

Fetal Substansiya Nigra Greftlerinin Korpus Striatumdaki Dopamin Reseptörleri Üzerine Etkileri *

Ender KORFALI*

ÖZET

Çalışmamızda intraventriküler 6-OHDA enjeksiyonlarıyla substansia nigra (SN) dejenerasyonu yapılan sıçanlarda fetal nöral greftlerin korpus striatumdaki dopamin reseptörleri üzerindeki etkileri incelendi.

Greftlemeden bir ay sonra yapılan ³H-Spiperone bağlanmasında kontrol grubundaki sıçanlarda dopamin reseptörlerinin % 300 oranında artma gösterdiği saptandı. Greftli sıçan grubunda ise greftli taraftaki korpus striatumdaki dopamin reseptör sayısında normale doğru % 25 lik, greftsiz tarafta ise % 15'lik bir düzelme olduğu bulundu. Neticelerin istatistiki olarak anlamlı olmamasına rağmen substansia nigra greftlerinin korpus striatumdaki dopamin reseptörlerinde normale doğru düzelme meydana getirdiği görüldü.

SUMMARY

The Effect of Featal Substansia Nigra Grafts on the Corpus Striatum Dopamine Receptors

Effects of featal substansia nigra grafts on the corpus striatum dopamine receptors were investigated after the destruction of the nigrostriatal dopaminergic pathways with intraventricular 6-OHDA.

One-Month after implantation, the measurement of ³H-Spiperone binding showed 300 % increase in dopamine receptors in control group rats ($P < 0.01$), 25 % decrease to normal levels in grafted group ($P > 0.05$) and 15 % decrease in non-grafted side of the grafted group ($P > 0.05$). Although the results were not statistically significant it implied that substansia nigra grafts cause some reduction towards to normal levels on the corpus striatum dopamine receptors.

* Doç. Dr. ; Uludağ Üniversitesi Nöroşirürji Anabilim Dalı

** Bu çalışma Uludağ Üniversitesi Araştırma Fonundan (85-02) alınan destekle gerçekleştirilmiştir.

Son yıllarda yapılan araştırmalarda erişkin memelilerinin santral sinir sistemlerinin (SSS) myelinsiz veya az myelinli nörönlarının bir kısmında rejenerasyon yeteneği olduğu ve beynin bazı durumlarda bozuk devresini tamir edebildiği veya yeni fonksiyonel bağlantılar kurabildiği gösterilmiştir^{1.2.3.4.5}. Erişkin memelilerinin SSS'lerinin yıkık bağlantılarını yeniden kurma yeteneklerinin olduğunu gösteren güzel örnekler, fetal beyin parçaları kullanılarak sıçanlarda yapılan greft çalışmalarıdır^{6.7.8.9.10.11.12}. Bu çalışmalarda greftlerin erişkin sıçanların beyninde denerve edilmiş bölgelerde Greftle-Ahıcı doku arasında karşılık bağlantılar kurabildikleri gösterilmiştir. Elektron mikroskopik ve elektron fizyolojik çalışmalarla da alıcının denerve edilmiş nörönları ile greftin nörönlarından büyüyen aksönların fonksiyonel ilişkiler oluşturdukları görölmüştür^{11.13}. Nöral greftlerin kullanılmasıyla Nigrostriatal sistemleri denerve edilmiş sıçanların motor aktivitelerinin düzeltilebileceği biokimyasal bozuklukların da azaltılabileceği gösterilmiştir^{14.15.16.17.18.19.20.21}.

Çalışmamızda intraventriküler 6-OHDA enjeksiyonlarıyla substansiya Nigra (SN) dejenerasyonu yapılan sıçanlarda fetal nöral greftlerin dopamin reseptörleri üzerindeki etkileri incelenildi. Greftlerin meydana getirebileceği biokimyasal değişimlerin ³H-Spiperone bağlanmasıyla ölçölmesi amaçlandı.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi Deney Hayvanları Araştırma Merkezi'nde yapılmıştır. Deneyde kullanılan sıçanlar yakın akrabalı yetiştirilmiş Rattus Norvegicus Albino/Bursa cinsi sıçanlar olup 175-250 gr. ağırlıktaydılar. SN greftleri ise 10-12 günlük fetal yavru sıçanlardan alındı. Deneyde tüm gruplarda 50 sıçan kullanıldı. Bütün cerrahi girişimler steril şartlarda ve operasyon mikroskobu kullanılarak yapılmıştır.

a) Sıçanların Dopaminerjik Sistemlerinin Denervasyonu:

Bu işleme girecek sıçanlar gerekli operasyon hazırlıklarından sonra desikatör içinde verilen çok hafif eter anesteziyası altında Perlov ve arkadaşlarının¹⁵ verdikleri stereotaksik koordinatlar kullanılarak intraventriküler enjeksiyon yeri saptandı. Yalnız kraniyumu delecek şekilde hazırlanan bir iğne ile kraniyuma delik açıldı. Açılan bu delikten de sadece 3.5 mm.'lik ucu intraserebral olarak ventrikül içine girebilecek şekilde hazırlanmış Hamilton enjektörü (0.5 ml) ile buzlu ortamda bekletilen 6-OHDA (Sigma Chemical Co. Londra) 250 µg/25 ml içinde olacak şekilde intraventriküler olarak enjekte edildi. Enjeksiyon deliği ilacın geri gelmemesi için Bone-Wax'la kapatıldı.

b) Transplantasyon Kavitelerinin Hazırlanması:

6-OHDA enjeksiyonundan 2 ay kadar sonra greft ve kontrol gruplarını oluşturan hayvanlarda greftlerin yerleştirileceği kavitelerin hazırlanmasına başlandı. Bu işlemede Björklund ve Stenevi'nin geliştirdikleri teknik kullanıldı¹⁶.

Sıçanlar Pentobarbital Sodium 35 mgr./kg. İP verilerek uyutulduktan sonra kafaları, kafa tesbit edicisine yerleştirildi ve steril şartlar altında skalp insizyonu yapıldı. El perforatörü ile sağ koronel sütürün önüne ve sagittal sütürün yanına 2 mm. çapında delik açıldı. Deliğin kenarlarında kalan ince kemik lamelleri keskin uçlu mikro disektör yardımıyla çıkarıldı. Dura açıldıktan sonra kavitenin yapılacağı

bölge üzerindeki serebral damarlar koterize edildi. 1 mm. çapındaki cam aspiratör ucuyla korpus striatuma kadar derinlikteki kortikal ve subkortikal bölgeler aspire edilerek korpus striatum üzerindeki 2x3 mm.'lik greft kavitesi hazırlandı. Kanama kontrolü bipolar koterle ve ince pamuklar yardımıyla kanamanın durması beklenilerek yapıldı.

c) Verici (Dönör) Gebe Sıçanların Hazırlanması:

Dönör olarak kullanılacak gebe sıçanlar, DAS ve arkadaşlarının²² yöntemiyle hazırlandı. Bu yöntemle göre bir gece damızlık erkek yanında çiftleşmeye bırakılan dişi sıçanların vaginalarından ertesi gün yapılan yaymada spermin görülmesiyle o dişi sıçan gebe olarak kabul edildi ve o gün gebeliğinin 1.'inci günü olarak alındı. Sperm mevcut olmayanlarda ise spermin mevcudiyeti görülene kadar aynı işlem tekrarlanıldı. Böylece transplantasyon için kullanılacak embriyonların istenilen yaş ve büyüklükte olması bu yöntemle tama yakın bir şekilde sağlandı.

Sıçanlar bu yöntemle gebe bırakıldıktan sonra transplantasyonun yapılacağı 15-21'inci günler arasında Pentobarbital Sodium (35 mgr./kg İP) anestezisi altında sırt üstü yatırılarak steril koşullar altında laparotomi yapılarak uterus ve embriyonların durumu incelendi. Embriyonların sayısına ve durumlarına göre bir gebe sıçandan kaç embriyo alınabileceği görüldü.

d) Alıcı Sıçanların Hazırlanması:

6-OHDA verilerek dopaminerjik sistemleri denerve edilmiş alıcı sıçanlar Pentobarbital Sodium (35 mgr./kg İP) verilerek 5'erli gruplar halinde uyutulduktan sonra kafalarına kafa tesbit edicisi takıldı ve eski insizyon yeri gerekli sterilizasyon yapıldıktan sonra açıldı. Greft kavitesi gözden geçirildikten sonra serum fizyolojikle ıslatılmış küçük bir pamuk parçası kavite içine koyuldu ve cildin üzeri örtüldü. Gruptaki diğer sıçanlar hazırlanana kadar sıçanlar bekletildi.

e) Embriyonun Hazırlanması:

Daha önceden laparotomi yapılarak hazır vaziyette bektetilen 15-21 günlük embriyo (Crump-rump uzunluğu 15-33 mm.) ihtiva eden gebe sıçanlardan uterus duvarı kesilerek amnion zarları sağlam bir şekilde embriyo çıkarıldı. Amnion zarları açılan embriyonun yaşadığı tesbit edildikten sonra kafa derisi ve yumuşak olan kraniyum kesilerek beyin sapı ringer laktat ihtiva eden saat camı içine koyuldu.

f) Greft Parçasının Alınması:

Greft parçasının alınması ve yerine koyulması Das ve arkadaşları tarafından tarif edildiği şekilde yapıldı²². Dopaminerjik nöronları ihtiva eden greft parçası Olson ve Seiger'in²³ tanımladığı şekilde beyin sapının ventral mesensefalik bölgesinden mesensefalik fleksörün verteksi ile mamiller bölgenin kaudal kenarı arasında kalan kısımdan alındı. Bu bölgeden alınan 1-2 mm³'lük parça, hazır bekletilen alıcı sıçanların kavitesi içine koyuldu. Gebe sıçanlardan ortalama 3-4 embriyo alındı. Günde 7-8 sıçana greft koyuldu.

g) Tyrosine Hydrosilaz Aktivitesinin Ölçülmesi:

Tyrosine Hydrosilaz (TH) aktivitesi Waymire ve arkadaşlarının²⁴ tanımladıkları bir yöntemin modifikasyonu ile greft dokularında ve korpus striatumlarda ölçüldü. Bu yöntem katekolamin sentezinde L-(I-C¹⁴) Tyrosin'in TH yardımıyla DOPA'ya DOPA'nın da aromatik L-Aminoasit dekarboksilaz tarafından Dopamin'e çevril-

mesi sırasında açığa çıkan radyoaktif CO₂'in sayılması esasına dayanmaktadır.

h) ³H Spiperon Ölçülmesi:

Greft koyulmasından bir ay sonra sıçanlar öldürüldü ve korpus striatuları çıkarılarak greftli ve greftsiz tarafta ve kontrol grupta dopamin reseptörleri sayıldı. Bu sayımda reseptörlere bağlanan radyoaktif ³H Spiperon kullanılmıştır^{2,5}. Greftli ve greftsiz sıçanlardan çıkarılan korpus striatular 10 hacim 0.32 Molar sükras ile öğütüldükten sonra santrifüje edildiler. Dipteki çöküntü yeniden fosfat tampon (pH: 7.4 50 mM) 200 µl, 1 mg. yaş korpus striatum olacak şekilde öğütüldü. Bu homojenatlardan 200'er lamda alındı ve ortamda mevcut bütün reseptörleri işgal edebilecek miktarda ³H-Spiperon konuldu. 37°C 20 dakika kadar tutuldu. Takiben vakum altında GF/B filtrelerinden süzülde. Reseptöre bağlı ve filtrede tutulan radyoaktivite Liquid Scintillation Spectrometresinde 1 dakika süreyle sayıldı. Reseptör dışı yerlere bağlanma 2. seri tüpde radyoaktif olmayan haloperidol (Dopamin reseptör antagonisti) 10-6 M konsantrasyonda varlığında bulundu. Bu tüplerde olan bağlanma spesifik olmayan (reseptör dışı) bağlanma olarak ele alındı. Her filtredeki radyoaktivite ve Spiperon'un spesifik aktivitesi de mg doku başına fentamolekül bağlanma olarak hesaplandı ve çiftleştirilmiş T testi ile değerlendirme yapıldı.

BULGULAR

1. Tirozin Hidroksilaz Aktivitesi Bulguları:

İntraventriküler 6-OHDA verildikten 12 gün sonra nörotoksinin etkisini ölçmek için 6 adet normal ve 10 adet 6-OHDA enjekte edilmiş sıçan başları kesilerek öldürüldü ve korpus striatuları çıkarıldı. Tirozin Hidroksilaz aktivitesi (TOH) radyoenzimatik olarak tayin edildi (Tablo I). Bu tablodan anlaşılacağı üzere katekolamin nörotoksini olan 6-OHDA korpus striatumdaki dopamin nöronlarının % 49.4'ünü tahrip etmiştir.

Tablo: I
6-OHDA İV Enjeksiyonundan Sonra Korpus Striatumda
Tirozin Hidroksilaz Aktivitesi

Gruplar	n	Ortalama TOH Değerleri n mol ¹⁴ CO ₂ /Doku/Saat	Değerlendirme % Kontrol
Kontrol	6	3.57 ± 0.05	% 100
6-OHDA'li	10	1.77 ± 0.08	% 49.4 (P < 0.05)

2. ³H-Spiperon Bağlanması Bulguları:

Greft koyulduktan 1 ay sonra sıçanlar öldürüldü ve korpus striatuları çıkarılarak greftli ve greftsiz tarafta dopamin reseptörleri sayıldı. Bu sayımda reseptörlere bağlanan radyoaktif ³H-Spiperon kullanıldı. Deney sonuçları (Tablo II)'de gösterilmiştir.

Tablo: II
Greftli ve Greftsiz Sıçanların Korpus Striatumlarında
³H Spiperon Bağlanması

Gruplar	n	³ H-Spiperon Bağlanması	
		Fentamolekül/mg/Doku	Değerlendirme
Kontrol	3	12.6 ± 3.5	
Deney (D ₁)	17	36.5 ± 7.5	DI-K t: 2.88 P < 0.01
Deney Greftli Taraf (D ₂)	17	27.0 ± 5.3	D ₂ -D ₁ t: 1.034 P > 0.05
Deney Greftsiz Taraf (D ₃)	17	31.8 ± 8.9	D ₂ -D ₃ t: 0.46 P > 0.05

Deney grubunda kontrol gruba göre reseptör sayısı ileri derecede artmış (% 300) olarak bulundu. Bu sonuç istatistiki olarak anlamlıydı (P < 0.01). Deney grubundaki sıçanlarda greft koyulan grupla greftsiz grup arasında reseptör sayısında normale doğru % 25'lik bir düşüş olmasına rağmen bu sonuç anlamlı bulunmadı (P > 0.05). Ayrıca greftli sıçanların greftli taraftaki KS ile greftsiz taraftaki KS'leri arasında da reseptör sayısında normale doğru % 15'lik bir düşüş olmasına rağmen bu neticede istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır (P > 0.05).

TARTIŞMA

Fetal ve yeni doğmuş sıçanlardan alınan beyin dokusu greftlerinin erişkin sıçan beyninde yaşayabileceği değişik araştırmalarla gösterilmiştir^{6,7,8,9,26,27}. Ayrıca greftin immatür nöronlarının alıcı beyninde gelişmesine devam ettiği ve yapısal olarak iyi organize olmuş dokulara dönüştüğü ve alıcı beyni ile bağlantı kurduğu histolojik yöntemlerle de saptanmıştır^{6,7,8,9,13,14,16,21,26,28,29}.

Nigrostriatal sistemi tek taraflı 6-OHDA verilerek tahrip edilmiş sıçanlarda dopamin açığa çıkaran amfetamin ve apomorfin gibi ilaçların lezyonlu sahaya doğru ipsilateral ve kontrolateral dönüş meydana getirdiği ayrıntılarıyla araştırılmıştır^{30,31}. Bu ilaçların bu özelliğinden faydalanılarak SN greftli sıçanlarda greftlerin meydana getirdiği motor davranış değişiklikleri çeşitli araştırmalarla incelenmiş ve greftin bu asimetric motor davranış şeklini düzelttiği gösterilmiştir^{14,15,16,17,19,20,21}. Greftin çıkarılmasının ise asimetric motor bozukluğu tekrar oluşturduğu gözlenmiştir^{14,19}.

Nigrostriatal sistemde embriyonik SN greftinin meydana getirdiği biokimyasal değişiklikler bazı çalışmalarla araştırılmış^{20,21,32} ve greftlerin katekolamin sentez ve depo eden nöronlarda bulunan spesifik bir enzim olan TOH aktivitesini arttırdığı da gösterilmiştir²¹. Bu enzim aktivitesindeki artışla birlikte sıçanların spontan motor aktiviteleri de düzelmiştir.

Araştırmamızda 6-OHDA enjeksiyonundan sonra sıçanların KS larındaki TOH aktivitelerinin normalin % 50'sine kadar düştüğü saptandı. Katekolaminerjik nöronlarda tam yıkım ortaya çıktıktan sonra³³ kontrol grubundaki enzim aktivitesinde % 50-80'lik düşüşün haftalar sonra bile değişmediği ve olayın irreversible olduğu bilinmektedir^{34,35,36}.

Nigrostriatal sistemde irreversible harabiyet meydana getirdikten ve bunu TOH aktivitesindeki % 49.4'lik düşmeyle saptadıktan sonra çalışmamızda nöral greftlerin dopamin reseptörleri üzerindeki etkisini ³H Spiperon bağlanmasını inceleyerek araştırdık.

6-OHDA'nin konsantrasyonuna bağlı olarak KS'daki Dopamin düzeyinin düştüğü^{34, 35, 37} ve dopamin reseptörlerinin sayısının arttığı bilinmektedir^{25, 38, 39}. Çalışmamızda da normal sıçan grubuna göre deney grubundaki sıçanların ³H Spiperon bağlanmasında % 300'lük bir artma ortaya çıkmıştır. Bu artış literatüre uygunluk göstermektedir.

³H-Spiperodal autoradiografi yöntemiyle reseptör dansitesinin 6-OHDA enjeksiyonlarından sonra incelendiği araştırmalarda da reseptör dansitesinin % 15-45 arasında artma gösterdiği saptanmıştır^{38, 40}. Denerve edilmiş dopaminerjik sistemin fetal SN greftleriyle reinnervasyonundan sonra grefte komşu bölgelerde dopamin konsantrasyonunun arttığı ve DA düzeyinin kontrolün % 30'una kadar yükseldiği gösterilmiştir^{20, 32}. Korfali ise TOH düzeyini ölçtüğü çalışmasında greftlemeden sonra ikinci ayda TOH aktivitesinin normal sıçan grubunun % 59.2'sine yükseldiğini ve bu yükselmenin 5.inci aya kadar sürdüğünü ve sonra düştüğünü saptamıştır²¹. Bu çalışmalar greftin biokimyasal olarak fonksiyon yaptığını göstermektedir. Fakat dopamin reseptörleri hakkında fikir vermemektedir.

Freed ve arkadaşları fetal SN greftleriyle yaptıkları bir araştırmada greftin etkisiyle komşu korpus striatum bölgelerinde dopamin reseptör dansitelerinin normal seviyelere düştüğünü ³H-Spiroperidol autoradyografisi ile göstermişlerdir³⁸. Korpus striatum dışına koyulan greftlerde ise bu etkiyi gözlememişlerdir.

Çalışmamızda 6-OHDA enjeksiyonundan sonra dopamin reseptörlerinde % 300'lük bir artış saptanmıştır. Greft koyulmasından 1 ay sonra yapılan ölçümlerde korpus striatumda ³H-Spiperon bağlanmasında % 25'lik bir düzelme görülmesine rağmen bu düzelme istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır (P > 0.05). Ayrıca greftli tarafın KS'unun dopamin reseptörlerinde greftsiz tarafa göre % 15'lik bir düzelme saptanmasına rağmen bu farklılıkta anlamlı bulunmamıştır (P > 0.05).

Literatürde çalışmamızda olduğu gibi ³H-Spiperon bağlanmasını inceleyen başka bir çalışma olmadığından neticelerimizi karşılaştırma olanağı bulamadık.

Sonuçlarımız istatistiki olarak anlamlı olmamasına rağmen fetal SN greftlerinin reseptör bağlantılarında kısmende olsa düzelme meydana getirdiğini göstermektedir. Bu konuda daha ileri çalışmalar yapılması gerekmektedir. İntraserebral greft çalışmalarının geliştirilmesi gelecek yıllarda Parkinson Hastalığı gibi nörodegeneratif hastalıkların tedavisine ışık tutabilecektir.

KAYNAKLAR

1. SVENDGAARD, N., BJÖRKLUND, A. STENEVI, U.: Regeneration of central cholinergic neurons in the adult rat brain. *Brain Res.*, 102: 1-22, 1976.
2. BJÖRKLUND, A., STENEVI, U.: Regeneration of monoaminergic and cholinergic neurons in the mammalian central nervous system, *Physiol. Rev.*, 59: 62-100, 1979.

3. EMSON, P.C., BJÖRKLUND, A., STENEVI, U.: Evaluation of the regenerative capacity of central dopaminergic, noradrenergic and cholinergic neurons using iris implants as targets, *Brain Res.*, 135: 87-105, 1977.
4. EMSON, P.C., BJÖRKLUND, A., STENEVI, U.: Possible regeneration of γ -aminobutyric acid-containing fibres into irides transplanted into the central nervous system, *Nature*, 259: 567-570, 1976.
5. NOBIN, A., BAUMGARTEN, H.G., BJÖRKLUND, A., LACHENMAYER, L., STENEVI, U.: Axonal degeneration and regeneration of the bulbospinal indolamine neurons after 5, 6-Dihydroxytryptamine treatment, *Brain Res.*, 56: 1-24, 1973.
6. DAS, G.P., ALTMAN, J.: Transplanted precursors of nerve cells: Their fate in the cerebellums of young rats, *Science*, 173: 637-638, 1971.
7. LUND, R.D., HAUSCHKE, S.D.: Transplanted neural tissue develops connections with host rat brain. *Science*, 193: 582-584, 1976.
8. JAEGER, C.B., LUND, R.D.: Efferent fibers from transplanted cerebral cortex of rats, *Brain Res.*, 165: 338-342, 1979.
9. DAS, G.D., HALLAS, B.H.: Transplantation of brain tissue in the brain of adult rats, *Experientia*, 34: 1304-1306, 1978.
10. BJÖRKLUND, A., KROMER, L.F., STENEVI, U.: Cholinergic reinnervation of the rat hippocampus by septal implants stimulated by perforant path lesion. *Brain Res.*, 173: 57-64, 1979.
11. BJÖRKLUND, A., SEGAL, M., STENEVI, U.: Functional reinnervation of rat hippocampus by locus coeruleus implants, *Brain Res.*, 170: 409-426, 1979.
12. KROMER, L.F., BJÖRKLUND, A., STENEVI, U.: Regeneration of the septohippocampal pathways in adult rats is promoted by utilizing embryonic hippocampal implants as bridges, *Brain Res.*, 210: 173-200, 1981.
13. BEEBE, B.K., MOLLGORD, K., BJÖRKLUND, A., STENEVI, U.: Ultrastructural evidence of synaptogenesis in the adult rat dentate gyrus from brain stem implants, *Brain Res.*, 167: 391-395, 1979.
14. BJÖRKLUND, A., STENEVI, U.: Reconstruction of brain circuitries by neural transplants, *Trends in Neuroscience*, 2: 301-306, 1979.
15. PERLOW, M.J., FREED, W.J., HOFFER, B.J., SEIGER, O., OLSON, L., WYATT, R.J.: Brain grafts reduce motor abnormalities produced by destruction of nigrostriatal dopamine system, *Science*, 204: 643-647, 1979.
16. BJÖRKLUND, A., STENEVI, U.: Reconstruction of the nigrostriatal dopamine pathway by intracerebral nigral transplants *Brain Res.*, 177: 555-560, 1979.
17. DUNNETT, S.B., BJÖRKLUND, A., STENEVI, U., IVERSEN, S.D.: Nigral transplants can compensate for functional deficits in rats with unilateral 6-OHDA lesions of the nigrostriatal pathway. Abstracts of the Fourth European Neuroscience Meeting, Brighton, U.K. September 16-19. 1980. NELED suppl. 5 (1980), Elsevier/North-Holland, p. 421.
18. BJÖRKLUND, A., SCHMIDT, R.H., STENEVI, U.: Functional reinnervation of the neostriatum in the adult rat by use of intraparenchymal grafting of dissociated cell suspensions from the substantia nigra, *Cell Tissue Res.*, 212: 39-45, 1980.

19. BJÖRKLUND, A., DUNNETT, S.B., STENEVI, U., LEWIS, M.E., IVERSEN, S.D.: Reinnervation of the denervated striatum by substantia nigra transplants: Functional consequences as revealed by pharmacological and sensorimotor testing, *Brain Res.*, 199: 307-333, 1980.
20. FREED, W.J., PERLOW, M.J., KAROUM, F., SEIGER, O., OLSON, L., HOFFER, B.J., WYATT, R.J.: Restoration of dopaminergic function by grafting of fetal rat substantia nigra to the caudate nucleus: Long term behavioral biochemical and histochemical studies, *Ann. Neurol.*, 8: 510-519, 1980.
21. KORFALI, E.: Sıçanlarda denerve edilmiş korpus striatum'un fetal dopaminerjik nöron greftleriyle reinnervasyonu, Doçentlik Tezi, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, 1981.
22. DAS, G.D., HALLAS, B.H., DAS, K.G.: Transplantation of neural tissues in the brains of laboratory mammals: Technical details and comments, *Experientia*, 35: 143-153, 1979.
23. OLSON, L., SEIGER, O.: Brain tissue transplanted to the anterior chamber of the eye I. Fluorescence histochemistry of immature catecholamine and 5-Hydroxytryptamine neurons reinnervating the rat iris. *Z. Zellforsch.*, 135: 175-194, 1972.
24. WAYMIRE, J.C., BJUR, R., WEINER, N.: Assay of tyrosine hydroxylase by coupled decarboxylation of dopa formed from (¹⁴C) L-tyrosine, *Analyt. Biochem.*, 43: 588-600, 1971.
25. WADDINGTON, J.L., CROSS, A.J. LONGDEN, A., OWEN, F., POULTER, M.: Apomorphine induced rotation in the unilateral 6-OHDA - Lesioned rat: Relationship to changes in striatal adenylate cyclase activity and ³H-Spiperone binding, *Neuropharmacol.* 18: 643-645, 1979.
26. STENEVI, U., BJÖRKLUND, A., SVENDGAARD, N.A.: Transplantation of central and peripheral monoamine neurons to the adult rat brain: Techniques and conditions for survival, *Brain Res.*, 114: 1-20, 1976.
27. LE GROSS CLARK, W.E.: Neuronal differentiation in implanted foetal cortical tissue, *J. Neur. Psy.*, 3: 263-272, 1940.
28. JAEGER, C.B., LUND, R.D.: Transplantation of embryonic occipital cortex to the brain of newborn rats. An autoradiographic study of transplant histogenesis, *Exp. Brain Res.*, 40: 265-279, 1980.
29. GRAZIADEI, P.P.C., KAPLAN, M.S.: Regrowth of olfactory sensory axons into transplanted neural tissue 1. Development of connections with the occipital cortex, *Brain Res.*, 201: 39-44, 1980.
30. UNGERSTEDT, U., ARBUTHNOTT, G.W.: Quantitative recording of rotational behavior in rats after 6-Hydroxydopamine lesions of the nigrostriatal dopamine system, *Brain Res.*, 24: 485-493, 1970.
31. UNGERSTEDT, U.: Use of intracerebral injections of 6-hydroxydopamine as a tool for morphological and functional studies on central catecholamine neurons, In: 6-Hydroxydopamine and Catecholamine Neurons. Eds: Malmfors, T., Thoenen, H., North-Holland Publishing Co., Amsterdam-London, 1971, pp. 315-332.

32. INGWAR, M., LINDWALL, O., SCHMIDT, R.H., STENEVI, U., BJÖRK-LUND, A.: Functional activity of intrastriatal transplants of substantia nigra as revealed by ^{14}C -2 Deoxy-D-glucose autoradiography and dopamine metabolism measurements. Abstracts of the Fourth European Neuroscience Meeting. Brighton, U.K. September 16-19, 1980. NELED Suppl. 5 (1980) Elsevier/North-Holland, p. 424.
33. QUIK, M., IVERSEN, L.L., LANDER, A., MACKAY, A.V.P.: Use of ADTN to define specific ^3H -spiperone binding to receptors in brain, *Nature*, 274: 513-514, 1978.
34. VERSEN, L.L., URETSKY, N.J.: Regional effects of 6-hydroxydopamine on catecholamine containing neurons in rat brain and spinal cord, *Brain Res*, 24: 364-367, 1970.
35. BREESE, G.R., TRAYLOR, T.D.: Depletion of brain noradrenaline and dopamine by 6-hydroxydopamine, *Br. J. Pharmacol*, 42: 88-89, 1971.
36. IVERSEN, L.L., URETSKY, N.J.: Biochemical effects of 6-hydroxydopamine on catecholamine-containing neurons in the rat central nervous system, In: 6-Hydroxydopamine and Catecholamine Neurons, Eds.: Malmfors, T., Thoenen, H., North-Holland Publishing Co. Amsterdam-London, 1971, pp. 171-186.
37. URETSKY, N.J., IVERSEN, L.L.: Effects of 6-hydroxydopamine on catecholamine containing neurons in the rat brain, *J. Neurochem.*, 17: 269-278, 1970.
38. FREED, W.J., KO, N.G., NIEHOFF, L.D., KUCHAR, J.M., HOFFER, J.B., OLSON, L., CANNON, SPOOR, C.E., MORIHISA, M.J., WYATT, J.R.: Normalization of spiroperidol binding in the denervated rat striatum by homologous grafts of substantia nigra, *Science* 222: 937-939, 1983.
39. NAGY, J.I., LEE, T. SEEMAN, P., FIBIGER, H.C.: Direct evidence for pre-synaptic and postsynaptic dopamine receptors in brain, *Nature*, 274: 278-281, 1978.
40. CREESE, I., SYNDER, S.H.: Nigrostriatal lesions enhance striatal ^3H -apomorphine and ^3H -Spiroperidol binding. *Eur. J. Pharmacol.* 56: 277-281, 1979.

Doç. Dr. Ender KORFALI
 Uludağ Üniversitesi
 Tıp Fakültesi
 Nöroşirürji Anabilim Dalı
 BURSA