

Desarrollo y funcionalidad de los trasplantes de tejido nervioso

RAÚL AGUILAR ROBLERO*
JOSÉ LUIS MENDOZA RAMÍREZ*
RENÉ DRUCKER-COLÍN*

INTRODUCCIÓN

La lesión de una porción del sistema nervioso central (SNC) se acompaña de alteraciones funcionales, la mayoría de ellas específicas. En el caso de los mamíferos, la duración de dichas alteraciones depende de la extensión de la lesión y la importancia que tiene el sitio lesionado en la regulación de determinada función. En la mayoría de los casos la alteración es irreversible. Este problema estimuló la investigación de los procesos de regeneración del SNC desde finales del siglo pasado. Como resultado de los trabajos de Stroebe (1884), Flickler (1905) y Cajal (1928) se llegó a la conclusión de que la regeneración en el SNC de mamífero existía sólo como un fenómeno abortivo, pues las neuronas regeneran sus axones lesionados, pero al cabo de 2 a 3 semanas los nuevos brotes se necrosan y se reabsorben. La falta de recuperación funcional después de una lesión se explica por la ausencia efectiva de regeneración en el SNC. La regeneración funcional posterior a una lesión es poco frecuente, pero cuando se produce se le refiere como un proceso de plasticidad cerebral. La plasticidad cerebral implica un conjunto de procesos por los cuales la función de un área cerebral dañada es remplazada por otra en la regulación y control de una función.

El trasplante de tejido cerebral con el fin de inducir recuperación morfológica y funcional del SNC fue intentado con poco

* Departamento de Neurociencias, Instituto de Fisiología Celular, UNAM.



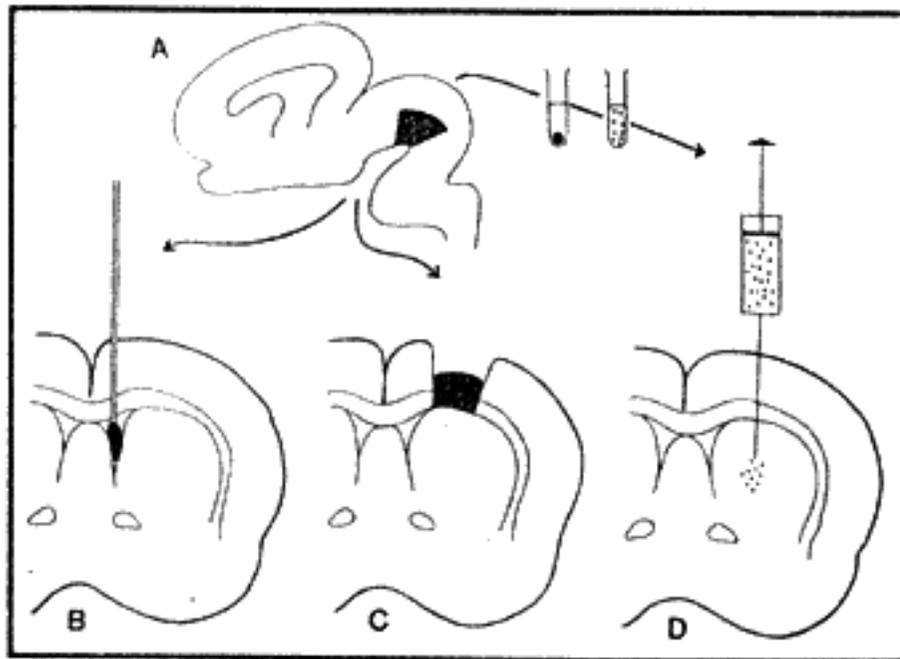


Figura 1. Sitios de colocación de transplantes usados con mayor frecuencia. a) corte sagital del cerebro de rata. El bloque transplantado (i) se colocó en contacto con los plexos coroideos a través de una cavidad en la corteza cerebral y el cuerpo calloso. b) corte coronal del tallo cerebral de rata, el bloque de tejido transplantado (flecha) se colocó en el IV ventrículo mediante una cánula. Esta fue colocada en el ventrículo (a través del cerebelo) en el momento del trasplante y posteriormente se retiró. Abreviaturas: A) Septum (SL), fimbria (F), hipocampo (HPC), Giro dentado (DG), N. acumbens (A), Cuerpo estriado (C), Cuerpo calloso (cc), Fornix (fx), Estria medular (sm). B) fascículo longitudinal medio (FLM), Lemnisco medio (Lm), N. prepositus del hipogloso (NPH), N. vestibular medial (NUM), N. vestibular lateral (NVL), Oliva inferior (OI). (Tomado de Kromer y cols., 1981 y McRac-Degueurece y cols., 1981).

éxito a lo largo de este siglo. Sin embargo, estudios recientes señalan que el procedimiento puede realizarse, cuando se usa como donador tejido nervioso en desarrollo. Estos trabajos abrieron nuevas posibilidades en el estudio de los factores que regulan el desarrollo y la regeneración axonal, la plasticidad y la recuperación funcional en el SNC adulto de mamíferos.

En este trabajo se dará una visión general de los estudios sobre transplantes de tejido nervioso, incluyendo aspectos técnicos, morfológicos y funcionales del fenómeno.

ASPECTOS HISTÓRICOS

Los primeros intentos de transplantar tejido nervioso del SNC de mamífero se remontan a finales del siglo pasado. Thompson (1890) y Saltykow (1905) son probablemente los primeros en reportar el trasplante de tejido del SNC adulto. Del Conte (1907) fue el primero en intentar el trasplante de tejido embrionario al cerebro de mamífero. Marinesco y Minea (1907) y Ranson (1914) los primeros en transplantar tejido nervioso ganglionar al SNC de mamíferos. En general los resultados de estos estudios tuvieron poco éxito. Del Conte llegó a la conclusión que el cerebro era un sitio desfavorable para recibir transplantes. Otros reportes con resultados negativos fueron publicados por Altobelli (1914), Willis (1935), Gleen (1955) y Wenzel y Barlhier (1969). Sin embargo, algunos investigadores tuvieron resultados exitosos, por ejemplo Ranson en 1914 y Tidd en 1932 observaron que algunas de las células de ganglios sensoriales transplantados a la corteza cerebral de ratas en desarrollo sobrevivían. Dunn en 1917 reportó la viabilidad de las células de la corteza cerebral de ratas recién nacidas transplantadas a la corteza de ratas con 9 a 10 días de edad. Uno de los estudios más interesantes de esta época es el realizado por LeGros Clark en 1940, en donde se describe el excelente índice de supervivencia y la posterior diferenciación de las células

embrionarias de la neocorteza transplantadas a la corteza de un conejo de seis semanas de edad. Sorprendentemente este hallazgo pasó desapercibido por otros investigadores contemporáneos y los intentos de realizar los trasplantes fueron esporádicos y sin éxito.

En 1930 el mexicano Raúl May reportó que el tejido cerebral de neonatos sobrevivió el trasplante a la cámara anterior del ojo. A partir de 1945 publicó una serie de artículos referentes al trasplante intraocular de dos áreas de tejido cerebral, y de una pieza de tejido cerebral y una muscular donde describió el proceso de reinervación. Asimismo, estudió la posible existencia de factores tróficos que indujeran la reinervación observada. Sus resultados indican una tendencia endógena de los transplantes para enviar sus fibras. Sin embargo, en base a los conocimientos actuales algunas observaciones son difíciles de explicar (May, 1945; 1949; 1952; 1954; 1955; 1957 y 1962). Tan importante fue la contribución de este mexicano a esta área de estudio, que en palabras de Gash (1984):

“De hecho, ninguna revisión acerca de transplantes de tejido nervioso puede estar completa sin la discusión de las contribuciones de May”.

No fue sino hasta la pasada década, en que la posibilidad de transplantar tejido nervioso al SNC de mamíferos fue reevaluada. Olson y Malmfors en 1970 reportaron la viabilidad de células de ganglios sensoriales transplantados al SNC adulto. Das y Altman en 1971 reportaron que era posible transplantar precursores de neuronas al SNC de ratas en desarrollo, el tejido transplantado sobrevivió y se integró al tejido receptor al cabo de dos semanas. Posteriormente Lund y Hauschka (1976) observaron que regiones relativamente maduras del SNC podían también recibir transplantes de tejido nervioso en diferenciación. Das y Hallas (1978) extendieron estas observaciones y reportaron que el SNC adulto también es capaz de recibir los transplantes, pues éstos crecen, se diferencian y establecen conexiones anatómicas con el cerebro del sujeto receptor. Stenevi y Björklund (1976) estudiaron en forma sistemática la reproducibilidad y las condiciones de supervivencia de los transplantes.

Estos trabajos marcan una nueva etapa en los estudios acerca de los transplantes de tejido nervioso, ya que aumenta el número de laboratorios en el mundo que estudian este problema, tanto por sus implicaciones en las ciencias básicas, como por sus probables aplicaciones futuras.

ASPECTOS METODOLÓGICOS

La supervivencia, desarrollo y diferenciación de los transplantes del SNC de mamífero dependen principalmente de tres factores; estos son: 1) colocación del trasplante; 2) edad del sujeto donador; y 3) edad del sujeto receptor (Das y col., 1980)

1) *Colocación del trasplante.* La rápida y eficiente vascularización del trasplante es el principal requisito para su supervivencia (Figura 1). Esta condición puede asegurarse ya sea colocando el trasplante en una cavidad en contacto con los plexos coroideos (Stenevi y col., 1976), en una cavidad en la que se ha inducido una capa vascular por proliferación de la pia (Björklund y Stenevi, 1979) ó en el interior de los ventrículos cerebrales donde se nutre a partir del líquido cefalorraquídeo (Perlow y col., 1979). En este caso se ha observado que la invasión vascular del trasplante, y en este estudio en particular (trasplante al III ventrículo) los vasos se originaban de los capilares portales de la eminencia media del sujeto receptor

(Scott, 1984). Las técnicas anteriores han demostrado su utilidad cuando el tejido se transplanta en forma de bloque. La principal desventaja de las dos primeras técnicas es que es necesario aspirar el parénquima cerebral, por lo que sólo puede utilizarse en regiones superficiales del cerebro. Cuando se transplanta a las cavidades ventriculares el tejido sobrevive, pero su crecimiento se ve limitado. En estos casos conexiones extensas con el cerebro del sujeto receptor sólo se logran cuando se daña el epéndimo y así el transplante puede fusionarse con el tejido adyacente. También es posible transplantar una suspensión de células disociadas y en este caso puede realizarse el transplante hacia las regiones profundas del cerebro. La colocación de las células en un área específica es muy precisa, y la destrucción del cerebro receptor es mínima. Además no es necesaria la presencia de un lecho vascular abundante, y se puede determinar acertadamente el número de células transplantadas (Björklund y col., 1980; Schmidt y col., 1981).

2. Edad del Sujeto Donador. El crecimiento y diferenciación de las células del transplante dependen de la edad del sujeto donador. Tejido obtenido de ratas de 15 días de gestación muestra mayor crecimiento después de transplantado, que cuando el tejido se obtiene de ratas de 21 días (Figura 2b). Esto puede deberse a que a los 15 días de gestación el tejido se compone principalmente de células neuroepiteliales que continúan proliferando después del transplante. A los 18 días, el

tejido está formado principalmente por neuroblastos que después del transplante se diferencian sin proliferar (Das y col., 1980; Kromer y col., 1983). Sin embargo es necesario considerar que no todas las áreas del SNC en desarrollo maduran simultáneamente. Por lo tanto, junto con la edad gestacional es importante considerar el nivel de maduración del área que nos interesa estudiar. Cuando se emplea la técnica de suspensión de células, la edad del donador es un factor muy importante en la supervivencia celular, pues células tomadas a los 15 días de gestación tienen un índice de supervivencia varias veces mayor que cuando se toman a los 18 días de gestación (Das y col., 1980).

3. Edad del Sujeto Receptor. Si bien la supervivencia de las células transplantadas no se afecta por la edad del sujeto receptor, la integración de las células del transplante al tejido del cerebro receptor y su crecimiento dependen hasta cierto punto de la edad de este último (Figura 2a). Si el transplante se lleva a cabo dentro de los primeros días post-natales el crecimiento es mayor (Hallas y col., 1980). Esto podría deberse a que en dicho período del desarrollo postnatal, el proceso de diferenciación y maduración de las células del cerebro receptor continúa, y en estas condiciones el cerebro receptor acepta con mayor facilidad células exógenas con propiedades similares (Das y Altman, 1971). Por otra parte el cráneo de la rata sigue creciendo y brinda un mayor espacio para el crecimiento del transplante (Das y Hallas, 1978).

ASPECTOS INMUNOLÓGICOS

Si bien el rechazo del tejido es uno de los mayores problemas cuando se transplantan órganos y tejidos a la periferia, esto no ocurre cuando se transplantan al cerebro. Por esta razón, se considera que el cerebro es un sitio inmunológicamente privilegiado (Barker y Billingham, 1977; Taju y Grogan, 1977).

El transplante de tejido nervioso entre animales de diferentes camadas e incluso de diferentes cepas se ha realizado con éxito. A la fecha no existen reportes de rechazo de ninguna de las áreas estudiadas. El transplante entre sujetos de diferentes especies ha sido menos exitoso. Se han reportado períodos máximos de sobrevivencia de 6 meses (Low y col., 1982; Bragin y Vinogradova, 1981; Dunnett y col., 1982). En estos trabajos se ha sugerido que las células que migran más allá de la barrera hematoencefálica escapan al rechazo (Björklund y col., 1981 b). El tratamiento con inmunosupresores incrementa la supervivencia del transplante, como lo han demostrado estudios en que se administran ciclosporina-A a ratas que reciben transplantes de corteza cerebral de ratón (Inoue y col., 1985 a; 1985 b). Se ha reportado además que neuronas del septum de ratón inyectadas en suspensión al giro dentado de ratas con denervación colinérgica del hipocampo, restablecen la laminación característica de la distribución de acetilcolinesterasa, mejoran la ejecución en la prueba del laberinto, y elevan la actividad de la colina acetiltransferasa (Daniloff y col. 1983; 1984).

La razón por la cual el cerebro es un sitio inmunológicamente privilegiado se desconoce. Se han sugerido que los siguientes factores pudieran intervenir en dicho fenómeno: 1) Presencia de la barrera hematoencefálica (Björklund y col., 1981 b); la interrupción del brazo aferente del sistema inmune, es decir aquella porción del sistema que detecta la presencia de antígenos ajenos al organismo (Freed, 1983), y la escasez relativa de macrófagos fijos en el sistema nervioso (Tze y Tai, 1984).

Respecto al primer factor podemos asegurar que su partici-

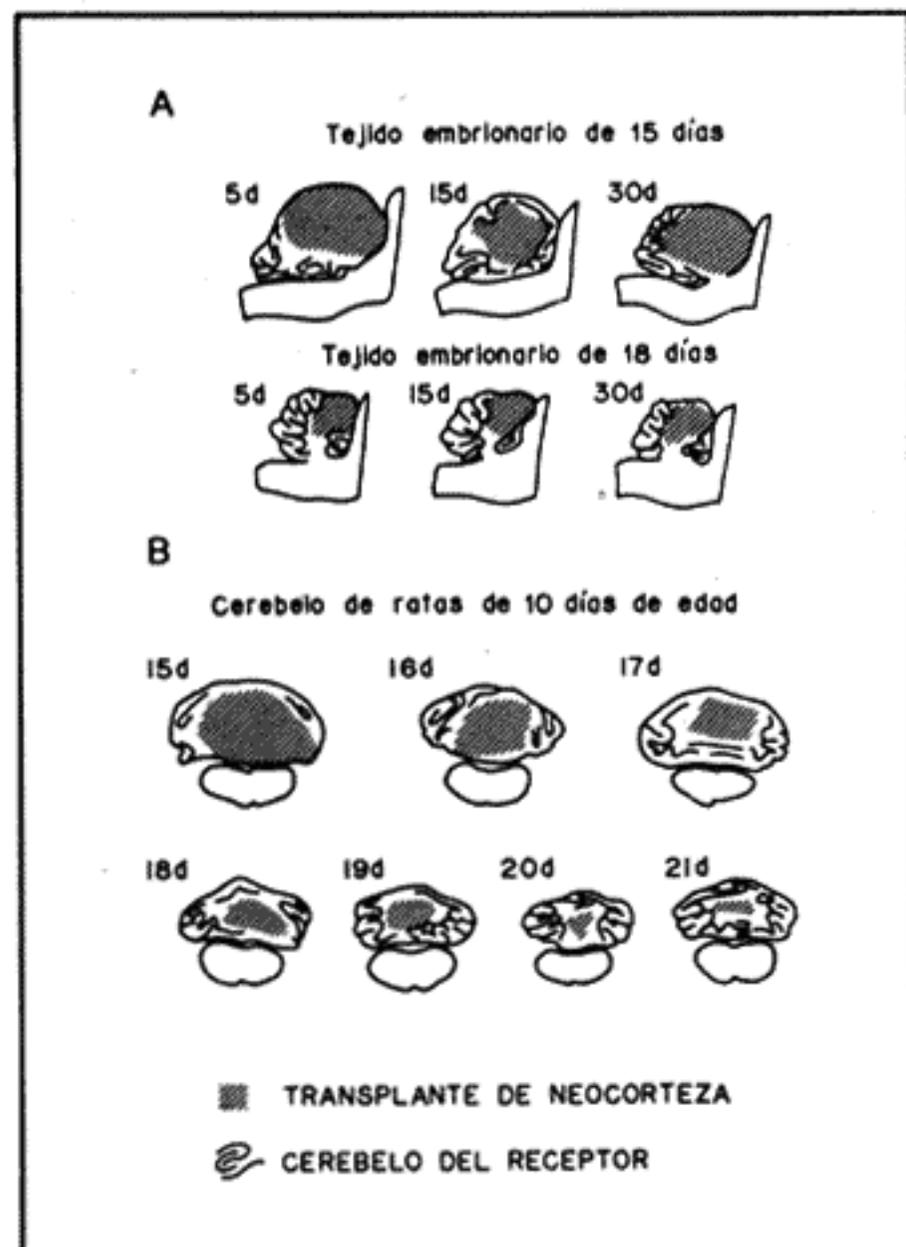


Figura 2. Relación entre edad del donador y del receptor en el crecimiento del transplante. a) Crecimiento de tejido embrionario de 15 a 18 días de gestación transplantado a ratas de 5, 15 y 30 días de edad. La edad del receptor no influye en el crecimiento del transplante. b) Crecimiento de tejido embrionario de diferentes días de gestación transplantado a ratas de 10 días de edad. A menor edad del donador mayor crecimiento del transplante. (Tomado de Das y cols., 1980)

pación en el fenómeno no es fundamental. Todas las técnicas de trasplante que se usan actualmente implican lesión de la barrera. A pesar de ello, los trasplantes sobreviven adecuadamente.

El segundo factor, podría tener un papel relevante en este fenómeno. Se ha sugerido que los antígenos asociados a cualquier tipo de trasplantes no se exponen al sistema inmune cuando se transplantan a sitios considerados privilegiados, como lo es el cerebro (Wikstrand y Bigner, 1980). Se ha reportado que el trasplante de tejido nervioso al cerebro es incapaz de inducir sensibilización del sistema inmune del sujeto receptor. Sin embargo, cuando dicho sistema es sensibilizado previamente por trasplantes de piel, se produce rechazo inmediato de trasplantes de tejido nervioso al cerebro (Freed, 1983). Estos resultados indican que a pesar de la capacidad del sistema inmune de provocar rechazo de los trasplantes colocados en el sistema nervioso, no es capaz de identificar los antígenos de los trasplantes colocados en ese sitio, lo cual apoya fuertemente la hipótesis de Wikstrand y Bigner. El tercer factor podría también contribuir al fenómeno, sin embargo, la evidencia que lo apoya es muy indirecta. Se ha observado que las células endocrinas del páncreas purificadas sobreviven mucho mejor cuando se transplantan al cerebro de ratas diabéticas, que las células de islotes pancreáticos no purificadas. Los autores sugieren que cuando los trasplantes contienen células no endocrinas, principalmente contaminadas por nódulos linfáticos, éstas son rechazadas (Tze y Tai, 1983; 1984; McEvoy y Leung, 1983).

ASPECTOS MORFOLÓGICOS

1. Diferenciación y citoarquitectura. Las células de los trasplantes son de apariencia normal y su comportamiento en cuanto a crecimiento y diferenciación es similar al de las células del SNC en maduración (Figura 3). La citoarquitectura del tejido transplantado se asemeja en la mayoría de los casos al patrón característico del área madura (Das y Altman, 1971; Lund y Hauska, 1976; Das y Hallas, 1978; Kromer y col., 1979). Recientemente Kromer, Björklund y Steveni reportaron las características de crecimiento y organización celular de tres regiones del SNC (cerebelo, tallo e hipocampo) transplantados a una cavidad en la corteza cerebral del sujeto receptor. En dicho estudio confirmaron reportes previos del efecto de la edad del donador en el índice del crecimiento del trasplante. Más importante que lo anterior resultan sus hallazgos sobre las características de citoarquitectura de los trasplantes. Ellos concluyen que: a) Las células neuroepiteliales de las diversas regiones estudiadas continúan proliferando después de transplantarse al SNC produciendo neuronas con características morfológicas normales; b) Las células que se diferencian antes de realizar el trasplante pueden sobrevivir y mantener el arreglo citoarquitectónico original en su nuevo ambiente; c) Las características de organización intrínseca y organización tridimensional de las regiones estudiadas pueden desarrollarse aún en un sitio ectópico del SNC adulto (Kromer y col., 1983).

Estudios recientes han confirmado estas observaciones en las células dopaminérgicas de la sustancia nigra. Sin embargo, indican que la maduración de estas células depende de interacciones con aferentes específicos, ya que una gran población de las neuronas transplantadas presentaban características de inmadurez (Jaeger, 1985).

2. Conexiones neuronales. Las células dentro del trasplante muestran abundantes interconexiones. Además pueden observarse haces de fibras entre el trasplante y el sujeto cerebro

receptor. Mediante técnicas electrofisiológicas y mediante estudios con peroxidasa de rábano, se ha demostrado que éstas son tanto aferentes como eferentes (Lund y Hauska 1976, Kromer y col., 1979).

Las conexiones entre el trasplante y el cerebro receptor no se establecen al azar. Por el contrario, los datos existentes señalan que los axones del receptor invaden al trasplante en mayor proporción cuando éste corresponde al área con la que normalmente se conectan (Lundt y Hauska, 1976; Das y Hallas, 1978; Björklund, Stenevi, 1979; Alvarado-Mallart y Sotelo, 1982). Por otra parte, los axones que invaden una zona del cerebro receptor previamente denervada siguen un patrón semejante al que caracteriza la inervación de dicha zona (Figura 4), siempre y cuando el área transplantada sea homóloga a la que fue destruida en el cerebro receptor (Björklund y Steveni, 1977; Björklund y col., 1976; 1979; 1979 b; Harvey y Lund, 1981). Esto sugiere la existencia de estímulos específicos (probablemente químicos) que dirigen el crecimiento de las fibras para formar un patrón de reinervación semejante al normal (Lund y Hauska, 1976; Björklund y Steveni, 1979).

ASPECTOS FUNCIONALES

Recientemente varios investigadores han estudiado el efecto de los trasplantes en la recuperación de funciones alteradas por lesiones o deficiencias congénitas al SNC. Los sistemas es-

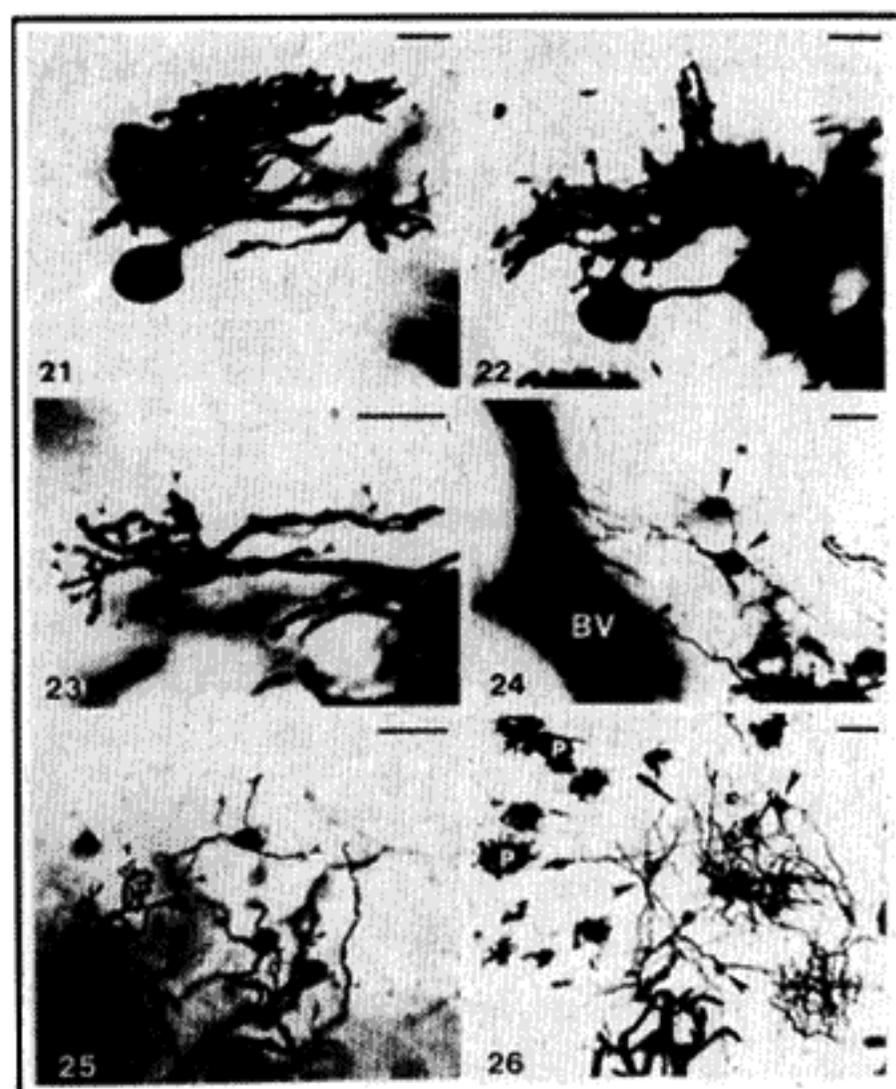


Figura 3. Células de tejido embrionario cerebeloso transplantado a la fisura coroidea de ratas adultas. 21 y 22 células de Purkinje en diferentes regiones del trasplante. 23 ampliación de dendritas secundarias y terciarias de una célula de Purkinje, las flechas indican espinas dendríticas. 24, 25 y 26 interneuronas de la capa molecular, células granulares y neuronas multipolares respectivamente. Las características de diferenciación y organización de los tejidos transplantados son semejantes a los del tejido de sujetos normales, en desarrollo, como puede ser observado en esta figura. (Tomada de Kromer y cols., 1983)

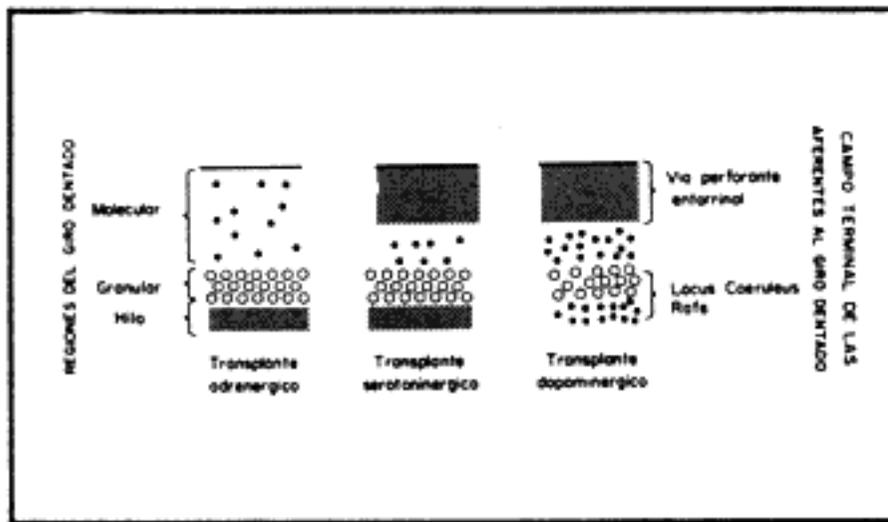


Figura 4. Esquema de las principales vías aferentes al giro dentado (derecha), indicando la distribución de sus campos terminales en las diferentes capas del giro dentado (izquierda). Las fibras que conectan el transplante con el giro dentado del receptor muestran diferentes campos terminales (áreas sombreadas), dependiendo de la región del SNC de la cual se tomaron (extremo inferior). Se puede observar la especificidad en las proyecciones del transplante hacia el receptor (Modificado de Björklund y Steveni 1984).

tudiados incluyen: el hipocampo, el cuerpo estriado, la corteza frontal, el cerebelo y el hipotálamo. Aunque existen pocos estudios funcionales, el rango de parámetros valorados incluyen un amplio espectro que va desde aspectos neuroendocrinos hasta procesos cognoscitivos.

1. Estudios Endocrinológicos

a) *Diabetes insípida congénita en ratas.* Ratas con deficiencia congénita en vasopresina presentan poliuria y polidipsia intensa. El transplante de células vasopresinérgicas del hipotálamo anterior al III Ventrículo de estas ratas disminuyó los síntomas mencionados. El efecto se presentó de 3 a 4 días después del transplante. Es muy probable que éste sea mediado por vasopresina secretada por las células transplantadas (Gash y col., 1980).

Estos efectos no se observan si el transplante se coloca en el ventrículo lateral (Gash y col., 1983), en el IV ventrículo (Harvey, 1984) ó en ratas recién nacidas (Boer y col., 1985) ni han podido ser reproducidos en otros laboratorios (Scott, 1984).

b) *Hipogonadismo congénito en ratones.* El transplante del área preóptica al III ventrículo es capaz de revertir el hipogonadismo causado por deficiencia congénita del factor liberador de gonadotropinas en ratones mutantes. El efecto es mediado por un aumento en la concentración del factor liberador de gonadotropinas inducido por el transplante (Figura 5), lo cual estimula la síntesis de hormona folículo estimulante y luteinizante (Gibson y col., 1982; Gibson y col., 1984a). Además, el transplante es capaz de revertir la infertilidad que caracteriza a estos animales (Gibson y col., 1984b).

c) *Regulación de la conducta sexual en ratas.* La diferenciación sexual depende de que el cerebro masculino esté expuesto a hormonas testiculares durante un período crítico del desarrollo prenatal. El núcleo dimórfico del área preóptica parece ser el principal sitio de acción de dichas hormonas. Transplantes del núcleo dimórfico de ratas macho a la misma área de ratas hembra de un día de edad aumentan la conducta sexual femenina o inducen patrones de conducta sexual masculina, cuando se administran estrógenos o andrógenos, respectivamente. Transplantes de otras áreas cerebrales no producen tales efectos. En todos los casos se observaron interconexiones

entre el transplante y el cerebro receptor (Arendash y Gorski, 1982).

La lesión selectiva de vías serotoninérgicas en el hipotálamo por inyecciones de 5,7-dihidroxitriptamina, inducen aumento en la conducta sexual inducida por inyección de estradiol (Luine y col., 1983). El transplante del rafé fetal es capaz de revertir dicho efecto, lo cual se correlaciona con la reinervación serotoninérgica del núcleo ventromedial hipotalámico (Luine y col., 1984).

2. Estudios Neurológicos.

a) *Lesiones de la vía septo-hipocampal.* La lesión de las vías aferentes y eferentes del hipocampo producen diversas alteraciones manifestadas a través de pruebas conductuales. La lesión de la vía septo-hipocampal produce deficiencia en el aprendizaje de pruebas de laberinto, hiperactividad y disminución de la conducta de exploración (O'Keefe y Nadel, 1978). Ratas con lesión de la vía septohipocampal, que recibieron transplantes de la banda septo-diagonal, mejoraron la ejecución de pruebas de laberinto. La estimulación eléctrica del transplante provocó además un potencial de campo en el hipocampo del sujeto receptor (Low y col., 1982; Dunnett y col., 1982). Ratas que recibieron transplantes del *locus coeruleus* no mostraron mejoría en la ejecución de dichas pruebas. Sin embargo, en estos animales se observó una reducción de la hiperactividad producida por la lesión, la cual no fue observada en animales con el transplante del *septum* (Dunnett y col., 1982a). Estudios previos indican que la estimulación eléctrica de transplantes de *locus coeruleus* que reinervan al hipocampo producen inhibición de la actividad eléctrica espontánea de las neuronas de este último, supuestamente a través de fibras adrenérgicas (Björklund y col., 1979a). En todos los casos anteriores, los efectos funcionales se correlacionaron a la reinervación del hipocampo por el transplante, pudiéndose distinguir el patrón característico colinérgico (*septum*) o noradrenérgico (*locus coeruleus*) de inervación.

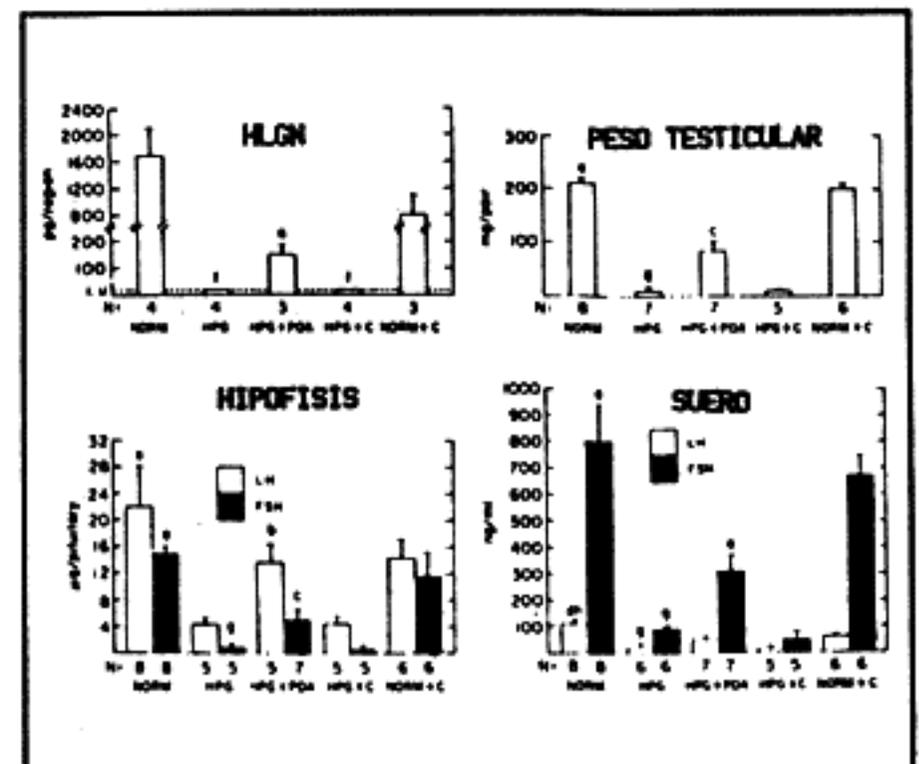


Figura 5. Efecto del transplante de hipotálamo sobre diversos parámetros de maduración sexual en ratones con hipogonadismo congénito. Los sujetos que recibieron el transplante (HPG+POA) mostraron aumento en los niveles de hormonas sexuales y peso testicular. Dicho efecto no se observa en los sujetos que no recibieron el transplante (HPG) o que recibieron el transplante de otra área del SNC (HPG+C). Abr. Factor liberador de gonadotropinas (HLGH), Hormona luteinizante (LH), H. Foliculoestimulante (FSH).

b) *Lesiones de la Vía Nigro-Estriatal.* La lesión unilateral de la vía nigro-estriatal por inyecciones de 60H-Dopamina induce en la rata un síndrome caracterizado por curvatura postural, asimetría sensorial y conducta de giro producida por inyección de agonistas de la dopamina. Por otra parte, la lesión bilateral produce aquinesia, afagia, adipsia e incompetencia sensorial bilateral (Undgerstend, 1971; Ljungberg y Undgerstend, 1976). Transplantes de la sustancia negra al ventrículo lateral (Perlow y col., 1979; Freed y col., 1980) o a una cavidad en la corteza parietal y el cuerpo calloso (Björklund y col., 1981) atenúan la conducta de giro inducida por inyección de apomorfina o anfetamina en ratas con denervación unilateral del estriado (Figura 6). Transplantes de la misma región colocados en una cavidad en la corteza lateral y cápsula externa disminuyen la asimetría sensorial en ratas con lesión unilateral y la aquinesia en ratas con lesión bilateral de dicha vía. Es interesante señalar que los transplantes colocados en el ventrículo lateral o en la cavidad de la corteza parietal no afectan significativamente, ni la aquinesia ni la asimetría sensorial, mientras que los transplantes colocados en la cavidad de la corteza lateral no afectan la conducta de giro inducida por fármacos. La actividad eléctrica espontánea de las células de los transplantes es similar en cuanto a frecuencia y forma de las ondas a la registrada *in situ* en la sustancia negra compacta. Además la aplicación local en el transplante, ya sea de agonistas o antagonistas a la dopamina, inhiben o aumentan respectivamente dicha actividad (Wuerthele y col., 1981). En todos los casos el transplante reinervó específicamente el cuerpo estriado, restituyó parcialmente los niveles de dopamina, así como su velocidad de recambio en el estriado. El índice metabólico del transplante es similar al de la sustancia negra intacta medido a

través del método de la C^{14} -2-deoxiglucosa (Schmidt y col., 1982).

La estimulación de transplantes de sustancia negra que reinervan el caudado denervado previamente por inyección de 6-OHDA inducen y mantienen el fenómeno de autoestimulación (descrito por James Olds en ratas normales). Dicho efecto no se observa por estimulación de transplantes corticales o por estimulación de transplantes de la sustancia negra que induzcan reinervación dopaminérgica del estriado (Fray y col., 1983). En todos los casos el transplante reinervó específicamente el cuerpo estriado, restituyó parcialmente los niveles de dopamina, así como su velocidad de recambio en el estriado.

Transplantes de células del estriado fetal al estriado lesionado por inyección del ácido iboténico, disminuyen la hiperactividad motora y la hiperactividad metabólica del sistema extrapiramidal inducida por lesión del estriado (Isacson y col., 1984; 1985).

c) *Lesiones del cerebelo.* La lesión de la corteza cerebelosa produce entre otros efectos disminución de la locomoción, asimetría e incoordinación motora general. Transplantes de la corteza cerebral a estos animales disminuyen dichas alteraciones. Este efecto se correlaciona con la integración morfológica de la corteza cerebelar transplantada al cerebelo receptor (Wallace y Das, 1982).

d) *Transplante del núcleo supraquiasmático.* El núcleo supraquiasmático (NSQ) de los mamíferos funciona con un oscilador endógeno (Inouye 1979, Shibata 1982, Green 1982) cuyo periodo de oscilación es ligeramente mayor de 24 hrs cuando no existen estímulos ambientales que lo sincronicen (Richter 1965). La luz es el principal sincronizador ambiental de la actividad de este núcleo. La lesión de este núcleo en la rata elimina algunos ritmos circádicos (Stephan y Zucker 1972, Mosko y Moore 1978). Estudios de nuestro laboratorio indican que el transplante del NSQ fetal al III ventrículo en ratas con lesión de este núcleo son capaces de inducir la recuperación del patrón circádico de ingesta de agua. Dicho efecto se presenta a partir de la octava semana posterior al transplante (Drucker-Colín y cols., 1984, Aguilar-Roblero y cols., 1986). Estos resultados son una prueba del papel del NSQ en la regulación de los ritmos circadianos. El hecho de que transcurran por lo menos seis semanas para observar el efecto señala la necesidad del restablecimiento de circuitos neuronales, más que la posibilidad de un fenómeno neurohumoral involucrado en la regulación del ritmo estudiado.

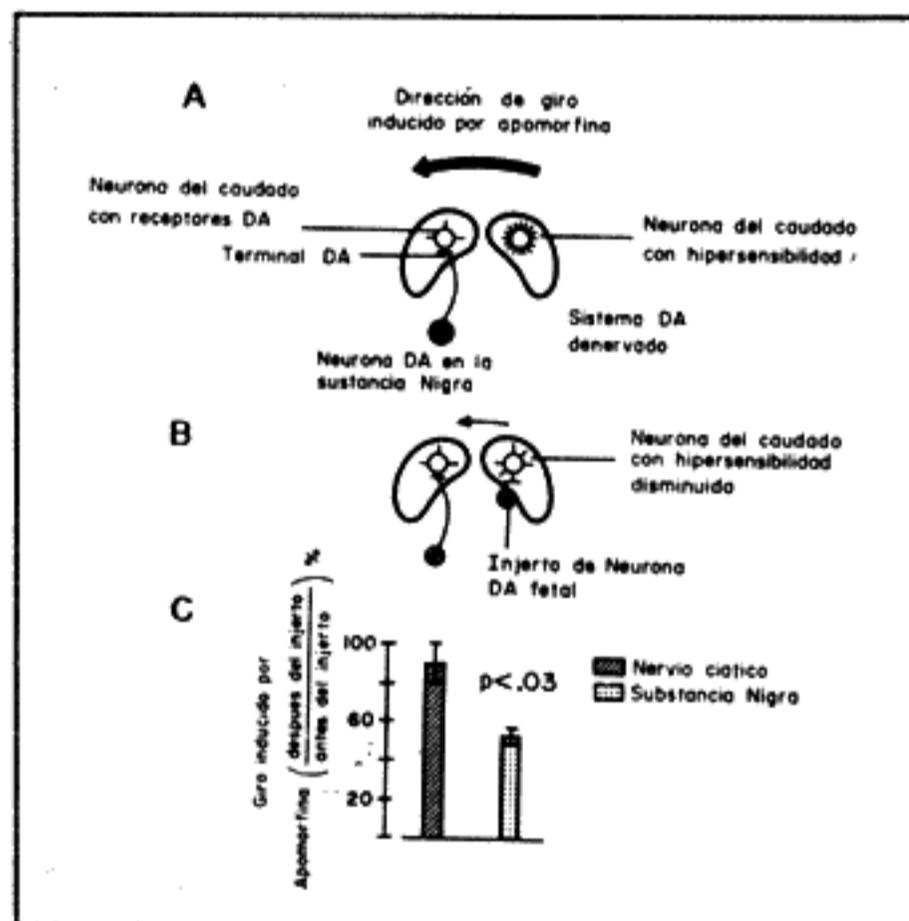


Figura 6. a) Esquema del sistema nigro-estriatal. La lesión unilateral de la vía nigro-estriatal en la rata produce hipersensibilidad por denervación de las neuronas del cuerpo estriado. La inyección de apomorfina a estas ratas induce giro contralateral al sitio de la lesión. b) El transplante de sustancia negra fetal induce disminución en la hipersensibilidad de las neuronas del cuerpo estriado. La inyección de apomorfina induce menor cantidad de giro que en aquellas sin transplante. c) Coeficiente de giros inducidos por apomorfina antes y después de recibir el transplante de sustancia negra o de nervio ciático. Solo el transplante de sustancia negra disminuye significativamente el coeficiente de giros inducidos por apomorfina (Tomado de Perlow y cols., 1979).

TRANSPLANTES EN HUMANOS

Recientemente se reportó que las células cromafines de ratas adultas podían desarrollar fibras nerviosas ricas en catecolaminas cuando son transplantadas a la cámara anterior ocular de ratas adultas (Olson, 1970). Posteriormente se reportó que las fibras originadas en las células cromafines podían inervar el tejido nervioso, en este caso la corteza cerebral y el hipocampo, cuando se colocaban en la cámara anterior del ojo. Estas fibras formaban un plexo de fibras finas y varicosas similares a las fibras del *locus coeruleus* que normalmente inervan estas zonas cerebrales (Olson y col., 1980). Por otra parte, el transplante de células cromafines transplantadas en ventrículo lateral de ratas, con denervación dopaminérgica del cuerpo estriado, puede disminuir la conducta de giro inducida por apomorfina (Freed y col., 1981). Dicho efecto parece depender de los niveles de dopamina en dichos transplantes (Freed y col., 1983). Estos resultados son similares a los obtenidos por

Perlow y col. y Björklund y col. usando células de sustancia negra fetal.

La posibilidad de usar células cromafines adultas como sustituto del tejido nervioso embrionario ha permitido el empleo de esta técnica como terapia en pacientes con enfermedad de Parkinson (Backlund y cols., 1983, Madrazo y Cols., 1987), ya que se resuelven por lo menos dos problemas: 1) La posibilidad de rechazo del tejido transplantado. El usar tejido autólogo de la médula suprarrenal disminuye al mínimo este riesgo; 2) La disponibilidad de un donador de tejido se resuelve al ser el mismo sujeto donador y receptor. En el estudio realizado por el grupo sueco, el tejido a transplantar se colocaba dentro de una espiral de acero inoxidable que se implantaba en el parénquima del núcleo caudado. Los pacientes que recibieron los implantes presentaron detención en la evolución de la enfermedad, sin embargo, la regresión de los síntomas no fue observada. Este estudio demostró la factibilidad de realizar la técnica en humanos.

En el estudio realizado por el grupo mexicano el tejido se colocaba en la superficie ventricular del caudado, en una cavidad que se preparaba para alojar el trasplante. La primera serie de pacientes operados con esta técnica presentaron una dramática regresión de los síntomas del padecimiento, en particular de la rigidez que lo caracteriza. En series de pacientes posteriores los efectos del trasplante, aunque no tan dramáticos, han corroborado los hallazgos previos.

Estos estudios abren la posibilidad del uso de los trasplantes al sistema nervioso como una terapia para las enfermedades neurodegenerativas. No obstante el empleo de estas técnicas en enfermedades otras que el Parkinson, no se llevarán a cabo en el futuro inmediato, básicamente debido a nuestra ignorancia en los procesos subyacentes a la mayoría de las enfermedades.

PERSPECTIVAS

El efecto de la congelación y descongelación del tejido nervioso embrionario sobre las características de viabilidad y desarrollo posterior del trasplante al SNC adulto ha sido estudiado recientemente. Dichos trabajos demuestran que el tejido congelado a -70°C puede sobrevivir y se desarrolla después del trasplante sin mostrar diferencias respecto al trasplante de tejido fresco. (Houle y Das, 1980; Jensen y col., 1984; Gage y col., 1985).

El poder congelar el tejido nervioso para transplantar presenta dos ventajas con respecto al uso del tejido fresco: 1) Permite la formación de un banco de tejido con control exacto de la edad del donador y 2) hace posible el uso de la técnica en especies superiores; por ejemplo gatos, perros y primates, en los cuales la disponibilidad de tejido con un desarrollo determinado es complicado por razones técnicas.

Recientemente se ha reportado que el trasplante de células de la línea PC12, las cuales pueden sintetizar y liberar dopamina y noradrenalina en grandes cantidades, disminuyen el giro inducido por apomorfina en animales con lesión unilateral de la vía nigro-estriatal. Dichas células se necrosaron después de 2 semanas de ser transplantadas, sin que se conozcan las razones de esto. Ya que estas células en cultivo degeneran a las pocas horas, la supervivencia observada en los trasplantes se considera significativa. Esto sugiere que si se logra determinar las causas que favorecen o impiden la supervivencia de estas y otras áreas celulares al transplantarse, se podrían

utilizar como fuente de tejido donador para substituir al tejido fetal o glandular (Hefti y col., 1985).

CONCLUSIONES

De los trabajos resumidos anteriormente se concluye que: es posible transplantar con éxito tejido nervioso fetal al SNC de animales adultos.

El tejido transplantado continúa su crecimiento y diferenciación en el receptor, mostrando el patrón citoarquitectónico que lo caracteriza.

Se forman abundantes conexiones entre las células dentro del trasplante, y entre éstas y las del tejido receptor. Estas conexiones se establecen en ambos sentidos.

La formación de patrones de reinervación característicos, indica que los mecanismos que determinan el crecimiento de fibras del trasplante y el receptor está gobernado por estímulos específicos.

El tejido transplantado interactúa funcionalmente con el receptor y promueve la recuperación de diversas funciones perdidas por lesiones o alteraciones congénitas del SNC.

La especificidad del tejido transplantado para producir efectos funcionales señala que los mecanismos involucrados son similares a los que regulan la función en el animal intacto.

Con base en lo anterior es factible proponer que la técnica de trasplantes del SNC fetal es un instrumento útil, no sólo para el estudio de la plasticidad cerebral en el adulto, sino también para el análisis detallado de la organización funcional de diversos circuitos neuronales y los mecanismos neuroquímicos involucrados.

REFERENCIAS

- Aguilar-Roblero, R. F. García-Hernández, R. Aguilar, G. Arankowsky-Sandoval y R. Drucker-Colín. 1986. Supraquiasmatic nucleus transplants functions as an endogenous oscillator only in constant darkness. *Neuroscience Letters* 69: 47-52.
- Altobelli, R. 1914. Inesti cerebrali. *Gazz. Int. Med. Chir.* 17: 25-34.
- Alvarado-Mallart, R. M. and C. Sotelo. 1982. Differentiation of cerebellar anlage heterotopically transplanted to adult rat brain: A light and electron microscopic study. *J. of Comp. Neurol.* 212: 247-267.
- Backlund, E.O., P.O. Gransberg, B. Hamberger, G. Sedval, A. Seiger and L. Olson. 1985. Transplantation of adrenal medullary tissue to Striatum in Parkinsonism. In: *Neural Grafting in the mammalian CNS*. A. Björklund and U. Stenevi (Eds.), Elsevier, Amsterdam, 551-556.
- Barker, C.F. and R.E. Billingham. 1977. Immunologically privileged sites. *Adv. Immunol.* 25: 1-54.
- Björklund, A. and U. Stenevi. 1977. Reformation of the severed septohippocampal cholinergic pathway in the adult rat by transplanted septal neurones. *Cell Tiss. Restor.* 185: 289-302.
- Björklund, A. and U. Stenevi. 1979. Regeneration of monoaminergic and cholinergic neurones in the Mammalian Nervous System. *Physiol. Rev.* 59: 62-100.
- Björklund, A. U. Stenevi and N.A. Svendgaard. 1976. Growth of transplanted monoaminergic neurones into the adult hippocampus along the perforant path. *Nature* 262:787-790.
- Björklund, A. L.F. Kromer and U. Stenevi. 1979a. Cholinergic reinnervation of the rat hippocampus by septal implants is stimulated by the perforant path lesion. *Brain Res.* 173: 57-64.
- Björklund, A. U. Stenevi, S.B. Dunnett and S.D. Iversen. 1981. Functional reactivation of the deafferented neostriatum by nigral transplants. *Nature* 289: 497-499.
- Boer, G.J. D.M. Gash, L. Dick, and N. Schluter. 1985. Vasopressin neuron survival in neonatal brattleboro rats: Critical factors in graft



- development and innervation of the host brain. *Neuroscience* 15: 1087-1109.
- Bragin, A.G. and O.S. Vinogradova. 1981. Homo- and Hetero-specific transplantation of embryonal central nervous system. *Bull. Exp. Biol. Med.* 10: 486-489.
- Cajal, S.R. 1928. *Degeneration and regeneration of the nervous system*. London, Oxford Univ. Press.
- Daniloff, J.K. W.C. Low, R.P. Bodony and J. Wells. 1983. Cross-species neural transplants of embryonic septal nucleito the hippocampal formations of adult rats. *Anat. Rec.* 14: 49A.
- Daniloff, J.K., J. Wells and J. Ellis. 1984. Cross-species septal transplants: recovery of choline acetyltransferase activity. *Brain Research* 324 151-154.
- Das, G.D. and J. Altman. 1971. Transplanted precursors of nerve cells: Their fate in the cerebellum of young rats. *Science* 173: 637-638.
- Das, G.D. and B.H. Hallas. 1978. Transplantation of Brain tissue in the brain of adult rats. *Experientia* 34: 1304-1306.
- Das, G.D. B.H. Hallas and K.G. Das. 1980. Transplantation of brain tissue in brain of rat: I Growth characteristics of neocortical transplants of different ages. *Amer. J. of Anat.* 158: 134-145.
- Del Conte, G. 1907. Einpflanzungen von embryonalem Gewebe ins Gehirn. *Beitr. Pathol. Anat. Allg. Pathol.* 42: 193-202.
- Drucker-Colin, R. R. Aguilar-Roblero, F. García-Hernández, F. Fernández-Cancino and F. Bermúdez-Rattoni. 1984. Fetal suprachiasmatic nucleus transplants: Diurnal rhythm recovery of lesioned rats. *Brain Res.* 311: 353-357.
- Dunn, E.H. 1917. Primary and secondary findings in a series of attempts to transplant cerebral cortex in albino rat. *J. of Comp. Neurol.* 27: 565-582.
- Dunnett, S.B. et al. 1982. Septal transplants restore maze learning in rats with fornix fimbria lesions. *Brain Res.* 251: 335-348.
- Dunnett, S.B., F.H. Gage, A. Björklund, U. Steveni, W.C. Low and S.D. Iversen. 1982. Hippocampal deafferentiation: Transplant-derived reinnervation and functional recovery. *Scandinavian J. of Psychol., suppl.* 1: 104-111.
- Fray, P.J., S.B. Dunnett, S.B. Iversen, A. Björklund and U. U. Steveni. 1983. Nigral transplants reinnervating the dopamine-depleted neostriatum can sustain intracranial self-stimulation. *Science* 219: 416-418.
- Fickler, A. 1905. Experimentelle untersuchungen zur anatomic der traumatischen degeneration und der regeneration des ruckenmarks. *Dtsch. Z. Nervenheilkd* 29: 1-56.
- Freed, W.J., J.M. Morihisa, E. Spoor, B.J. Hoffer, L. Olson, A. Seiger and R.J. Wyatt. 1981. Transplanted adrenal chromaffin cells in rat brain reduce lesion-induced rotational behavior. *Nature* 292.
- Freed, W. M.J. Perlow, F. Karoum, A. Seiger, L. Olson, B.J. Hoffer and R.J. Wyatt. 1980. Restoration of dopaminergic function by grafting of fetal rat substantia nigra to caudate nucleus: Long term behavioral, biochemical and histochemical studies. *Annals of Neurology* 8: 510-519.
- Freed, W.J. 1983. Functional brain tissue transplantation: Reversal of lesion-induced rotation by intraventricular substantia nigra and adrenal medulla grafts, with a note on intracranial retinal grafts. *Biological Psychiatry* 18 (11): 1205-1267.
- Freed, W.J. F. Karoum, H.E. Spoor, J.M. Morihisa, L. Olson and R.J. Wyatt. 1983. Catecholamine content of intracerebral adrenal medulla grafts. *Brain Research* 269: 184-189.
- Gage, F.H. P. Brundin, O. Isacson and A. Björklund. 1985. Rat fetal brain tissue grafts survive and innervate host brain following five day pregraft tissue storage. *Neuroscience Letters* 60: 133-137.
- Gash, D. 1984. Neural transplants in Mammals. A historical overview. in: *Neural Transplants: Development and Function*. R. Sladek and D. Gash (Eds.). Plenum, New York, pp. 1-12.
- Gash, D. J.R. Sladek & C.D. Sladek 1980. Functional development of grafted vasopressin neurons. *Science* 210: 1367-1369.
- Gibson, M.J., T.D. Krieger, M.J. Perlow, T. Davies, E. Zimmerman, M. Ferin y H. Charlton. 1982. Hypothalamic brain transplants reverse hypogonadism in male mutant mice with gonadotropin-releasing hormone deficiency. *Transactions of the Association of American Physicians* 95: 188-195.
- Gibson, M.J., H.M. Harlton, M.J. Perlow, E.A. Zimmerman, T.F. Davies and D.T. Krieger. 1984. Preoptic area brain grafts in hypogonadal (npg) female mice abolish effects of congenital hypothalamic gonadotropin-release hormone (GnRH) deficiency. *Endocrinology* 114: 1938-1940.
- Gibson, M.J. D.T. Krueger, H.M. Charlton, E.A. Zimmerman, A.J. Silverman and M.J. Perlow. 1984. Mating and pregnancy can occur in genetically hypogonadal mice with preoptic area brain grafts. *Science* 255: 949-951.
- Gleeson, P. 1955. Studies of cortical regeneration with special reference to cerebral implants. In: *Regeneration in the central nervous system*. Ed. W.F. Windle, Springfield: Thomas. pp. 94-111.
- Green, D.J. and R. Gillette. 1982. Circadian rhythm of firing rate recorded from single cells in the rat suprachiasmatic brain slice. *Brain Res.* 245: 198-200.
- Hallas, B.H., G.D. Das and K.G. Das. 1980. Transplantation of brain tissue in the brain of rat. II. Growth characteristics of neocortical transplants in host of different ages. *American Journal of Anatomy* 158: 147-159.
- Harvey, A.R. 1984. Embryonic hypothalamic tissue transplanted to the IVth ventricle of newborn brattleboro rats. *Neuroscience Letters* 52: 269-274.
- Harvey, A. y R.D. Lund. 1981. Transplantation of tectal tissue in rats. II. Distribution of hostneurons which project to transplants. *The Journal of Comparative Neurology* 202: 505-520.
- Hefti, F., J. Hartikka and M. Schlumpf. 1985. Implantation of PC12 cells into the corpus striatum of rats with lesions of the dopaminergic nigrostriatal neurons. *Brain Research* 348 283-288.
- Houle, J.D. y G.D. Das. 1980. Freezing and transplantation of brain tissue in rats. *Experientia* 36: 1114-1115.
- Inoue, H. S. Kohsaka, K. Yoshida, M. Ohtami, S. Toya and Y. Tsukada. 1985b. Immunohistochemical studies on mouse cerebral cortex grafted into the third ventricle of rats treated with cyclosporin A. *Neuroscience Letters* 57: 289-294.
- Inouye, S.T. and H. Kawamura. 1979. Persistence of circadian rhythmicity in a mammalian hypothalamic "island" containing the suprachiasmatic nucleus. *Proc. Nat. Acad. Sci. (U.S.A.)* 76: 5962-5966.
- Isacson, O. P. Brundin, P.A.T. Kelly, F.H. Gage and Björklund, A. 1984. Functional neuronal replacement by grafted striatal neurons in the ibotenic acid-lesioned rat striatum. *Nature* 311: 458-460.
- Isacson, O., P. Brundin, F.H. Gage and A. Björklund. 1985. Neural

- grafting in a rat model of huntington's disease: Progressive neurochemical changes after neostriatal ibotenate lesions and striatal tissue grafting. *Neuroscience* 16: (4) 799-817.
- Jaeger, C.B. 1985. Cytoarchitectonics of substantia nigra grafts: A light and electron microscopic study of immunocytochemically identified dopaminergic neurons and fibrocytic astrocytes. *J. of Comp. Neurol.* 231: 121-135.
- Jensen, S. T. Sorensen, A. Moller and J. Zimmer. 1984. Intraocular grafts of fresh and freeze-stored rat hippocampal tissue: A comparison of survivability and histological and connective organization. *J. Comp. Neurol.* 227, 558-568.
- Kromer, L.F., A. Björklund y U. Steveni. 1979. Intracerebral implants. A technique for studying neuronal interactions. *Science* 1117-1119.
- Kromer, L. A. Björklund y U. Steveni. 1979. Intracerebral embryonic neural implants in the adult rat brain. I. Growth and mature organization of brainstem, cerebellar and hippocampal implants. *The journal of comparative Neurology* 218: 433-459.
- LeGros, W.E. 1940. Neuronal differentiation in implanted fetal cortical tissue. *J. Neural Psychiatr.* 3: 263-284.
- Ljungberg, T. y U. Ungerstedt. 1976. Sensory inattention produced by 6-OHDA-induced degeneration of ascending dopamine neurons in the brain. *Experimental Neurology* 53: 585-600.
- Low, W.C., P.R. Lewis, S.T. Bunch, S.B. Dunnett, S.R. Thomas, S.D. Iversen, A. Björklund y U. Steveni. 1982. Function recovery following neural transplantation of embryonic septal nuclei in adult rats with septohippocampal lesions. *Nature* 300:260-262.
- Luine, V.N., M. Frankfurt, T. Rainbow, A. Biegon and E., Azmitia. 1983. *Brain Res.* 264: 344.
- Luine, V.N., K.J. Renner, M. Frankfurt and E. Azmitia. 1984. Facilitated sexual behavior reversed and serotonin repleted by raphe nuclei transplanted into denervated hypothalamus. *Science* 226: 1436-1439.
- Lund, R.D. and S.D. Hauschka. 1976. Transplanted neural tissue develops connections with host rat brain. *Science* 194: 582-584.
- Madrazo, I., R. Drucker-Colin, V. Diaz, J. Martinez-Mara, C. Torres, and J.J. Becerril. 1987. Open microsurgical autograft of adrenal medulla to the right caudate nucleus in two patients with intractable parkinson's disease. *New England Journal of Medicine* 316: 831-834.
- Marinesco, M. y Minea, J. 1907. Changements morphologiques des cellules nerveuses survivant a la transplantation des ganglions nerveux. *C.R. Acad. Sci.* 144: 565-658.
- May, R.M. 1945. Régénération cérébrale provoquée par la greffe intraoculaire simultanée de tissu cérébral de nouveau-né et de nerf sciatique chez la souris. *Bull. Biol. Fr. Belg.* 79: 151.
- May, R.M. 1949. Connexions entre des cellules cérébrales et des muscles de la cuisse dans leur greffe biphoplastique intra-oculaire simultanée chez la souris. *Arch. Anar. Microsc. Morphol. Exp.* 38: 145.
- May, R.M. 1952. La greffe biphoplastique intra-oculaire simultanée de tissu cérébral et de thymus vivant ou mort chez la souris. *Arch. Anat. Microsc. Morphol. Exp.* 41:237.
- May, R.M. 1954. La greffe biphoplastique intraoculaire du cervelet chez la souris. *Arch. Anat. Microsc. Morphol. Exp.* 43: 42.
- May, R.M. 1955. Cerebral transplantation in mammals. *Transplant. Bull.* 2:62.
- May, R.M. 1957. The possibilities of biphoplastic transplants. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 64:937.
- May, R.M. and M.C. Barres. 1962. La greffe biphoplastique de tissu cérébral sous la capsule du rein chez la souris. *C.R. Acad. Sci.* 254: 2839.
- McEvoy, R.C. and P.E. Leung. 1983. Transplantation of fetal rat islets into the cerebral ventricles of alloxan-diabetic rats. *Diabetes* 32: 852-856.
- Mosko, S. and R.Y. Moore. 1978. Neonatal suprachiasmatic nucleus ablation: Absence of functional and morphological plasticity. *Proc. Nat. Acad. Sci. (U.S.A.)* 75: 6243-6246.
- O'Keefe, J. y L. Nadel. 1978. *The hippocampus as a cognitive map.* Oxford: Clarendon Press.
- Olson, C. y Malmfors. 1970. Growth characteristics of adrenergic nerves in the adult rat. *Acta Physiol. Scand. Suppl.* 348: 1-112.
- Olson, L. A. Sieger, R. Freedman y B. Hoffer. 1980. Chromaffine cells can innervate brain tissue: Evidence from intraocular double grafts. *Experimental Neurology* 70: 414-426.
- Perlow, M.J. et al. 1979. Brain grafts reduce motor abnormalities produced by destruction of nigrostriatal dopamine system. *Science* 204: 643-647.
- Raju, S. y J.B. Grogan. 1977. Immunologic study of the brain as a privileged site. *Transplant Proc.* 9: 1187-1191.
- Ranson, S.W. 1914. Transplantation of the spinal ganglion, with observations of the significance of the complex types of spinal ganglion cells. *J. Comp. Neurol.* 24: 547-558.
- Richter, C.P. 1965. *Biological clocks in medicine and psychiatry.* C.C. Thomas Springfield, Illinois.
- Saltykow, S. 1905. Ersuche über Gehirnplantation, zugleich ein Beitrag zur Kenntnis der Vorgänge an der Zellen des Gehirnelementes. *Arch. Psychiatr. Nervenkv.* 40: 329-388.
- Schmidt, R.H., M. Lindval, U. Steveni y A. Björklund. 1982. Functional activity of substantia nigra grafts reinnervating the striatum: Neurotransmitter metabolism in C-2 deoxy-D-Glucose autoradiography. *Journal of Neurochemistry* 38: 737-748.
- Scott, D.E. 1984. Fetal hypothalamic transplants: Neuronal and neurovascular interrelationships. *Neuroscience Letters* 51: 93-98.
- Shibata, S., Y. Oomura, H. Kita and K. Hattore. 1982. Circadian rhythmic changes of neuronal activity in the suprachiasmatic nucleus or the rat hypothalamic slice. *Brain Res.* 247: 154-158.
- Steveni, U., A. Björklund y N.A. Svendgaard. 1976. Transplantation of central and peripheral monoamine neurons to the adult rat brain: Techniques and conditions for survival. *Brain Research* 114: 1-20.
- Stephan, F.K. and I. Zucker. 1972. Circadian rhythms in drinking behavior and locomotor activity of rats are eliminated by hypothalamic lesions. *Proc. Nat. Acad. Sci. (USA)* 69: 1583-1586.
- Stroebe, H. 1984. Experimentelle Untersuchungen über die Degeneration und reparatorischen Vorgänge bei der Heilung von Verletzungen des Rückenmarks nebst. *Beitr. Pathol. Anat. Allg. Pathol.* 15: 383-490.
- Thompson, W.G. 1890. Successful brain grafting. *NY Med J.* 51: 701-702.
- Tidd, C.W. 1932. The transplantation of spinal ganglia in the white rat. A study of the morphological changes in surviving cells. *J. Comp. Neurol.* 55: 531-543.
- Tze, W.J. and J. Tai. 1983. Successful intracerebral allontransplantation of purified pancreatic endocrine cells in diabetic rat. *Diabetes* 32: 1185.
- Tze, W.J. and J. Tai. 1984. Intracerebral allontransplantation of purified pancreatic endocrine cells and pancreatic islets in diabetic rats. *Transplantation* 38: (2) 107-111.
- Ungerstedt, U. 1971. Postsynaptic supersensitivity after 6-OHDA induced degeneration of the nigro-striatal dopamine system. *Acta Physiol. Scand. (Suppl.)* 367: 69-93.
- Wallace, R.B. and G.D. Das. 1982. Behavioral effects of CNS transplants in the rat. *Brain Research* 243: 133-139.
- Wenzel, J. y Barthier. 1969. Zur Regeneration des Cortex cerebri bei mus musculus. II. Morphologische Befunde regenerativer Vorgänge nach Replantation eines Cortexabschnittes. *Z. Mikrosk. Anat. Forsch.* 81: 32-70.
- Wikstrand C.J. and D.D. Bigner. 1980. Immunobiologic aspects of the brain and human gliomas. *Am. J. Pathol.* 98: 517-567.
- Willis, R.A. 1935. Experiments on the intracerebral implantation of embryo tissue in rats. *Proc. R. Soc. B. Ser.* 117: 400-412.
- Wuerthele, S.M. et al. 1981. Effect of dopamine agonist and antagonist on the electrical activity of substantia nigra neurons transplanted into the lateral ventricle of the rat. *Experimental Brain Research* 44: 1-10.
- Zaborszky, L. and G.B. Makara. 1979. Intrahypothalamic connections: An electron microscopic study in the rat. *Exp. Brain Res.* 34: 201-211.
- Zatz, M. and M.J. Brownstein. 1979. Intraventricular carbachol mimics the effects of light in the circadian rhythm in the rat pineal gland. *Science* 203: 358-361.
- Zatz, M. and M.A. Jerkham. 1981. Intraventricular carbachol mimics the phase-shifting effect of light on the circadian rhythm of wheel-running activity. *Brain Res.* 212: 234-238.
- Zimmerman, N.H. and M. Menaker. 1979. The pineal gland: A pacemaker within the circadian system of the house sparrow. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 76: 979-1003.
- J.G. 1759. Zinn On the sleep of plants. *Hamburgisches Magazin* 22: 40-50.
- Zucker, I. B. Rusak and R.G. King Jr. 1976. Neural bases for circadian rhythms in rodent behavior. In: *Advances in Psychobiology* Vol. 3. A.H. Riesen and R.F. Thompson (Eds.) John Wiley & Sons, New York. pp. 35-74.
- Zucker, I. and M.S. Carmichel. 1981. Circadian rhythms, brain peptides and reproduction. In: J.B. Illantin, S. Reichlin and Bick.K.L. (Eds.) *Neurosecretion and Brain Peptides.* Raven Press, New York. pp. 459-473.