dunnett ve Björklund, 1994). Bu yazının ana konusunu oluşturan bir üçüncü kategori ise beyin temeli mekanizmalarını anlamaya yönelik, davranışın merkezi sinir sistemi tarafından nasıl düzenlendiğini irdelleyen çalışmalardır. Bu üçüncü kategori, ilk iki kategoriden keskin hatlarla ayrılmış değildir. Temel araştırmalar, klinik uygulamalar açısından çok önemli olduğu gibi, ayrıca klinik uygulamalarda karşılaşılan sorunlar temel araştırmalara yön vermektedir.

## Temel Araştırmalar

Klinik uygulamaların dışında beyin sinir dokusu naklinin, sinir sisteminin işleyişini incelemek açısından önemli katkıları vardır. Buna örnek olarak günlük ritimleri düzenleyen beyin mekanizmalarına ilişkin çalışmalar gösterilebilir. Gerek psikolojide gerek sinirbilimlerinin genelinde giderek önem kazanan günlük ritimlerin (Strumwasser, 1994) nasıl düzenlendiğine ilişkin araştırmalar yoğun bir biçimde sürmektedir. Birçoğu yaklaşık 24 saatlik bir süre (periyod) içinde yinelandığından günlük (circadian) ritim diye adlandırılan bu ritimlerin birkaçını biz doğrudan deneyimimizle bilir ya da biraz dikkatle izleyerek gözlemleyebiliriz. Örneğin, uyku-uyanıklık evreleri, günlük yemek alışkanlıkları, vücut sıcaklığında gün boyu görülen değişiklikler vb. Hormon salgılamaları ya da kandaki kalsiyum düzeyi gibi bazı değişiklikler ise ancak özel yöntemler ve ölçümlerle saptanabilir (Takahashi, 1991; Turek, 1985). İnsanlar dahil memeli hayvanların beyinlerinde, sayısı yüzü aşkın bu ritimlerin önemli bir bölümünün düzenlenmesinde kritik rolü olan bir çift çekirdek vardır: Nucleus suprachiasmaticus (NSC). Beyinde yemek, içmek, cinsel davranış vb. gibi temel işlevlerin düzenlenmesinde önemli bir rolü bulunan hipotalamusta bulunan NSC'nin çift yanlı olarak hasarlanması durumunda birçok günlük ritim (örneğin gün boyunca görülen lokomotor etkinlik ritmi, yeme, içme vb ritimlerde) ortadan kalkmakta, bir başka deyişle aritmi ortaya çıkmaktadır. Örneğin, sıçanlarda ya da -günlük ritimleri çok daha net bir biçimde gözlenebilen- hamsterlerde NSC'nin haraplanmasıyla organizma birçok işlev açısından aritmik hale gelmekte ve bu durum bir daha düzelmemektedir (Klein, Moore ve Reppert, 1991). Bu yöntemle aritmik hale getirilmiş hamsterlere bir başka hamster embriyonundan (embriyon yaşı 15-16 gün: E15-16) yapılan (NSC'yi içeren) beyin dokusu, nakledildikten sonra genellikle yaklaşık 10 günlük bir gelişme süreci sonunda lokomotor aritmiyi büyük ölçüde gidermekte, hayvanın

hareketlerinde ritmik bir örüntü yeniden ortaya çıkmaktadır (DeCoursey ve Buggy, 1989; Saito, Nihonmatsu ve Kawamura, 1987; Lehman, Silver, Gladstone, Kahn, Gibson ve Bittman, 1987).

Bu örnekten ve aşağıda ele alınacak doku nakil modellerinden görüleceği gibi, nakledilen dokunun beynin neresinde, nasıl ve ne zaman işlevsellik kazandığını değerlendirerek, gerek bu dokunun gerekse dokuyu kabul eden beynin işleyişine ilişkin temel bilgiler edinmek mümkündür.

### **Nörotransplantasyon Tekniğinin Beyin/ Davranış İlişkilerini İncelememizde Sağladığı Avantajlar**

Yukarıdaki örnekten de görüldüğü gibi, nörotransplantasyon araştırmaları, doğada karşılaşılan durumun aksine, gerek işlev kaybının gerek işlevin yeniden kazanılmasının da zamanlama ve nitelik olarak deneyci tarafından denetlenmesi ve belirlenmesine olanak tanımaktadır. Böylece, araştırmacı, işlevsel bozukluğun zamanlamasını ve yöntemini (örneğin kimyasal ya da elektriksel hasarlamada olduğu gibi), işlevin geri kazanılmasını sağlayacak transplantasyonun zamanını ve beyindeki yerini de belirleyebilir. Ayrıca, ritmin geri kazanılması ya da Parkinson hastalığı modellerinde olduğu gibi, hareket becerisinin yeniden kazanılmasına ilişkin tüm parametrelerin incelenmesi de zamanlama açısından oldukça kesin bir biçimde yapılabilmektedir. Bu durumda, işlevin kazanılması ile ilgili nöroanatmik, davranışsal ve nörokimyasal değişimleri ayrı ayrı ya da birlikte incelenerek bunların arasındaki ilintilerin hangilerinin raslantısal hangilerinin ise nedensel olabileceği konusunda bilgiler edinilebilir. Belirli bir davranış ya da işlev kaybına uğramış (ya da uğratılmış) hayvanlara nakledilen dokunun niteliği ve dokunun beyin içinde gelişmesine ilişkin bulgular, bu hayvanlara yeniden kazandırılmış işlevler için gerekli asgari koşulları, bir başka deyişle gerekli ve yeterli koşulları belirlemek açısından önemlidir.

Doku nakli yönteminin sağladığı önemli bir başka avantaj da, yukarıdaki örneklerden de anlaşılacağı gibi, ilgilenilen konudaki gelişim süreçlerini incelemeye olanak sağlamasıdır. Organizmanın yaşamı boyunca değişik gelişim evrelerinde deneysel yöntemlerle gerçekleştirilen ya da doğal olarak ortaya çıkan işlevsel bozuklukların doku nakilleriyle incelenmesi, hem bu süreçlerin hem de genelde beynin gelişim evreleri içinde nasıl değiştiğinin anlaşılmasına katkıda bulunmaktadır (Gage ve Björklund, 1986; Eriksdotter-Nilsson ve Olsson, 1989; Halas, Das ve Das, 1980). Bu bağlamda, yaşlanmayla ortaya çıkan lokomotor etkinlikte gözlenen aritmi ve bilişsel/belleksel bozukluklarının doku nakli yoluyla bir ölçüde giderilebileceği anlaşılmış ve bu araştırmalar bu tür bozuklukların nitelik ve zaman içindeki gelişimleri ile ilgili olarak yeni bir perspektif kazanmamızı sağlamıştır (Chen ve Gage, 1994; Viswanathan ve Davis, 1995).

Sinirbilimlerindeki teknik gelişmeler de doku nakli ile çeşitli özelliklerin kazanılmasına ışık tutacak niteliktedir ve doku naklinin bir teknik olarak giderek gelişmesine katkıda bulunacaktır. Örneğin, nakledilecek dokuyu embriyondaki normal hali ile değil de hücrelerine ayırıştırılmış bir biçimde, bir başka deyişle anatomik yapısını koruyan, bir bütün olarak değil de sıvı (serum fizyolojik) içinde bir hücre karışımı olarak nakletme olanağı vardır (Björklund, Stenevi, Schmidt, Dunnett ve Gage, 1983). Böylece, işlev kazanımı için nakledilen dokuda anatomik bütünlüğün gerekli olup olmadığı da anlaşılabilir. Örneğin, sıvı içinde hücre karışımı halinde hamster beynine nakledilen embriyonik NSC bile aritmik hayvanların lokomotor ritim kazanmasına olanak sağlamaktadır (Silver, Lehman, Gibson, Gladstone ve Bittman, 1990). Hücre karışımını oluşturacak nöronların, içerdikleri nörotransmitter ya da nöropeptitler açısından değerlendirilip birbirlerinden ayırıştırabilmeleri ve böylece beyne yerleştirilecek hücre karışımının bileşimini denetlemek de mümkündür.

Dolayısıyla, beynine doku nakledilen hayvanda işlev kazanımının hangi tür nöronlara (ve bunların ürettiği hangi tür nörotransmitter ya da nöropeptidlere) bağlı olduğu da incelenebilir. Bu konuda önemli bir örnek, bazı işlevsel kazanımların nöronlara gerek kalmadan glia hücreleri aracılığı ile gerçekleşebileceğini göstermiş olmasıdır (Blakemore and Franklin, 1991). Nakledilecek hücre karışımındaki nöron/glia oranını değiştirerek, beyinde birlikte bulunan bu tür hücrelerin belirli işlevlere ne ölçüde katkıda bulduklarını araştırmak da olanaklıdır. Beyindeki glia sayılarının nöronlardan 5-10 kat daha fazla olduğu ve gliaların beyin işlevlerine nasıl katkıda bulunduğu henüz tam bilinmediği düşünülürse, doku naklinin sağladığı bu tür olanağın önemi daha da iyi anlaşılır.

### Beyin Dokusu Nakli Metodolojisi

Sinirsel doku naklinde değişik amaçlarla çok farklı yöntemler zaman zaman kullanılmış olsa bile, teknik, ana hatlarıyla şöyle özetlenebilir: Mikroşürüjik yöntemler kullanılarak genellikle embriyonik beyinden diseksiyonla alınan bir sinir dokusu parçası (sıçanlarda yapılan deneylerde yaklaşık 0.5 mm<sup>3</sup>) bir kanül aracılığıyla deney hayvanının beyinde ya ventriküler boşluğa (örneğin 3. ventrikül) ya da daha önce hasarlanmış beyin odağında dokunun içine (intraparenkimal doku nakillerinde) yerleştirilir. Steril koşullarda gerçekleştirilen doku alım ve yerleştirme işlemlerinde, nakledilen dokunun etkin yapı ya da mekanizmayı (örneğin NSC ya da substantia nigra vb) içermesi ve mümkünse gereksiz yapılardan mikrodiseksiyon aracılığıyla arındırılması gerekir. Yapılan birçok çalışma etkin doku nakilleri için embriyonik doku gerektiğini göstermektedir. Optimal doku nakli, üzerinde çalışılan sisteme de bağlı olarak hamster ve sıçanlarda fetüsten (embriyo yaşı 15-16 günleri) alınan doku ile yapılır. Daha sonraki günlerde fetüsten ya da doğumdan sonra yavru ya da erişkin hayvanların beyinlerinden alınan dokular genellikle nakledildikten sonra canlılıklarını ve

nöroanatomik/nörokimyasal özelliklerini korumaz (Das, Halas ve Das, 1980; Romero ve Silver, 1993). Buna bir istisna, böbreküstü bezi dokusudur: Yetişkin sıçanlardan alınan medulla dokusu, nakledildiği beyinde, canlılığını ve etkinliğini korumaktadır (Freed, Poltorak ve Becker, 1990). Nakledilen dokunun etkinliği, transplantasyon sonrası hayvanda gözlenen davranışsal ve biyokimyasal yöntemlerle saptanır. Bunlardan en yaygın olanları nakledilen dokunun beyinde nörotransmitter ya da nöropeptit üretimini sürdürdüğü veya nakledildiği beyin dokusuyla bir biçimde entegre olup olmadığına bakılmasıdır (Dunnett ve Björklund, 1994). Bu bağlamda, nakledilen dokunun yeni yerinde, kendi nöroanatomik özelliklerine ve nakledildiği hayvana kazandırdığı yeni işlev(ler)e uygun bir üretim ve nöroanatomik bütünleşme (artikülasyon) içine girip girmediği de başta imünohistokimyasal yöntemler olmak üzere çeşitli tekniklerle saptanır.

### Nakledilen Doku Beyni Nasıl Etkiliyor?

Doku aşılamanın organizma (ve beyni) üzerindeki etkileri, başta nakledilen doku ve nakledildiği beyin özellikleri olmak üzere birçok etkene bağlıdır. Dokuyu veren ve alan organizmaların yaşı, dokunun beyinde nereye ve nasıl yerleştirildiği gibi etkenlerin yanı sıra, transplantasyon tekniği ile ilgili birçok değişken, nakledilen dokunun beyindeki etkinliğini belirler (Das, Halas ve Das, 1980; Halas, Das ve Das, 1980; Romero ve Silver, 1993; Nieto-Sampedro, Manthrope, Barbin, Varon ve Cotman, 1983; Serviere, Gendrot, LeSauter ve Silver, 1994). Sonuçta, aşılama dokunun katkıları oldukça genel bir farmakolojik etkiden, beyinde belirli bir yapı ya da yapılarla tam bir nöroanatomik / nörokimyasal bütünleşmeye varan özgül bir etkiye kadar uzanan geniş bir yelpaze içinde gerçekleşebilir. Şunu hemen belirtmek gerekir ki, sinir doku naklinin, her defasında nakledildiği beyinde ve organizmada

olumlu bir etki yaptığı söylenemez. Bazı durumlarda, bilerek olumsuz bir etki yapacak bir doku nakli de söz konusudur (örneğin normal olarak yüksek kan basıncı sorunu olmayan hayvanlara SHR beyin dokusu naklederek hipertansiyon yaratmak gibi). Ne var ki, bu durumlarda araştırmacının belirli bir amaçla doku nakletmesi söz konusudur. Ancak, belirli doku nakillerinin umulandan farklı olarak olumsuz bazı sonuçlara yol açması da olanaklıdır. Örneğin, insan beynine Parkinson tedavisi amacıyla yapılan doku nakillerinde, nakledilen dokunun aşırı büyüme olasılığı ya da beyinde tümör oluşumuna yol açabilmesi, (Björklund, 1991; Lindvall, 1991) bu tür tekniğin kullanılmasını, nöroşirürjiye ilişkin teknik ve insanlarda yapılan bu tür ameliyatlara ilişkin etik sorunlardan (Hoffer ve Olson, 1991) bağımsız olarak kısıtlamaktadır. Beyne yerleştirilen yabancı bir sinir dokusunun yalnız bir tek ve olumlu etki yapacağını ummak bu aşamada, ancak aşırı iyimserlikle mümkündür. Ancak, deneysel amaçlarla yapılan çalışmalarda nakledilen dokunun olumlu etkilerini incelemek, uzun vadede, yukarıda da açıklanan nedenlerle, önemlidir. Bugün üzerinde çalışılan birçok doku nakli yöntemlerinin önemli bir ortak yanı, organizma üzerinde sağladıkları olumlu etkilerdir. Bu etkilerin bir bölümü, giderilmesi istenen bir işlev eksikliği ya da bozukluğunu kendi mekanizması aracılığıyla (birincil yöntemlerle) etkileyip düzeltmek yerine organizmanın beyinde yaptığı ikincil (ama gene de olumlu) değişikliklerle gerçekleşir. Örneğin, dokunun organizmayı belirli nörotransmitter salgılamaları ile canlandırması ya da hasar görmüş nöronların nörotrofik faktörlerle takviye edilmesiyle işlev kazanımı söz konusu olabilir (Dunnett ve Björklund, 1994; Freed, Poltorak ve Becker, 1990; Kesslak, Nieto-Sampedro, Globus ve Cotman, 1986). Bu tür ikincil etkiler genellikle beyne (ve organizmaya) yitirilmiş işlevi yeniden kazandıran mekanizmalarla ilgili yeni bilgiler sunmadığından bilimsel açıdan doku nakillerinin yaptığı özgül (birincil) katkılar kadar önemli olmasa da nörotransplantasyon tekniğinin klinik

uygulamaları açısından aydınlatıcıdır. Doku naklinin getirdiği bu tür iyileştirmeler ayrıca nörolojik hasarların kısıtlanması ve zamanla farmakolojik yöntemlerle giderilmesini sağlayabilecek yeni bulgular açısından da oldukça yararlıdır (Collier, Gash ve Sladek, 1988; Cotman ve Kesslak, 1988; Lindvall, 1994). Ancak, nörotransplantasyonu temel bir araştırma yöntemi olarak gündemde tutan önemli gelişmeler, sinir dokusu transplantasyonu ile organizmanın beyinde ve davranışında sağlanan özgül iyileşmelerdir. Belirli bir işlev bozukluğunu ya da eksikliğini doğrudan hedefleyip gidermeyi amaçlayan doku nakillerinde görülen olumlu etkilerin de değişik mekanizmalar aracılığıyla ortaya çıktığı sanılmaktadır. Örneğin, bu tür bazı iyileşmeler, beyin dokusu naklinin özgül bir kimyasal madde salgılamasıyla gerçekleşebilir. Örneğin, günlük ritimlerde NSC içeren hipotalamik doku nakli sonrası görülen düzelme büyük bir olasılıkla hipotalamus dokusunun yerleştirildiği 3. ventriküle bir kimyasal madde salgılamasıyla mümkün olmaktadır (Canbeyli, Lehman ve Silver, 1991). Nörotransplantasyonların yaratabildiği olumlu etkilerin sergilediği geniş yelpazede en uç ve spesifik nokta ise nakledilen dokunun beyinde normal koşullarda göstereceği özellikleri (*in situ* özellikleri) nakledildiği beyinde de sergileyebilmesidir. Böylece aşılana dokunun yerini aldığı (daha önce haraplanmış) doku gibi davranarak beyinle nöroanatomik/nörofizyolojik bütünleşmeye girmesi ve belirli nörokimyasal maddeler üreterek organizmaya yitirdiği işlevi kazandırması söz konusudur (Björklund ve Stenevi, 1977, 1984; Dunnett, 1995; Fray, Dunnett, Iversen, Björklund ve Stenevi, 1983).

### Doku Nakli Modelleri: Bazı Örnekler

Son yirmi yılda beyin dokusu transplantasyonunda gözlenen ivme ile geliştirilen transplantasyon modellerinde sayıca büyük bir artış olmakla birlikte, klinik uygulama potansiyelleri ve beyinin işleyişine getirdikleri yeni

perspektifler açısından belirli ana konuların varlığından söz edilebilir. Bunlardan biri, yaşlanma ile birlikte görülen çeşitli işlev bozuklukları ya da eksikliklerini gidermeye yönelik çalışmalardır. Alzheimer hastalığı, özellikle demografik olarak yaşlanmakta olan toplumlarda tıbbın yanı sıra toplum açısından da önemli bir sorun olmaya başlamıştır. Buna paralel olarak, yaşlanmaya ilişkin birçok araştırma konusu gibi, nörotransplantasyon yöntemiyle bilişsel işlevlere, harekete ve hatta yaşlanmayla bozulan günlük ritmlere canlılık getirecek transplantasyon modelleri de önem kazanmıştır. Bu araştırmaların amacı, insanlarda nörotransplantasyona dayalı tedavi yöntemlerinden çok, sinir dokusu nakliyle gerçekleştirilen iyileştirme ve canlanma mekanizmalarını irdelemek, böylelikle bir yandan yaşlanma süreçlerine açıklık getirirken bir yandan da bu süreçleri yavaşlatacak (ve etkilerini azaltacak) yeni yöntemler geliştirmektir. Bu konuda deney hayvanlarında nörotransplantasyon yoluyla olumlu sonuçlar alınmaya başlamıştır. Örneğin, Alzheimer hastalığında görülen bilişsel / bellek bozukluklarda beyindeki (özellikle belirli bir bölgedeki) asetilkolin üretiminde azalmanın kritik bir etkisi olduğu düşünülmektedir. Yaşlanma süreci sonunda asetilkolin üretiminde bir azalma (ve buna koşut olarak belleklerinde bozulma) görülen yaşlı sıçanların beyinlerine yapılan, asetilkolin üretimini sağlayan embriyo dokusu nakillerinin bellek kaybını anlamlı bir ölçüde giderilebildiği anlaşılmaktadır. (Chen ve Gage, 1994; Dunnett, Badman, Rogers, Evenden ve Iversen, 1988; Gage ve Björklund, 1986; Gage, Björklund ve Stenevi, 1984; Gash, Collier ve Sladek, 1985). Genç yaşlılarda gözlenen ritm kayıplarının embriyodan alınan, NSC içeren hipotalamus dokusu nakliyle azaltılması olanaklıdır (Viswanathan ve Davis, 1995). Doku nakliyle hücre genetiği tekniklerinin birleştirilmesi ile ortaya çıkan yeni gelişmelerin birçok konuda olduğu gibi yaşlanma sürecinin beyindeki etkileri konusunda yeni ipuçları sunması beklenmektedir (Gage, Kawaja ve Fisher, 1991).

Beynin cinsiyete bağlı özellikleri diye kısaca nitelendirebileceğimiz, dişi ve erkek beyinlerinde görülen anatomik, biyokimyasal ve işlevsel farklılıkların incelenmesi de sinirbilimlerin önemli konularından biridir. Bu bağlamda, beyin dokusu nakilleri de beynin cinsel açıdan ne ölçüde farklılık gösterdiği, bir başka deyişle "uzmanlaştığı"nı araştırmakta yeni bir araç durumuna gelmiştir. Yukarıda örneğini verdiğimiz gibi, cinsel üretkenlikte beynin oynadığı temel rolün irdelenmesinde sinir dokusu (özellikle de cinsel davranışlarla seks hormonlarının salgılanmasında kritik rolü bulunan hipotalamus dokusu) nakillerinin organizmaya kazandırdığı özellikler aydınlatıcı olmaktadır. Hipogonadik farelerde yapılan hipotalamus doku nakillerinin gösterdiği gibi, genetik bir bozukluk (bu durumda beyinde GnRH üretimini etkileyen bir genetik bozukluk) doku nakli yöntemiyle giderilebilmektedir (Krieger, Perlow, Gibson, Davies, Zimmerman, Ferin ve Charlton, 1982).

Bu araştırmanın yanı sıra, hipotalamusta cinsel davranış mekanizmalarını düzenleyen bir yapının (MnPO) nakli sonucunda ortaya çıkan cinsel değişiklikler, beyinde cinsel davranışların nasıl düzenlendiğine ışık tutmaktadır. Beynine yeni doğmuş bir erkek sıçanın beyninden MnPO'yu içeren hipotalamus dokusu nakledilmiş bir dişi sıçanda hem kendi hem de karşı cinsin cinsel davranış özellikleri görülmektedir (Arendash ve Gorski, 1982). Bu tür doku nakilleri, beyinde cinsel davranışı düzenleyen mekanizmaları ayrıştırıp, birbirleriyle nasıl etkileşim içine girdiklerinin irdelenmesine olanak sağlamaktadır. Bu bağlamda, hipotalamus dokusu naklinin, yaşlı sıçanlarda cinsel üretkenliği sağlayan nöroendokrin salgılamalarını ve cinsel davranışları yeniden canlandırdığı da gözlenmiştir (Huang, Kissane ve Hawrylewicz, 1987).

Önemli bir transplantasyon modeli de günlük ritmleri örgütleyen mekanizmaları incelemeyi amaçlamaktadır. Daha önce de belir-

tildiği gibi, hipotalamusta NSC çekirdeklerinin haraplanması sonucunda, örneğin, hamster ya da sıçanlarda bir çok davranışsal ve fizyolojik ritim ortadan kalkmaktadır. (Klein, Moore ve Reppert, 1991; Turek, 1985). Bu çekirdeklerin günlük ritimlerle nedensel ilişkisini araştırmaya yönelik bir transplantasyon modelinde, NSC'nin çift yanlı olarak hasarlanması sonucunda lokomotor etkinlikte gözlenen ritim yitimi (aritmisi), NSC içeren doku nakliyle giderilebilmektedir (DeCoursey ve Buggy, 1989; Saitoh, Nihonmatsu ve Kawamura, 1987). Bu modeli ilginç kılan bir olgu da, aritmik organizmada ritmi yeniden sağlayan dokunun niteliğinin araştırılmasından kaynaklanmaktadır. Locomotor etkinlik gibi kolaylıkla ölçülebilen bir davranış açısından incelendiğinde, nakledilen dokunun gerçekten ritmi anlamlı bir biçimde yeniden hayvana kazandırabildiği, ritme ilgili istatistiksel analizlerle nesnel olarak belirlenebilmektedir (Lehman, Silver, Gladstone, Kahn, Gibson ve Bittman, 1987). Böylelikle hangi tür dokunun beynin neresinde ve hangi mekanizmalarla organizmaya ritmi yeniden kazandırdığı incelenebilmekte ve optimal sonuçların hangi nakil yöntemiyle elde edileceği belirlenebilmektedir. Bu bağlamda, hamsterlerde lokomotor etkinlik ritminin kazanılmasında optimal sonuçların beynin 3. ventrikülüne yerleştirilen, NSC içeren hipotalamus dokusu (E15-E16) ile ortaya çıktığı görülmektedir (Lehman, Silver, Gladstone, Kahn, Gibson ve Bittman, 1987; Romero ve Silver, 1990, 1993). Başarılı NSC transplantasyonlarının da hemen etkili olmadığı ve ritmin kazanımının belli bir süre aldığı gözlenmektedir. Bunun nedeni, nakledilen dokunun normal olarak embriyo içinde göstereceği gelişmesinin nakledildiği beyinde yavaşlaması ve bunun sonucunda ritmi kazandıran kimyasal sinyallerin üretiminin de gecikmesidir (Romero ve Silver, 1990). Ayrıca, NSC içeren dokunun nakledildiği beyinle genelde sinir lifleri aracılığıyla yoğun bir bağ kurmadığı, bir başka deyişle sinirsel bir bütünleşme gerçekleştirmediği, dolayısıyla ritm kazanımının büyük bir olasılıkla bir kimyasal maddenin salgı-

lanması sonucu ortaya çıktığı da anlaşılmaktadır (Canbeyli, Lehman ve Silver, 1991). Birçok farmakolojik etkenle (örneğin triazolam enjeksiyonlarıyla) NSC'nin düzenlediği günlük ritimlerin başlangıç saati yeniden kurulabilir, bir başka deyişle organizmanın biyolojik saati ileri ya da geri alınabilir (Turek ve Van Reeth, 1988). Ancak, triazolamin NSC nakledilen hamsterlerde günlük ritmin yeniden kurulamaması (Canbeyli, Romero ve Silver, 1991), nakledilen biyolojik saatin dış etkenlerle yeniden kurulabilmesi için beyinle sinir lifleri aracılığıyla etkileşime girmesi gerektiğine işaret etmektedir. Nakledilen NSC içeren dokunun beyin ritmini dolaylı (spesifik olmayan, sinirsel etkinlikleri güçlendirici nörotrofik) bir yöntemle düzeltmediğinin kanıtı da ilginç bir bulgu ile ortaya çıkarılmıştır. Normal olarak hamsterlerde lokomotor etkinliğin periyodu yaklaşık 24 saatken, bazı mütant hamsterlerde bu periyodun 20 ya da 22 saat olduğu bulunmuştur (Ralph ve Menaker, 1988). Bu durumda, 24 saat periyodlu hamsterlerde NSC haraplanması sonucu ortaya çıkan aritmisi, mütant hamsterlerden alınan embriyonik NSC dokusuyla giderildiğinde, yeniden kazanılan ritmin periyodu, nakledilen NSC dokusunun, nakledildiği beyinde nasıl etkili olduğuna ışık tutacaktır. Örneğin, eğer nörotransplantasyonla ritmin geri kazanılması, dokunun nakledildiği beyinde yaptığı dolaylı bir iyileştirmeden kaynaklanıyor olsaydı, 20 ya da 22 saatlik periyoda sahip NSC nakilleri bu hayvanlarda yaklaşık 24 saatlik bir ritm kazanımına yol açmalıydı. Bu savdan kalkarak yapılan bir çalışma, kazanılan ritmin periyodunun 24 değil, nakledilen dokunun hangi mütant hamsterden alındığına bağlı olarak yaklaşık ya 20 ya da 22 saat olduğunu göstermiştir (Ralph, Foster, Davis ve Menaker, 1990). Böylece, NSC transplantasyonu yoluyla gerçekte "biyolojik saat", ya da, daha teknik deyişle, ritimleri sağlayan bir "osilatör" kendi özellikleri ile nakledilmektedir.



## Doku Nakli Yönteminin Psikolojiye Katkıları

Bir yöntem olarak doku nakillerinin, sinirbilimlerine yaptığı katkı aracılığıyla psikoloji araştırmalarını da etkilediği söylenebilir. Ancak bu dolaylı katkının dışında bazı transplantasyon modelleri psikoloji içinde beyin-davranış ilişkilerini inceleyen alanları doğrudan ilgilendirmektedir. Bunlardan, özellikle bellek yitimi, bilişsel bozukluklar, yaşlanma süreçleri, günlük ritimlerle ilgili transplantasyon modelleri, psikolojinin değişik alanlarını doğrudan ilgilendiren olguları incelemektedir.

Transplantasyon yönteminin psikolojik olguların incelenmesine kazandırdığı yeni bir perspektif de yaşam sürecinde psikolojik sonuçları da bulunan kimi olumsuz gelişmeleri önlemeye (bir tür "proflaksi"ye) olanak sağlamasıdır. Beyinle de ilgili ilginç ipuçları sunan bu tür transplantasyonlarda, ilk önce beyne belirli bir işlevi üstlenebilecek nitelikte sinir dokusu nakledilmekte, bu dokunun daha sonra yapılan haraplanma sonucu ortaya çıkması beklenen işlev bozukluğunu ne ölçüde önlediği araştırılmaktadır. Örneğin, hipotalamusta ventromedial bölgede yapılan çift yanlı haraplanma (VMH lezyonları) sıçanların genelde aşırı yemek yemelerine ve hızla kilolarını arttırmalarına yol açmaktadır (Hoebel ve Teitelbaum, 1966). Eğer bazı sıçanlarda ilk önce beyinde 3. ventriküle embriyonik hipotalamus dokusu nakledilir ve VMH hasarlanması sonra gerçekleştirilirse, bu hayvanların, yalnızca VMH hasarlanmasına tabi tutulanlara göre daha az kilo aldıkları ve yemek yedikleri görülür (Mickley, Teitelbaum ve Reier, 1987; Ono, Kawamura, Shimizu, Ito, Plata-Salaman, Ogawa ve Oomura, 1990). Aynı biçimde, hasardan önce beyne nakledilen "uygun" sinir dokusunun, daha sonra beyinde gerçekleştirilen hasarı önlediği, beyinde hareket bozukluklarına yol açan haraplanmalarda (Schwartz ve Freed, 1987) ve beyni olumsuz yönde etkileyen hipoglisemide (Kleihues, Kiesling, Xie, Uozomi ve Volk,

1986) görülmektedir. Ayrıca, fare ve sıçanlarda bir çeşit depresyon modeli olarak kullanılan Porsolt yüzmeye testinde görülen ve depresyon tedavisinde kullanılan antidepressanlarla giderilen hareketsizliği, hayvanların beyinlerine Porsolt yüzmeye testi uygulamasından hemen önce yerleştirilen sinir dokusu ile önlenmektedir. Bu bağlamda önemli bir bulgu, Porsolt testinde hareketsizliği gideren doku türlerinin, nakledildikleri beyinde depresyon mekanizmalarıyla yakından ilgili olduğu düşünülen nörotransmitterlerden dopamin ve serotoninin üretmeleridir. Bu tür maddeleri üretmeyen "kontrol" doku nakillerinin işe hareketsizliği giderememesi, doku nakli ile özgül bir etkinin yaratıldığına işaret etmektedir (Sortwell ve Sagen, 1993).

## Sinir Dokusu Nakli Tekniğinin Geleceği

Sinir dokusu nakilleri, yukarıdaki örneklerden de görüldüğü gibi, klinik uygulamaların yanı sıra, temel beyin araştırmalarına yeni bir bakış açısı kazandırmıştır. Özetle, bu yöntem, deneycinin, beyinde belirli bir zamanda, belirli bir yöntemle gerçekleştirilen özgül bir bozukluğu (ya da değişimi), niteliği oldukça iyi tanımlanabilen bir doku aracılığıyla gidermesine olanak tanımaktadır. Böylece, nakledilen dokunun davranışsal ya da nörofizyolojik bozukluğun giderilmesine hangi mekanizmalarla katkıda bulunduğu ve bunu gerçekleştirmek için de, içinde bulunduğu beyinle ne gibi bir etkileşime girmesi gerektiği ayrıntılı bir biçimde incelenebilmektedir. Sinirbilimlerinde geliştirilmekte olan yeni genetik, nöroanatomi, nörokimyasal vb. tekniklerle birlikte değerlendirildiğinde, nörotransplantasyon yöntemi, nakledilen dokunun aşılandığı beyinle bütünleşme süreci, sinirsel dokuların birbirleriyle etkileşimleri ve belirli davranışların temelini oluşturan beyin mekanizmalarının irdelenmesi sonucu sağladığı bilgilerle beyinin ve sinir sisteminin işleyişine yeni bir pencere açmıştır.

Elde edilen bilgilerin ışığında doku nakli tekniğinin gelecekte de klinik uygulamalar ve temel araştırmalar açısından yoğun bir ilgi görmesi olasıdır. Gelecekteki klinik uygulamaların, kalıtsal değişikliklerle nörolojik bozuklukları giderebilecek özellikler kazandırılmış dokularla gerçekleştirilmesi, böylece istenmeyen yan etkilerin azaltılması söz konusu olacaktır (Björklund, 1991; Lindvall, 1991; Rosenberg, Friedmann, Robertson, Tuszynski, Wolff, Breakefield ve Gage, 1988).

Klinik uygulamalar dışındaki transplantasyon çalışmalarının gelecekte daha yaygın ve sinirbilimlerinin sunduğu başka tekniklerle daha etkili bir biçimde sürmesi beklenebilir. Nörotransplantasyon yöntemi, sinirbilimlerinin önemli araştırma konularının birçoğuna bir alt etkinlik olarak girmiş bulunmaktadır. Bir nörotransplantasyon modeli çerçevesinde incelenen alanların sayısı da son yıllarda hızla artmaktadır. Örneğin, epilepsiye ilişkin hayvan modellerinde doku nakli yoluyla epilepsi nöbetlerinin niteliğini ve sıklığını değiştirme çabaları (Buszaki, Masliah, Chen, Horvath, Terry ve Gage, 1991; Buszaki, Ponomareff, Bayardo, Shaw ve Gage, 1988; Stevens, Phillips, Freed ve Poltorak, 1988), doku nakli ile sıvı homeostazı ve kan basıncı düzenlemesine ilişkin çalışmalar (Hashimoto ve Kimura, 1988; 1991; McRae-Deguerce, Bellin, Landas ve Johnson, 1986; Murphy, Canbeyli ve Yongue, 1992), bellek ve öğrenme mekanizmalarının gene bu yöntemlerle incelenmesi (Chen ve Gage, 1994; Zukhar, Mikhailova, Ermakova ve Loseva, 1991), son yıllarda geliştirilen yeni nörotransplantasyon alanlarıdır. Bu tür modellere ilginin artması, nörotransplantasyon yönteminin daha da yaygın olarak kullanılacağını göstermektedir.

## Kaynaklar

Annett, L. C. (1994). Functional studies of neural grafts in Parkinson's disease. In S. B. Dunnett & A. Björklund (Eds.), *Functional Neural Transplantation. Advance in Neurosci.*, 2, 71-101.

- Arendash, G. W. & Gorski, R. A. (1982). Enhancement of sexual behavior in female rats by neonatal transplantation of brain tissue from males. *Science*, 217, 1276-1278.
- Aronson, B. D., Bell-Pedersen, D., Block, G. D., Boss, N. P. A., Dunlap, J. C., Eskin, A., Garceau, N. Y., Geusz, M. E., Johnson, K. A., Shalsa, S. B. S., Koster-Van Hoffen, C. G., Koumenis C., Lee, T. M., LeSauter, J., Lindgren, K. M., Liu, Q., Loros, J. J., Michel, S. H., Mirmiran, M., Moore, R. Y., Ruby, N. F., Silver, R., Turek F. W., Zatz, M. & Zucker, I. (1993) Circadian rhythms. *Brain Res. Rev.*, 18, 315-333.
- Björklund, A. (1991). Neural transplantation: An experimental tool with clinical possibilities. *Trends in Neurosci.*, 14, 319-323.
- Björklund, A. & Stenevi, U. (1984). Intracerebral neural implant: Neuronal replacement and reconstruction of damaged circuitries. *Ann. Rev. Neurosci.*, 7, 279-308.
- Björklund, A. & Stenevi, U. (1977). Reformation of the severed septohippocampal cholinergic pathway in the adult rat by transplanted septal neurons. *Cell. Tiss. Res.*, 185, 289-302.
- Björklund, A., Stenevi, U., Schmidt, R. H., Dunnett, B. & Gage, F. H. (1983). Intracerebral grafting of neuronal cell suspensions: Introduction and general methods of preparation. *Acta Physiol. Scand. Suppl.*, 522, 1-10.
- Blakemore, W. F. & Franklin, R. J. M. (1991). Transplantation of glial cells into the CNS. *Trends Neurosci.*, 14, 323-327.
- Buszaki, G., Masliah, E., Chen, L. S., Horvath, Z., Terry, R. & Gage, F. H. (1991). Hippocampal grafts into the intact brain induce epileptic patterns. *Brain Res.*, 554, 30-37.
- Buszaki, G., Ponomareff, G., Bayardo, F., Shaw, T. & Gage, F. H. (1988). Suppression and induction of epileptic activity by neuronal grafts. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 85, 9327-9330.
- Canbeyli, R. S., Lehman, M. & Silver, R. (1991). Tracing SCN graft efferents with Dil. *Brain Res.*, 554, 15-21.
- Canbeyli, R. S., Romero, M. T. & Silver, R. (1991). Neither triazolam nor activity phase advance circadian locomotor activity in SCN-lesioned hamsters bearing fetal SCN transplants. *Brain Res.*, 566, 40-45.
- Chen, K. S. & Gage, F. H. (1994). Transplantation, aging and memory. In S.B. Dunnett & A. Björklund (Eds.), *Functional neural transplantation. Advance in Neurosci.*, 2, 295-315.
- Collier, T. J., Gash, D. M. & Sladek, J. R. (1988). Transplantation of norepinephrine neurons into aged rats improves performance of a learned task. *Brain Res.*, 448, 77-87.
- Cotman, C. W. & Kesslak, J. P. (1988). The role of trophic factors in behavioral recovery and integration of transplants. *Prog. Brain Res.*, 78, 311-319.
- Das, G. D., Halas, B. H. & Das, K. G. (1980). Transplantation of brain tissue in the brain of rat: Growth characteristics of neocortical transplants from embryos of different ages. *Amer. J. Anat.*, 158, 135-145.
- DeCoursey, P. J. & Buggy, J. (1989). Circadian rhythmicity after neural transplants to hamster third ventricle: Specificity of suprachiasmatic nuclei. *Brain Res.*, 500, 263-275.
- Dunnett, S. B. (1995). Functional repair of striatal systems by neural transplants: Evidence for circuit reconstruction. *Beh. Brain Res.*, 66, 133-142.
- Dunnett, S. B., Badman, F., Rogers, D. C., Evenden, J. L. & Iversen, S. D. (1988). Cholinergic grafts in the neocortex or hippocampus of aged rats: Reduction of delay-dependent deficits in the delayed non-matching to position task. *Exp. Neurol.*, 102, 57-64.

- Dunnett, S. B. & Björklund, A. (1994). Mechanisms of function of neural grafts in the injured brain. In S. B. Dunnett & A. Björklund (Eds.), *Functional neural transplantation. Advance in Neurosci.*, 2, 531-567.
- Dunnett, S. B., Low, W. C., Versen, S. D., Stenevi, U. & Björklund, A. (1982). Septal transplants restore maze learning in rats with fornix-fimbria lesion. *Brain Res.*, 251, 335-348.
- Eilam, R., Malach, R., Bergmann, F. & Segal, M. (1991). Hypertension induced by hypothalamic transplantation from genetically hypertensive to normotensive rats. *J. Neurosci.*, 11, 401-411.
- Eriksdotter-Nilsson, M. & Olson, L. (1989). Growth of brain tissue graft is dependent upon host age. *Mech. Aging Dev.* 49, 1-22.
- Fray, P. J., Dunnett, S. B., Iversen, S. D., Björklund, A. & Stenevi, U. (1983). Nigral transplant reinnervating the dopamine-depleted neostriatum can sustain intracranial self-stimulation. *Science*, 229, 416-419.
- Freed, W. J., Poltorak, M. & Becker, J. B. (1990). Intracerebral adrenal medulla grafts: A review. *Exp. Neurol.*, 110, 139-166.
- Gage, F. H. & Björklund, A. (1986). Neural grafting in the aged rat brain. *Ann. Rev. Physiol.*, 48, 447-459.
- Gage, F., Björklund, A. & Stenevi, U. (1984). Intrahippocampal septal grafts ameliorate learning impairment in aged rats. *Science*, 225, 533-536.
- Gage, F. H., Chen, K. S., Buszaki, G. & Armstrong, D. (1988). Experimental approaches to age-related cognitive impairments. *Neurobiol. Aging*, 9, 645-665.
- Gage, F. H., Kawaja, M. D., & Fisher, L. (1991). Genetically modified cells: applications for intracerebral grafts. *Trends Neurosci.*, 14, 328-333.
- Gash, D. M., Collier, T. J. & Sladek, J. R. (1985). Neural transplantation: A review of recent developments and potential applications to the aged brain. *Neurobiol. Aging*, 6, 131-150.
- Gibson, M. J., Krieger, D. T., Charlton, H. M., Zimmerman, E. A., Silverman, A. J. & Perlow, M. J. (1984). Mating and pregnancy occur in genetically hypogonadal mice with preoptic brain grafts. *Science*, 225, 949-951.
- Halas, B. H., Das, G. D. & Das, K. G. (1980). Transplantation of brain tissue in the brain of rat: Growth characteristics of neocortical transplants in hosts of different ages. *Amer. J. Anat.*, 158, 147-159.
- Hashimoto, R. & Kimura, F. (1991). Long-term depressor effects of catecholamine neuronal grafts in the third ventricle of the brain in normotensive rats. *Experientia*, 47, 619-622.
- Hashimoto, R. & Kimura, F. (1988). Long-term depressor effects of noradrenaline and dopamine neurons transplanted into the third ventricle of the brain of salt-loaded hypertensive rats. *Experientia*, 44, 495-497.
- Hoebel, B. G. & Teitelbaum, P. (1966). Weight regulation in normal and hypothalamic hyperphagic rats. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 61, 189-193.
- Hoffer, B. J. & Olson, L. (1991). Ethical issues in brain-cell transplantation. *Trends Neurosci.*, 14, 384-388.
- Huang, H. H., Kissane, J. Q. & Hawrylewicz, E. J. (1987). Restoration of sexual function and fertility by fetal hypothalamic transplant in impotent aged male rats. *Neurobiol. Aging*, 8, 465-472.
- Kesslak, J. P., Nieto-Sampedro, M., Globus, J. & Cotman, C. W. (1986). Transplants of purified astrocytes promote behavioral recovery after frontal cortex ablation. *Exp. Neurol.*, 92, 377-390.
- Kleihues, P., Kiessling, M., Xie, Y., Uozumi, A. & Volk, B. (1986). Resistance to hypoglycemia of cerebellar transplants in the forebrain. *Acta Neuropathol.*, 72, 23-28.
- Klein, D. C., Moore, R. Y. & Reppert, S. M. (1991). *The suprachiasmatic nucleus: The mind's clock*. New York: Oxford Press.
- Krieger, D. T., Perlow, M. J., Gibson, M. J., Davies, T. F., Zimmerman, E. A., Ferin, M. & Charlton, H. M. (1982). Brain grafts reverse hypogonadism of gonadotropin releasing hormone deficiency. *Science*, 298, 468-471.
- Labbe, R., Firl, A., Mufson, E. J. & Stein, D. G. (1983). Fetal brain transplants: Reduction of cognitive deficits in rats with frontal cortex lesions. *Science*, 221, 470-472.
- Lehman, M. N., Silver, R., Gladstone, W. R., Kahn, R. M., Gibson, M. & Bittman, E. L. (1987). Circadian rhythmicity restored by neural transplant: Immunocytochemical characterization of the graft and its integration with the host brain. *J. Neuroscience.*, 7, 1626-1638.
- Lindvall, O. (1994). Neural transplantation in Parkinson's disease. In S. B. Dunnett & A. Björklund (Eds.), *Functional neural transplantation. Advance in Neurosci.* 2, 103-137.
- Lindvall, O. (1991). Prospects of transplantation in human neurodegenerative diseases. *Trends Neurosci.*, 14, 376-383.
- Madrazo, I., Drucker-Colin, R., Diaz, V., Martinez-Marta, J., Torres, C. & Becenil, J. J. (1987). Open microsurgical autograft of adrenal medulla to the right caudate nucleus in two patients with intractable Parkinson's disease. *New Engl. J. Med.*, 316, 831-834.
- McRae-Degueurce, A., Bellin, S. I., Landas, S. K. & Johnson, A. K. (1986). Fetal noradrenergic transplants into amine-depleted basal forebrain nuclei restore drinking to angiotensin. *Brain Res.*, 374, 162-166.
- Mickley, G. A., Teitelbaum, H. & Reier, P. (1987). Fetal hypothalamic brain grafts reduce the obesity produced by ventromedial hypothalamic lesions. *Brain Res.*, 424, 239-248.
- Murphy, C. A., Canbeyli, R. & Yongue, B. G. (1992). The development of hypertension in rats with intraventricular grafts of fetal SHR or WKY hypothalamus. *J. Neural Transplantation Plasticity*, 3, 301-302.
- Nieto-Sampedro, M., Manthorpe, M., Barbin, G., Varon, S. & Cotman, C. W. (1983). Injury-induced neuronotrophic activity in adult rat brain: Correlation with survival of delayed implants in the wound cavity. *J. Neurosci.*, 3, 2219-2229.
- Ono, K., Kawamura, K., Shimizu, N., Ito, C., Plata-Salaman, C. R., Ogawa, N. & Oomura, Y. (1990). Fetal hypothalamic brain grafts to the ventromedial hypothalamic obese rats: An immunohistochemical, electrophysiological and behavioral study. *Brain Res. Bull.*, 24, 89-96.
- Powley, T. L. (1977). The ventromedial hypothalamic syndrome, satiety and cephalic phase hypothesis. *Psychol. Rev.*, 84, 89-126.
- Ralph, M. & Menaker, M. (1988). A mutation of the circadian system in golden hamsters. *Science*, 245, 1225-1227.
- Ralph, M., Foster, R. G., Davis, F. C. & Menaker, M. (1990). Transplanted suprachiasmatic nucleus determines circadian period. *Science*, 247, 975-978.

- Romero, M. T. & Silver, R., (1993). Age of donor influences ability of SCN graft to restore circadian rhythmicity. *Dev. Brain Res.*, 71, 45-52.
- Romero, M. T. & Silver, R. (1990). Time course of peptidergic expression in intact SCN and in age-matched 3rd ventricular SCN grafts. *Dev. Brain Res.*, 57, 1-6.
- Rosenberg, M. B., Friedmann, T., Robertson, R. C., Tuszyński, M., Wolff, J. A., Breakefield, X. O. & Gage, F. H. (1988). Grafting genetically modified cells to the damaged brain: Restorative effects of NGF expression. *Science*, 242, 1575-1578.
- Saitoh, Y., Nihonmatsu, I. & Kawamura, H. (1987). Transplantation of the suprachiasmatic nucleus in the rat. *Acta Neurochirurgica, Suppl.*, 41, 41-45.
- Schwartz, S. S. & Freed, W. J. (1987). Brain tissue transplantation in neonatal rats prevents a lesion-induced syndrome of adipsia, aphagia, and akinesia. *Exp. Brain Res.*, 65, 449-454.
- Serviere, J., Gendrot, G., LeSauter, J. & Silver, R. (1994). Host resets phase of grafted suprachiasmatic nucleus: A 2-DG study of time course of entrainment. *Brain Res.*, 655, 168-176.
- Silver, R., Lehman, M. N., Gibson, M., Gladstone, W. R. & Bittman, E. L. (1990). Dispersed cell suspensions of fetal SCN restore circadian rhythmicity in SCN-lesioned adult hamsters. *Brain Res.*, 525, 45-58.
- Silverman, A. J., Roberts, J. L., Dong, K. W., Miller, G. M. & Gibson, M. J. (1992). Intrahypothalamic injection of gonadotrophin releasing hormone cell line results in cellular differentiation and reversal of hypogonadism in mutant mice. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 89, 10608-10672.
- Silverman, R. C., Silverman, A. J. & Gibson, M. J. (1989). Identification of GnRH neurons projecting to the median eminence from third ventricular preoptic area grafts in hypogonadal mice. *Brain Res.*, 501, 260-268.
- Silverman, R. C., Gibson, M. J. & Silverman, A. J. (1992). Application of a fluorescent dye to study connectivity between third ventricular preoptic area grafts and host hypothalamus. *J. Neurosci.*, 31, 156-165.
- Sinden, J., Gray, J. A. & Hodges, H. (1994). Cholinergic grafts and cognitive function. In S.B. Dunnett & A. Björklund (Eds.), *Functional Neural Transplantation. Advances in Neurosci.*, 2, 253-294.
- Sortwell, C. E. & Sagen, J. (1993). Induction of antidepressive activity by monoaminergic transplants in rat neocortex. *Pharm. Biochem. Beh.*, 46, 225-230.
- Stevens, J. R., Phillips, I., Freed, W. J. & Poltorak, M. (1988). Cerebral transplants for seizure: Preliminary results. *Epilepsia*, 29, 731-737.
- Strumwasser, F. (1994). The relations between neuroscience and human behavioral science. *J. Exp. Anal. Beh.*, 61, 307-317.
- Takahashi, J. S. (1991). Circadian rhythms: From gene expression to behavior. *Curr. Opinion Neurobiol.*, 1, 556-561
- Turek, F. W. (1985). Circadian neural rhythms in mammals. *Ann. Rev. Physiol.*, 47, 49-64.
- Turek, F. W. & Van Reeth, O. (1988). Altering the mammalian circadian clock with the short-acting benzodiazepine triazolam. *Trends Neurosci.*, 12, 535-541.
- Viswanathan, N. & Davis, F. C. (1995). Suprachiasmatic nucleus grafts restore circadian function in aged rats. *Brain Res.*, 686, 10-16.
- Zukhar, A. V., Mikhailova, N. G., Ermakova, I. V. & Loseva, E. V. (1991). Influence of neurotransplantation on rats' behavior with different conditions of reinforcement. *Physiol. Beh.*, 50, 1087-1091.