

Erişkin Sıçanların Spinal Korduna Fötal Beyin Greftlerinin Transplantasyonu : Işık Mikroskobu ve Ultrastrüktürel İnceleme

Kaya AKSOY*
Ender KORFALI**
Noyan COŞKUN***
Türkan ERBENĞİ**
Erhan OĞUL**

ÖZET

Bu çalışmada, kesilmiş erişkin sıçan spinal korduna fötal beyin grefti koyularak nöral transplantasyonun etkileri araştırıldı. Bu amaçla sıçanlar 3 gruba ayrıldı ve 30 sıçan kullanıldı. Deney grubu I'de (n: 10) torakal 9-12 arasına laminektomi yapıp, posterior kolumnada greft yerleştirilmesi ve kord lezyonu yapmak amacıyla 2-3 mm³ 'lük kavite hazırlanarak 17-18 günlük gebe sıçanların embriolarının beyinlerinden alınan neokortikal dokular implante edildi. Deney grubu II (n: 10) de kavite hazırlandıktan 1 hafta sonra nöral greft konuldu. Üçüncü grup (n: 10) kontrol grubu (KG) olarak kullanıldı. Kavite açıldı fakat greft koyulmadan bırakıldı. 2 aylık bekleme süresinden sonra sıçanların greftli bölgeleri blok halinde çıkarıldı. Histolojik ve ultrastrüktürel incelemede her iki grupta da nöronların yaşadığı ve aksonal uzantı gösterdiği saptandı. Neticelerin kıyaslanmasında geç dönemde koyulan greftlerin kaviteyi tam doldurduğu aksonal uzantının spinal kordla ilişkili olduğu ve dejeneratif değişikliklerin olmayışı ile, erken dönem greftlerine nazaran survive yönünden çok daha başarılı olduğu görüldü.

* Yrd. Doç. Dr.; U.Ü. Tıp Fak. Nöroşirürji Anabilim Dalı

** Prof. Dr.; U.Ü. Tıp Fak. Nöroşirürji Anabilim Dalı

Prof. Dr.; İ.Ü. Tıp Fak. Histoloji-Embryoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr.; U.Ü. Tıp Fak. Nöroloji Anabilim Dalı

*** Dr.; U.Ü. Tıp Fak. Nöroşirürji Anabilim Dalı

SUMMARY

Transplantation of Fetal Brain Grafts in The Spinal Cord of Adult Rats: An Electron Microscopic and Light Microscopic Study

In the present study, the effect of fetal neural grafts on the transected spinal cords were investigated. For this purpose animals were divided into 3 groups and total 30 rats used. Thoracic spinal cord between Th 9-12 were used for transplantation site. The neural tissues were obtained from the 17-18 days old embryos. In the first experiment group (n: 10) neural tissues of 2-3 mm in volume were directly injected into the transected spinal cord after preparing cavity for implantation on the left posterior column. In the second experiment group (n: 10) a week after cavity preparation delayed transplantations were performed. The third group (n: 10) served as sham control group. Two months later, spinal cords were removed and histological and ultrastructural studies were performed. It was found that delayed transplanted grafts had better survival rate and axonal sprouting and good connection into the host cord than immediately transplanted ones.

Son yıllarda yapılan araştırmalar, spinal kord lezyonlarında rejenerasyon ve rekonstrüksiyon olayının araştırılması yönüne kaydırılmıştır^{1.2.3.4.5}. İlk defa 1928'de serbest periferik sinir greftlerinin santral sinir sistemindeki etkileri incelenmiş, koyulan nöral dokuların spinal kord içinde yaşamlarını sürdürdüğü ve nöronal uzantıların kord içinde büyüdüğü gösterilmiştir^{6.7}. 1940'da periferik sinir greftlerinin spinal kordun fonksiyonlarının düzeltilmesinde de etkili olduğu ileri sürülmüştür⁸. Bu konudaki çalışmalara daha sonra uzun bir süre ara verilmiş ve 1970'de Kao ve arkadaşları kültüre edilmiş serebral ve serebellar dokuları, erişkin köpek omuriliğine transplante ederek, kordun rejenerasyonu yönünden olumlu etkiler yaptığını bildirmişlerdir⁹. Daha sonraları diğer araştırmacılar fötal greftlerin spinal kordda yaşadığını, gri cevherdeki sinir terminalleri ile birleştğini ve erken devrede koyulan greftlerin yaşamlarının geç devrede koyulanlara nazaran daha az olduğunu bildirmişlerdir^{1.3.9.10.11.12.13}.

Çalışmamızda, erişkin sıçanların spinal korduna açılan kavitelere erken ve geç dönemlerde fötal neokortikal dokular implante edilerek kordun rejenerasyonu açısından bu greftlerin etkinlikleri ışık mikroskobu ve elektron mikroskopisi ile incelendi.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda bu amaçla sıçanlar 3 gruba ayırdı ve total 30 sıçan kullanıldı.

1. Dene grubu (DG) I (n: 10): Medulla içinde greftin yerleştirileceği kavite hazırlandıktan hemen sonra fötal beyin grefti implante edildi.
2. Dene grubu (DG) II (n: 10): Medullada kavite hazırlandı 1 hafta beklenildikten sonra fötal beyin grefti implante edildi.
3. Sham kontrol grubu (KG) (n: 10) kavite hazırlandı fakat greft koyulmadı.

Deneyle için erişkin Norvegicus-Albino cinsi erkek (200-250 gm) sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar sodium thiopental (30 mg/kg) intraperitoneal verilerek uyutuldu. Sırt bölgeleri traşlandıktan ve gerekli sterilizasyon yapıldıktan sonra dorsal 9-12 arası laminektomi yapıldı. Sol dorsolateral bölgede dorsal kök giriş bölgesinin yakınında duraya 2 mm ensizyon yapıldıktan sonra kordun 1-2 mm mediolateral bölümün-

de pia-araknoid açılarak çok ince uçlu aspiratörle 2-3 mm³'lük dorsal kolumna aspire edildi. Bu işlemle hem kordda lezyon yapıp hemde greftin koyulacağı zemin hazırlanmış oldu. Dikkatli bir kanama kontrolünden sonra kaviteye, deney grubu I'de (n: 10) 17-18 günlük gebe sıçanların fötüslerinin fronto-pariyetal bölgelerinden alınan 1-2 mm³'lük doku parçaları koyuldu. Fötal beyin greftlerinin kavite içine yerleştirilmesinde Das ve arkadaşları tarafından tarif edilen enjeksiyon sistemi kullanıldı^{14.15.16}. İmplantasyon sonrası dura açık bırakıldı, adale ve cilt ise suture edilerek kapatıldı.

D II'de (n: 10) yukarıda anlatılan şekilde kavite hazırlandıktan bir hafta sonra, kavite içinde ve duvarlarında teşekkül eden skar dokuları aspire edilip, fötal beyin parçaları implante edildi.

KG'da (n: 10) bütün cerrahi işlemler diğer gruplarda olduğu gibi yapıldı, fakat greft koyulmadı.

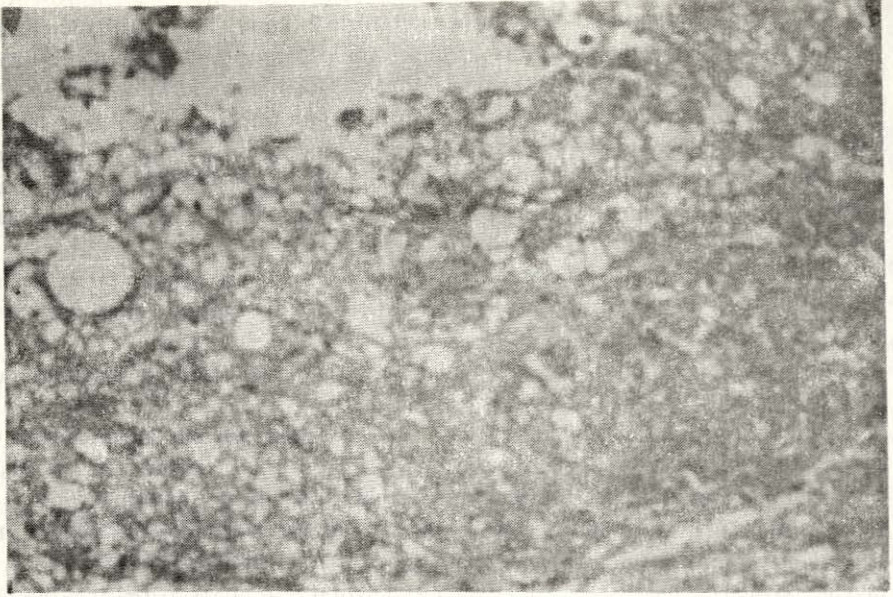
Bütün gruplarda sıçanlar 2 ay yaşatıldıktan sonra dekapite edilerek, greft konulan bölgenin 2 üst ve 2 alt segmentini de içerecek şekilde medulla spinalisleri blok halinde çıkarıldı. Işık mikroskopisi ve elektron mikroskopik incelemeler için takibe alındı. % 10 formalin ile tesbit edilerek parafin bloklardan transvers kesitler yapıp ışık mikroskopik inceleme için preparatlar Hemotoxylen-Eosin (HxE) ve myelin boyaları ile boyandı. Elektron mikroskobu için alınan parçalar % 25 Glutaraldehid + fosfat tampon içinde 2 saat + 4°C'de buzdolabında bekletilip, post fiksasyon için % 1'lik Osmium Tetroksid solüsyonunda tutulup aynı tampon solüsyonları ile hazırlanmış aseton serilerinden geçirilerek dehidrate edildi ve Vestopal bloklarından cam bıçakları ile LKB ultratom III ve Reichert UM 3 ultramikrotomlarında elektron mikroskopik inceleme için 400-600°A'luk ince kesitler alındı. Kalın kesitler (1 mikron) % 1'lik toluidin mavisi ile kontrastlandı. İnce kesitler Jeol 100C ve Zeiss EM 9 elektronmikroskoplarında incelendi ve elektronmikrografları çekilip değerlendirilmeleri yapıldı. Her iki tetkik sonrası preparatların fotoğrafları elde edildi.

BULGULAR

DG I'de myelin boyası ve HxE ile boyanmış preparatların incelenmesinde, bütün sıçanlarda greft koyulan bölgede değişik büyüklüklerde dejenerasyonu gösteren kavitasyonlar oluştuğu, kavite duvarında yer yer greftin olduğu gözlemlendi. Greft dokuları hacım olarak küçülmüştü ve hücre kümeleri şeklinde görülen, ölçümlerde % 80'i rezorbe olmuş olan bu bölümlerin incelenmesinde nöronal yapıların en çok iki sıçanda yaşadığı ve greft dokusunun meduller bölüme iştirakli olduğu görüldü. Diğerlerinde meduller bağlantı saptanmadı. Kavite içindeki greft hücre kümelerinin etrafında vakuolizasyon ve spongioz doku dikkati çekmekteydi, yer yer fibrogial skar dokusu artımı görüldü (Resim: 1-2).

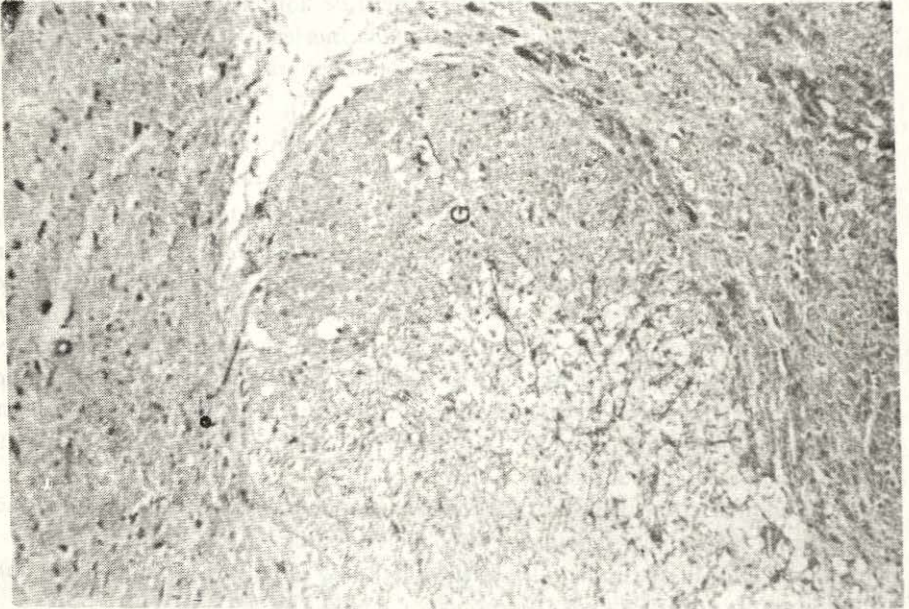
D II'de bariz bir vakuolizasyon ve spongioz doku saptanmadı. Greftte ait hücre gruplarının hacım olarak minimal küçülmelerine rağmen (% 40) kısmen kaviteyi kapsadığı, doldurduğu ve meduller bölgeye iştirakte olduğu görüldü. Kollajen doku artımı ise görülmedi (Resim: 3).

KG'da kavitasyon içinde, fibrogial skar dokuları saptandı. Medulla yapısında kaviteye doğru uzanan rejeneratif herhangi bir aksonal uzantı görülemedi.



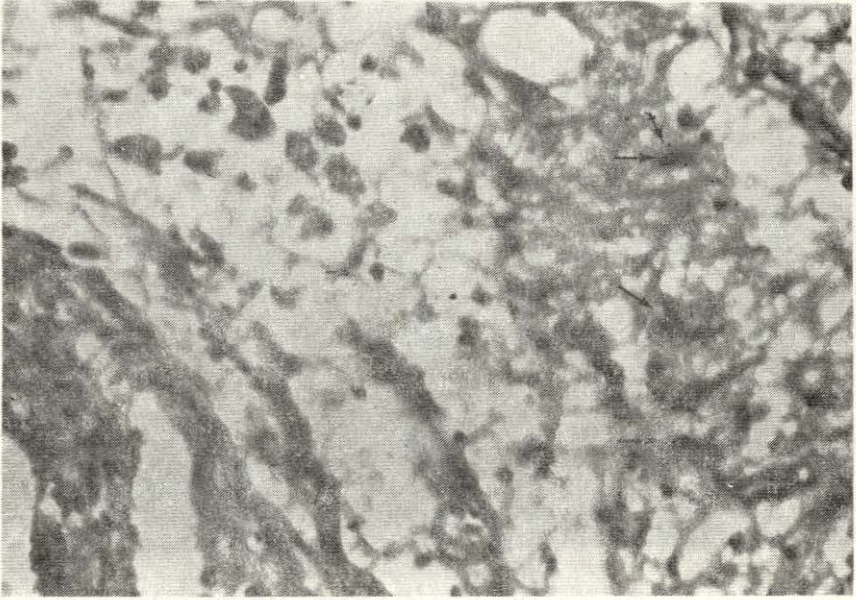
Resim: 1

DG 1'de Kavite İçinde Greft Hücre Kümelerinin Etrafında Vakuolizasyon, Spongiöz Yapı ve Fibroglial Skar Dokusu Görülmektedir.



Resim: 2

DG 2'de Kavite İçinde Greft ve Medulla İle İştiraki Görülmektedir.



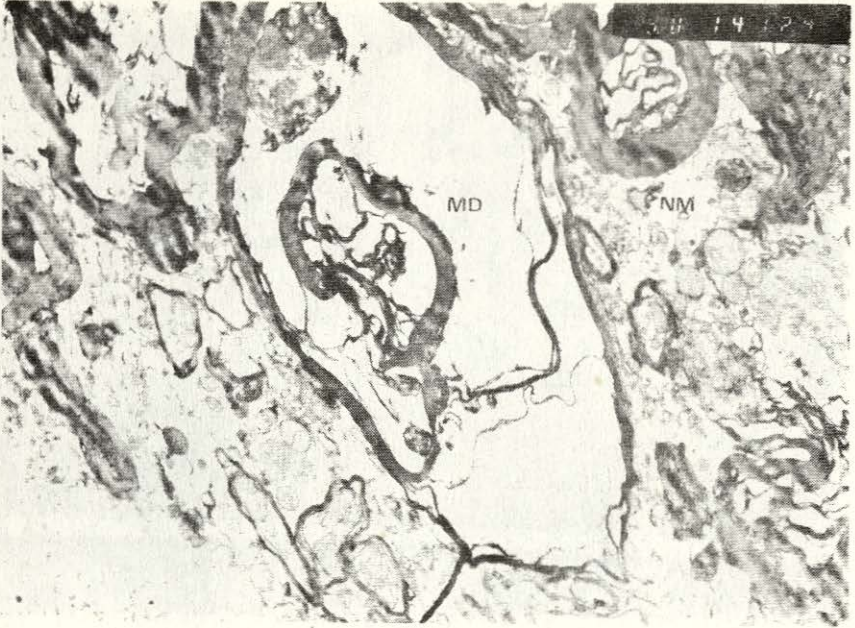
Resim: 3

DG'2 de Yaşayan Nöronal Yapılar Görülmektedir. (Okla belirtilmiştir)

Ultrastrüktürel incelemede; DG I'de koyulan greftin dokudaki etkisi myelin açısından yaygın bazı değişiklikler şeklinde görülmekte, bu arada akson bozulmaları, myelinde delaminizasyon görüntüleri ön planda gelmektedir. Ancak bazı bölgelerde normal korunmuş myelinli sinir kesiti yapılarına rastlanılmaktadır. Genelde yer yer kollajen artışı dikkati çekmekte olup, küçük nöron ve nöroglia hücrelerine ait yapılarda nukleusda loblu görünüş dışında belirgin bir değişiklik gözlenememiştir. Kollajen artışı ise bariz bir şekilde görülmüştür (Resim: 4-5).

DG II'de myelin yapısının daha düzgün olduğu gözlemlendi. Nöron ve nöroglanın bütün sığınlarda yaşadığı, greftteki ve kavite kenarındaki damarlaşmanın ilk gruba göre oldukça arttığı tesbit edildi. Nöronların, Granüler endoplazmik retikulumu (GER) iyi gelişmiş yapılarıyla görülmekte olup, ayrıca lipofusin pigmentinde olduğu gözlemlendi. Astrozitler (nöroglia) tipik yapılarıyla saptandı. Nöronal uzantıların omurilik yapısı içine girdiği görüldü. Muhtemel kavitasyon hazırlanışı sırasından kalan değişikliklerden perivasküler ödem alanları myelin dejenerasyonları bazı bölgelerde gözlemlendi. Bu değişimler erken döneme göre minimal derecede idi (Resim: 6-7-8).

KG'nun EM incelenmesinde; proksimal terminal uçta aksonal genişleme görüldü. Proksimal uç sağlam myelin kılıfı ile sonlanmakta olup, aksoplazmik projeksiyona paralel nörofilamentler saptandı. Rejenere uzantı myelinize Schwann hücreleri içerisine gömülmüş ve birbirlerinden ekstrasellüler bölgedeki kollajen liflerle ayrılmış olarak saptandı. Rejenere akson glial skar dokusunu çok az bir kısımda aşmasına rağmen spinal kord konneksiyonu saptanmadı.



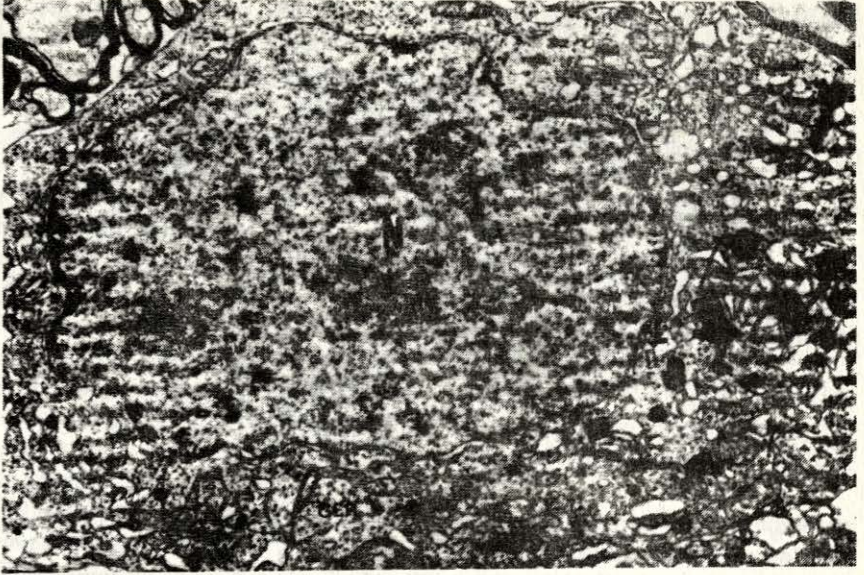
Resim: 4

DG'1 de Az Miktarda Normal Myelinli Aksonlar Yanısıra Yaygın Myelin Delaminasyonu, NM: normal myelin, MD: myelin delaminasyonu (5000 x)



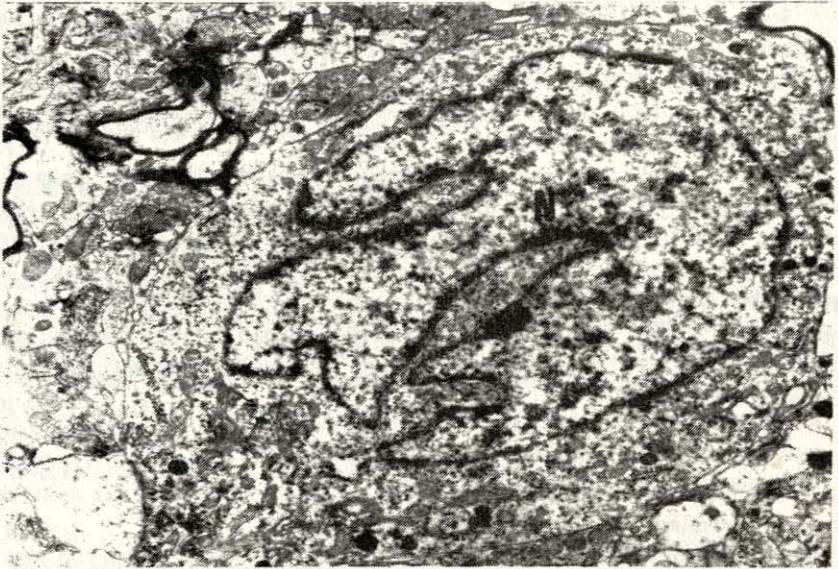
Resim: 5

DG 1'de NM: normal myelin ve KF: kolajen fibriller görülmektedir. (5000 x)



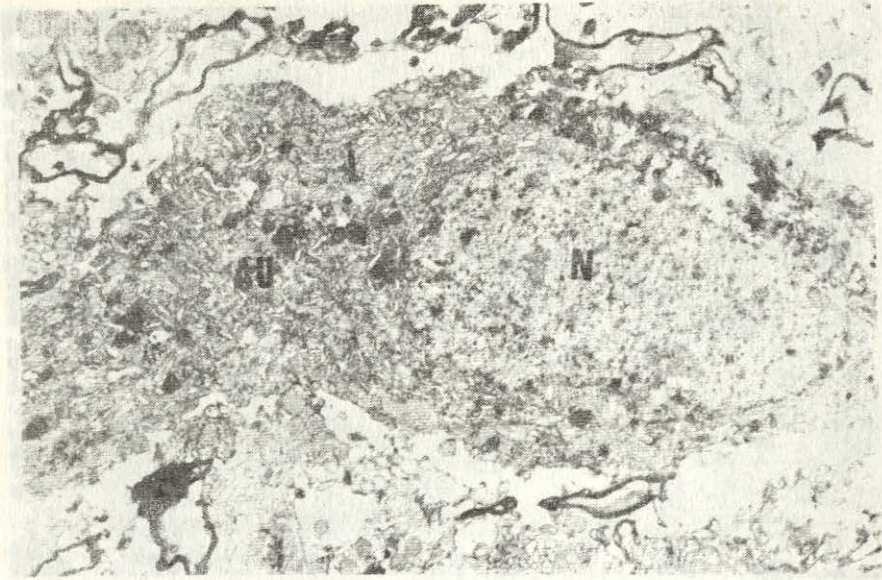
Resim: 6

DG II'de Geç Safhada Yaşayan Nöron Yapısı. GER: granüler endoplazmik retikulum, N: nukleus, L: lipofusin. (12.500 x)



Resim: 7

DG II'de Yaşayan Nöronun Lobule Nukleusu görülmekte. N: nukleus (12.500 x)



Resim: 8

DG II'de Yaşayan Nöronun Aksonal Uzantısı Normal Kord Yapısı İçine Uzanmakta. N: nukleus, L: lipofusin, AU: aksonal uzantı. (5000 x)

TARTIŞMA -

Son yıllarda spinal kord travmalarının tedavisi yönünden, rejenerasyon ve rekonstrüksiyon olayı en çok araştırılan konuların başında gelmektedir^{1.5.11}. Deney hayvanlarında santral sinir sisteminin denerve edilmiş bölgelerinde kısmende olsa rejenerasyonun olduğu, sağlam aksonun lezyonlu bölgeden geçerek denerve aksonu reinerve ettiği değişik çalışmalarda gösterilmiştir^{1.3.9.10.14.17.18.19.20}. Ancak spinal kordda posttravmatik olarak oluşan konnektif doku artımı mekanik bir engel meydana getirerek aksonal uzantının lezyona uğramış bölgeden geçerek normal doku ile birleşimine mani olmakta, rejenerasyonu önlemektedir. Bu durumun ortadan kaldırılması için çeşitli çalışmalar yapılmıştır^{9.11.13.14.21}. İlaç ve ajanların rejenerasyona etkileri incelenmiş fakat minimal bir etki dışında sonuç alınamamıştır^{22.23.24}. Bazı çalışmalarda spinal kordda oluşan defektin, nöral greftlerle doldurulması ile skar dokusunun azaltılabileceği ve bu yolla rejenerasyonun sağlanabileceği gösterilmiştir^{1.3.15}.

Çalışmamızda bu olayı araştırmak amacıyla, sıçanlarda spinal kordun torasik bölgesine parsiyel kesi yapılarak hazırlanan kavitelere erken ve geç dönemlerde olmak üzere iki grupta fetal beyin grefti implante edilmiş ve neticeler ışık mikroskopisi ve elektron mikroskopik çalışmalarla incelenmiştir.

Kord lezyonlarında aksotomi sonrası distalde Wallerien dejenerasyon yanı sıra, proksimal akson ucunda retrograd dejenerasyon oluşmaktadır^{2.8.20.25}. Ortaya çıkan Eicosanoidler vasküler yapının bozulmasında etkin rol oynamakta, perivasküler fibrin depozitleri, trombozisle seyreden arter lezyonları ve kollabe kapillerler

mikrosirkülasyonu olumsuz yönde etkileyerek öncelikle gri, daha sonra beyaz cevherde dejenerasyona neden olmaktadır. Sonuçta nekroz ortaya çıkmakta ve geç devrelerde ise likefaksiyon ve kistik oluşumlar gözlenmektedir^{1.2.26.27.28.29}.

Torakik parsiyel lezyon sonrası oluşturulan kaviyete greft koyulmadan bırakılan kontrol grubundaki 10 sıçanın spinal kordlarının histolojik incelemesinde literatüre uyumlu olarak bağ dokusu proliferasyonu, vasküler yapıda aşırı bozulma gözlenmiş, oluşturulan kavitenin rejeneratif yeni bir dokuyla doldurulmadığı, kavitenin distal ve proksimal ucunda dejenerasyon, hücre yapısında ise bozulmanın meydana geldiği saptanmıştır.

Travma sonrası deafferent nöronlarda aksonal filizlenme ve yeni sinaptik model gelişimi oluşmakta, bunun yanı sıra sağlam aksonlarda filizlenmede olmaktadır. Bu durum kedi, sıçan ve maymunlarda gösterilmiş^{18.20.30.31} ve rejenerasyon ve aksonal uzantıların yeni sinaptik kompleks oluşturduğu saptanmıştır^{16.21.24.31.32}. Kord-greft birleşiminde Cajal'ın autotomy diye adlandırdığı kaçınılmaz fenomenin erken dönem greftlerinde olduğu gösterilerek, ayrıca travma sonrası aksonal terminallerinden litik enzim salgılandığı ve bu enzimin kord-greft birleşiminde birleşmeyi etkilediği vurgulanmıştır^{3.7.9}.

Çalışmamızda da parsiyel kesi sonrası oluşturulan kaviteye erken dönemde neokortikal doku koyulan DG I'de greftin kaviteyi tam kaplayamadığı, parankimal konneksiyonun iki sıçan dışında görülmediği tesbit edildi. Yer yer hücre kümelerinin kavite içinde skar dokusu ile sınırlandığı, nöronal yaşamının görülmesine karşın aksonal filizlenmenin ne greftten korda, nede korddan grefte olmadığı gözlemlendi. Literatürde de erken dönem greft neticelerinin iyi olmadığı saptanmıştır^{1.3.9.15}.

Kültüre serebral ve serebellar dokuların spinal korda implantasyonunda erken dönemde greftin nekrozu tarzında değişikliklerin tesbit edilmesi üzerine, yara iyileşmesinde olumlu sonuçlar doğuran geç greft çalışmaları yapılmıştır^{1.3.9.12.16}. Geç dönem otojen siyatik sinir greftlerinin spinal uçlar arasına anastomozu iyi neticeler vermiş, daha sonra koyulan değişik doku greftlerinde yaşamış ve intra parankimal yerleşimleriyle esas doku ile ilişki göstermişlerdir^{1.3.4.10.15.33}. Geç dönem transplantları içinde neokortikal dokunun en iyi neticeyi verdiği belirtilmektedir^{15.16}.

Serimizdede literatüre uygun olarak geç dönem neokortikal beyin greftlerinin yaşadığı ve aksonal uzantıların spinal korda ulaştığı tesbit edilmiştir. Ayrıca greftin 10 sıçanda da oluşturulmuş kaviteyi doldurduğu görülmüştür.

Çalışmamızda kullanılan greftler 17, 18 günlük embryolardan elde edilmiştir. Filogenetik olarak yaşlı veya ontogenetik olarak genç nöronların greft olarak koyulmaya daha müsait oldukları belirtilmiştir⁹. 15-16 günlük embryoda neokorteksin histogenezisinin başladığı, 21-22. günlerde ise sonlandığı bildirilmektedir^{14.34.35}. Değişik embryo gelişim evresinde greft olarak koyulan doku büyümesinde değişik olmaktadır^{14.15}. Embryo yaşına göre, greftlerin kıyaslanmasında, erken yaş embryolardaki nöroepitelial hücrelerin büyüme potansiyellerinin daha fazla olduğu gösterilmiştir¹⁵.

DG II'de geç dönem embryonik neokortikal dokular literatüre uygun olarak yaşam, büyüme ve gelişme göstermişlerdir.

Değişik çalışmalarda greft koyulan intakt spinal kordda, retansiyona bağlı intraparakimal greftler oluşturulamamaktadır. Tam kesi sonrası da greftin intra-

parankimal konneksiyonu başarısız olmaktadır. Parsiyel lezyonlar sonrası iyi netice verdiği belirtilmektedir^{1.3.15.16}.

Çalışmamızda, literatüre uyumlu olarak, erken dönemde koyulan neokortikal doku greftleri kavitasyon açılmasına rağmen, oluşan ödem, retansiyon ve çıkan metabolitlerin yarattığı lizis nedeniyle intraparankimal yerleşim ve büyümeyi sağlayamamıştır. Greftlerin histolojik olarak incelenmelerinde hacim itibarıyla küçülmüş olmaları ve kavite içinde yer yer hücre kümeleri şeklinde görülmeleri, fibrogial skar dokusunun artmış olması erken implantasyonun literatüre uyumlu dezavantajlarını göstermektedir. Buna karşı geç dönem greftlerinde ultrastrüktürel incelemelerde, neokortikal doku greftleri kaviteyi doldurmakta ve nöronların yaşaması yanısıra aksonal uzantılar kord dokusu ile ilişki göstermektedir. Literatürde de kavite hazırlanmasını takip eden geç dönemde gelişen vaskülarizasyonun greft yerleşim ve beslenmesini olumlu yönde etkilediği ve bu geç dönem uygulamalarında, erken dönem patogenezinin eleme edilmesinin faydası belirtilmektedir^{3.11.15.32}.

Değişik araştırmacılarca kavite hazırlanmasında ve greftin yerleştirilmesinde çeşitli sorunlar belirtilmiş, subpial girişim, plazma veya sütür yöntemleriyle değişik greftlerin yerleştirilmesi veya enjeksiyon yöntemleri bildirilmiştir^{1.3.4.15}. Çalışmamızda dorsal kolumnada dura ve araknoidin insizyonlarının 2 mm'lik farkla yapılmasından sonra enjeksiyon yoluyla intraparankimal greft koyulmuştur. Bu yöntemle greftin ekstraparankimal bölgeye yayılmadığı görülmüştür.

Sonuç olarak, spinal korda erken dönemde koyulan fetal beyin greftlerinin hücre kümeleri şeklinde kaviteyi hiç bir zaman doldurmadan ve 2 sıçan dışında parankimal birleşim göstermeden yaşadıkları, buna karşın geç dönemde koyulan greftlerin, aksonal uzantı oluşturdukları, intraparankimal kaviteyi doldurup medulla ile ilişki kurdukları tesbit edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. KAO, C.C.: Comparison of healing process in transected spinal cords grafted with autogenous brain tissue, sciatic nerve, and nodose ganglion. *Exp. Neurol.*, 44: 424-439, 1974.
2. PALLINI, R., FERNANDEZ, E., SBRICCOLI, A.: Retrograde degeneration of corticospinal axons following transection of the spinal cord in rats. *J. Neurosurg.*, 68: 124-128, 1988.
3. KAO, C.C., CHANG, L.W., BLOODWORTH, M.B.: Axonal regeneration across transected mammalian spinal cord: An electron microscopic study of delayed microsurgical nerve grafting. *Exp. Neurol.*, 54: 591-615, 1977.
4. RICHARDSON, P.M., MC GUINNESS, U.M., AGAUYO, A.J.: Peripheral nerve autografts to the rat spinal cord: Studies with axonal tracing methods. *Brain Res.* 7: 147-162, 1982.
5. ALBRIGHT, L.: Techniques of spinal cord surgery in fetal rats. *Neurosurg.*, 20: 240-242, 1987.
6. WARDROPE, J., WILSON, D.H.: Peripheral nerve grafting in the spinal cord. A histological and electrophysiological study. *Paraplegia.* 24: 370-378, 1986.

7. CAJAL, S.R.: Degeneration and Regeneration of Nervous System (trans) by May, R.M. London, Oxford Uni. Press, 1928, Vol. 2.
8. SUGAR, O., GERARD, R.W.: Spinal cord regeneration in the rat. *J. Neurophysiol*, 3: 1-19, 1940.
9. KAO, C.C., SHIMIZU, Y., PERKINS, L.C., FREEMAN, L.W.: Experimental use of cultured cerebellar cortical tissue to inhibit the collagenous scar following spinal cord transection. *J. Neurosurg*, 33: 127-139, 1970.
10. NYGREN, L.G., OLSON, L., SEIGER, A.: Monoaminergic reinnervation of the transected spinal cord by homologous fetal brain grafts. *Brain Res.* 129: 227-235, 1977.
11. PERKINS, L.C., SOLOW, E., FREEMAN, L.W.: The effect of enzymatic debridement on scar formation and cavitation in experimental spinal cord transection. *Neurol*, 20: 1185-1187, 1970.
12. AIHARA, H.: Autotransplantation of the cultured cerebellar cortex for spinal cord reconstruction. *Brain. Nerve*, 22: 769-784, 1970.
13. MURRAY, G., GRAY, U.E., GRAVES, A.: Regeneration in injured spinal cord. *Am. J. Surg*, 109: 406-409, 1965.
14. DAS, G.D., HALLAS, B.H., DAS, G.K.: Transplantation of brain tissue in the brain of rat 1. Growth characteristics of neocortical transplants from embryos of different ages. *Am. J. Anat*, 158: 135-145, 1980.
15. DAS, G.D.: Neural transplantation in the spinal cord of adults rats. *J. Neurol. Sci.* 62: 191-210, 1983.
16. DAS, G.D.: Neural transplants in the spinal cord of the adults rats. *Anat. Rec.* 119: 64 A, 1981.
17. PERLOW, M.J.: Brain grafting as a treatment for Parkinson's disease. *Neurosurg.* 20: 335-342, 1987.
18. BERNSTEIN, J.J., BERNSTEIN, M.E.: Neuronal alteration and reinnervation following axonal regeneration and sprouting in mammalian spinal cord. *Brain Behav. Evol*, 8: 135-161, 1973.
19. PRENDERGAST, J., STELZNER, D.J.: Increases in collateral axonal growth rostral to a thoracic hemisection in neonatal and weanling rat. *J. Comp. Neurol.* 166: 145-162, 1976.
20. BERNSTEIN, J.J., BERNSTEIN, M.E.: Axonal regeneration and formation of synapses proximal to the site of lesion following hemisection of the rat spinal cord. *Exp. Neurol.* 30: 336-351, 1971.
21. BERNSTEIN, J.J., GELDERD, J.B., BERNSTEIN, M.E.: Alteration of neuronal synaptic complement during regeneration and axonal sprouting of rat spinal cord. *Exp. Neurol.* 44: 470-482, 1974.
22. TATOR, C.H., RIVLIN, A.S., LEWIS, A.J., SCHMOLL, B.: Effect of triiodo-L-thyronine on axonal regeneration in the rat spinal cord after acute compression injury. *J. Neurosurg*, 58: 406-410, 1983.
23. FERINGA, E.R., WENDT, J.S., JOHNSON, R.D.: Immunosuppressive treatment on enhance spinal cord regeneration in rats. *Neurol*, 24: 287-293, 1974.
24. RAISMAN, G.: Neuronal plasticity in the septal nuclei of the adult rat. *Brain Res*, 14: 25-48, 1969.

25. LAMPERT, P., CRESMAN, M.: Axonal regeneration in the dorsal columns of the spinal cord of adult rats. *Lab. Invest*, 13: 825-839, 1964.
26. HALLENBECK, J.M., JACOBS, T.P., FADEN, A.I.: Combined PGI₂ indomethacin and heparin improves neurological recovery after spinal trauma in cats. *J. Neurosurg.* 58: 749-754, 1983.
27. JACOBS, T.P., SHOHAMI, E., BAZE, W., BURGARD, E.B.S., GUNDERSON, C., HALLENBACK, J.M., FEUERSTEIN, G.: Deteriorating stroke model: Histopathology, edema, and eicosanoid changes following spinal cord ischemia in rabbits. *Stroke*, 18: 741-750, 1987.
28. BALENTINA, J.D.: Pathology of experimental spinal cord trauma. *Lab. Invest.* 39: 236-253, 1987.
29. HALL, E.D., WOLF, D.L.: A pharmacological analysis of the pathophysiological mechanism of postraumatic spinal cord ischemia. *J. Neurosurg.* 64: 951-961, 1986.
30. SCOTT, D., LIU, C.N.: Factors promoting regeneration of spinal neurons. Positive influence of nerve growth factor. *Progr. Brain Res*, 13: 127-150, 1964.
31. GOLDBERGER, M.E., MURRAY, M.: Reinstitution of function and collateral sprouting in the cat spinal cord. The deafferented animal. *J. Comp. Neur.*, 158: 37-54, 1974.
32. KORFALI, E.: Sıçanlarda denerve edilmiş korpus striatum'un f3tal dopaminergic n3ron greftleriyle reinnervasyonu. Doçentlik tezi, 1981.
33. RICHARDSON, P.M., ISSA, M.K., AGUAYO, A.J.: Regeneration of long spinal axons of the rat. *J. Neurocytol.* 13: 165-182, 1984.
34. BERRY, M., ROGERS, A.W.: The migration of neuroblast in the developing cerebral cortex. *J. Anat.* 99: 691-709, 1965.
35. BERRY, M., ROGERS, A.W., EAYRS, T.J.: Pattern of cell migration during cortical histogenesis. *Nature*, 203: 591-593, 1964.

Yard. Doç. Dr. Kaya AKSOY
U.Ü. Tıp Fakültesi
Nöroşirürji Anabilim Dalı
BURSA