

BEYİN NAKLİ MÜMKÜN MÜ?

Doç.Dr.Selçuk ALSAN

Beyin, kalp, böbrek ve karaciğer gibi bir insandan diğere nakledilemez. Beyin nakli için iki büyük engel vardır: 1. Beyin toplardamar sistemi beyin zarları içine gömüldür, bu nedenle nakledilen beyni toplardamar sistemine bağlamak çok zordur. 2. Beyin omurlilik ile devam eder; nakledilen beyni omurliliğe bağlamak olası değildir. Beyinden omurliliğe kasları hareket ettirici yollar iner, omurlilikten beyine ise ağrı, dokunma ve iç organ duyu yolları çıkar. Beyin omurlilikten ayrılırsa hastanın vücudu felç olur ve hissizleşir.

Beynin tümünün bir insandan diğere naklinin olanaksız olduğu açıktır. Fakat beyinde birçok merkez vardır; örneğin Parkinson hastalığı beyin sağındaki "siyah madde"nin (Substantia nigra), yaşlılık bunaması (Alzheimer hastalığı) alın lobundaki hücrelerin, bazı kısırlıklar hipotalamus merkezinin zarar görmesine bağlıdır. Bu gibi hastalıkları iyileştirebilmek için tüm beyin değil, yalnız bu merkezlerin nakli yeterlidir ve bunun üzerinde çalışılmaktadır.

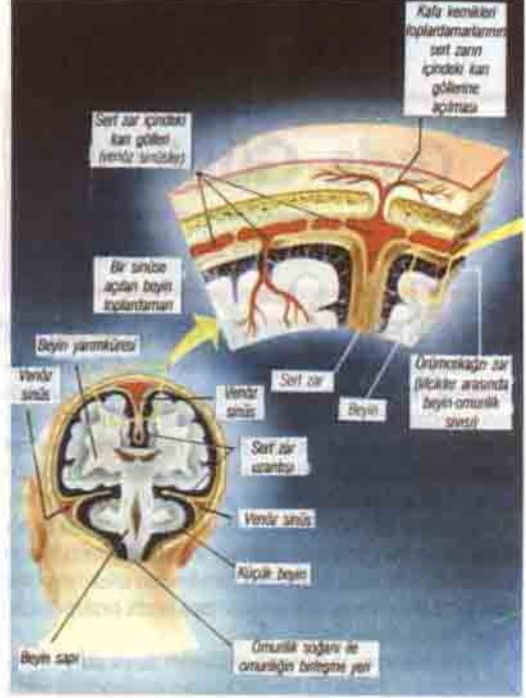
Kazalar sonucu meydana gelen omurga kırıklarında omurlilik kesilebilir ve kesiğin altında kalan vücut bölgeleri felç olur. Kesilen omurliliğin devamlılığını sağlayıcı yöntemler üzerinde de çalışmalar yapılmaktadır.

Sözkonusu araştırmalar 1950'lerde başladı ve 1970'lerde çok önemli sonuçlar vermeye başladı. Kol veya bacak sinirlerinden biri kesilirse, sinirin omurliliğe bağlı (proximal) bölümü uzamaya başlar ve bu sinir birkaç ay içinde kendisini



NÖRONLARIN İŞİ ŞANSA BIRAKILMIŞTIR.

Tavuk embriyonunda sinir hücreleri (nöronlar) ilkel sinir tübünde bulunur, henüz sinirler oluşmamıştır. Nörondan çıkan uzantılar (aksonlar) dokular içinde ilerleyerek bağlanacakları kas veya organları bulurlar. Aksonların doğru yönde ilerlemesini bazı özel moleküller sağlar.



BEYİN NAKLİ BÖBREK VEYA KALP NAKLİNE BENZEMEZ

Kafatası denen kemik kutu içinde beyni 3 tabaka zar çevreler. Gri madde üstünde yumuşak zar (pia mater), bunun üstünde örümcekağı zar (araknoid), bu iki zar arasında da beyin-omurlilik sıvısı vardır. Kafatasının iç yüzünü sert zar (dura mater) döşer. Beyin yüzeyinden gelen toplardamarlar, sert zar içinde yer alan kan "göl"lerine (vendöz sinüsler) açılır. Beynin tamamını çıkarmak istemek, hastanın bütün kanını birkaç dakikada tüketecek bir hemorajiye (kanama) neden olmak demektir. Ameliyat sırasında beyne gelen damarlar pens konarak kapatılacak olursa, sinir hücrelerinin tümü bir dakika içinde harap olur.

onarr (sinirin kesiğin ötesinde kalan (distal) bölümü ise önce dejenerer olur, sonra eriyip kaybolur; fakat sinir kılıfı ayınen kalır; uzamakta olan sinir bu tünel biçimindeki sinir kılıfına girerek doğru yönde uzamasını tamamlar). Bir sinirden küçük bir parça çıkarılıp bunun yerine bir başka sinirden alınan bir parça "aşılanırsa" (graf konursa), bu aşı tutar, sinir iyileşir. Fakat beyin veya omurlilikte kesilen yollar asla bir daha birleşmez, buralara konan grefler tutmaz. Hem beyin ve omurlilik, hem de çevre sinirleri miyelinli veya miyelinsiz aksonlardan yapıldığına göre bu farkın nedeni nedir?

Kesilen bir sinirin omurliliğe veya beyne yakın ucunun uzadığını belirtmiştik. Bir kol veya bacak kesildikten sonra kesilen sinirin uzaması, kol veya bacadan artakalan bölümde çok ağır sinir yumakları (nörinom) oluşturur. Embriyonda da sinir hücrelerinden çıkan aksonlar giderek uzayarak kas ve iç organlara erişir. Bu yüzyıl başlarında büyük anatomist Ramon Y Cajal'ın gösterdiği gibi, sinirin uzayan ucu koni (büyüme konisi) biçimindedir ve bu koni en fazla 1-2 mm uzunlukta kısa lifcikler (filipodlar) çıkarır. Çok hareketli olan bu filipodlar bazen ilerleyip bazen geri çekilerek hedef organı (kas vb.) bulurlar. Filipodların doğru organa yönelmesini birta-

kım kimyasal maddeler sağlamaktadır. Büyüme konusunda bu maddeler için alıcı uçlar (reseptörler) bulunur. Filpodların hedef hücrelere yapışmasını, bu hücrelerin üzerinde bulunan "hücresel yapışma molekülü" sağlar. Bu molekülün yokluğunda sinirin uzaması durur. Embriyon büyüyünce bu molekül kaybolur.

İlkel omurgalılarda, örneğin kertenkelelerde kesilen bir ayak veya kuyruk, kasları, sinirleri ve derisi ile yeniden oluşabilir. Bu rejenerasyonu, kesilen sinirin omurilikte yakın uçundan çıkan hücre çoğaltıcı maddeler sağlamaktadır. Bir kertenkenenin arka bacak siniri (sciatic sinir) kesilip sinirin omurilikte yakın ucu komşu deri ile örtülürse, deride yarı bacak, yarı kuyruk bir çıkıntı belirir.

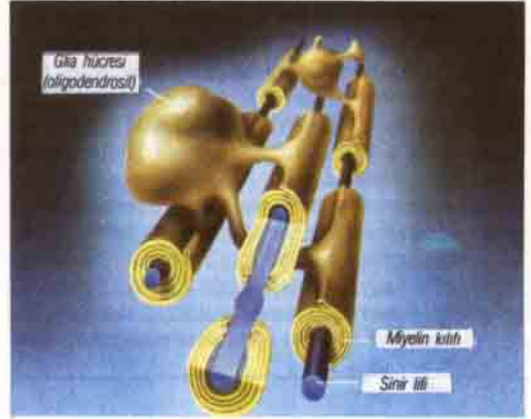
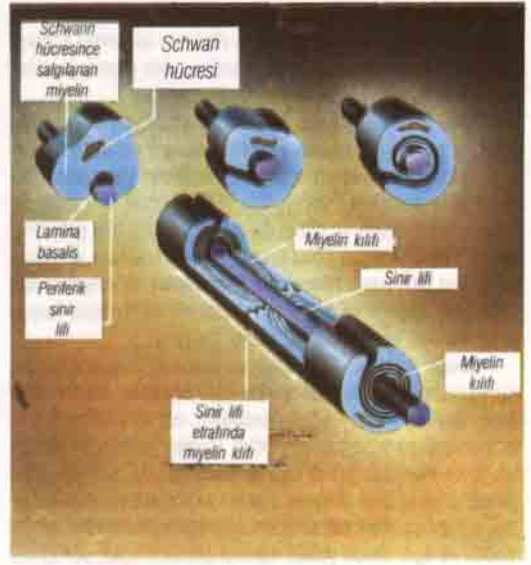
Kesilen sinirden salgılanan maddelerin hepsi bilinmemektedir. İnsanda ve gelişmiş omurgalılarda bu maddelerden biri "glia büyüme maddesi" dir. Nöron hücre kültürüne bu maddenin eklenmesi akson ve dendritlerin uzamasını hızlandırır. Sıçanlarda kesilen sinirin ucunda molekül ağırlığı 37 bin olan bir protein belirir ve orada 8 hafta kalarak sinirin uzamasını sağlar. Bu protein embriyon beyninde ve insan beyin harabiyetlerinde de bulunmaktadır.

Bu sinir uzatıcı maddeleri aksonun kendisi değil, sinirde lamina basalis ve miyelini yapan sinir kılıfı hücreleri (Schwann hücreleri) yapmaktadır. Schwann kılıfı zedelenmeden ezilen sinirler, Schwann kılıfı tahrip olanlara göre daha hızlı büyür.

Araştırmacılar sinirin kesilen uçları arasına silikondan bir tünel koymuşlar ve sinirin, kılıfı, damarları ve destek hücreleriyle doğru yönde uzamasını sağlamışlardır. Bunu başarmak için sinir uzatıcı maddelerle bunları etkisizleştiren maddeler (inhibitörler) arasındaki nazik dengenin korunması gerekmektedir. Silikon tüp içine kollajen ve polisakaritlerle beraber laminin konulması, sinirin uzama hızını artırmaktadır (laminin, Schwann hücrelerince salgılanan lamina basalis içinde mevcut olup, akson uzamasını sağlayan anahtar maddedir). Sinirdeki kesikğin ötesinde kalan sinir ucu da sinirin uzamasına yardımcı olmakta, belki de sinir uzatıcı maddeler yapmaktadır. Bunu, uzayan sinirin ucuna bir zar konduğunda sinirin uzamasının durmasını anlıyoruz.

Beyin ve omurilikteki duruma gelelim. Uzun süre, "beyin kendini onaramaz" kuralına inanıldı. Oysa durum farklıdır. Beyin-omurilik yollarından biri kesilince, bu yollara ait nöronlar dejeneratör olur (denervasyon=sinirsizleşme). Fakat tavuk embriyonlarında kesilen aksona komşu aksonların sinir dalcıkları göndererek tahrip olan sinaps (akson-dendrit bağlantısı) yerine yeni sinapslar yaptığı gösterilmiştir. Ne var ki, beyin-omurilikte akson uzaması ve sinir uzatıcı faktörler yoktur; bunun nedeni beyin-omurilikte Schwann hücreleri ve dolayısıyla lamina basalis ve laminin olmayışıdır. Beyin-omurilikteki miyelin, Schwann hücrelerinin değil, oligodendrosit denen glia hücrelerinin ürünüdür (glia sinir hücrelerine destek dokudur). Oligodendrositler Schwann hücreleri gibi sinir uzatıcı maddeler salgılayamaz ve kılıf rolü oynayamaz.

Beyin-omurilikte laminin yoksa da, buradaki nöronlar laminine duyarlıdır. Ayrıca embriyon beyninde destek hücrelerce yapılan laminin vardır ve bu laminin embriyonda aksonların uzamasını sağlar. O halde embriyoner koşullar sağ-



SİNİR LİFLERİNİN KOPMASI FARKLI SONUÇLAR DOĞURUR

Çevresel (periferik) sinir sisteminde, sinir boyunca Schwann hücreleri vardır, bu hücreler lamina basalis ve miyelin kılıflarını yapar. Kesilen bir sinirin yeniden uzayabilmesi için lamina basalis ve miyelin gereklidir. Beyin-omurilikde ise Schwann hücreleri yoktur, burada glia hücreleri (oligodendrositler) miyelin kılıfı yapar. Beyin omurilikde Schwann hücreleri olmayışı iki olumsuz sonuç doğurur: Lamina basalis yapılamaz ve glia'nın sinir liflerini miyelinlemesi gelişigüzel olduğundan kesilen liflerin devamlılığı sağlanamaz.

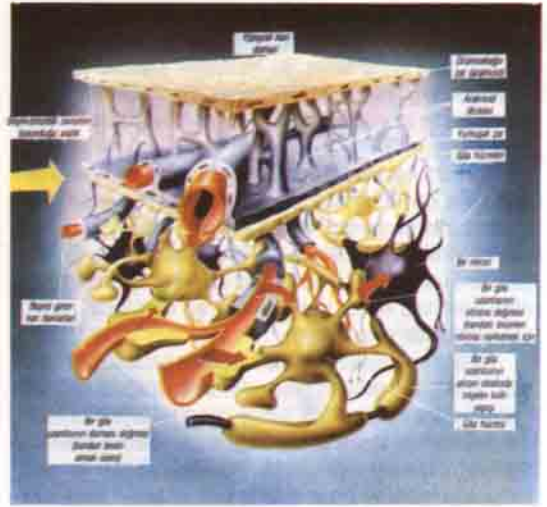
lanırsa beyin-omurilikteki aksonların uzaması gerçekleştirilebilir mi? Evet. On yıl önce erişkin fare ve sıçanların beynine aşılınan embriyoner beyin parçalarının sağ kalarak çevreye aksonlar gönderdiği saptandı (beyinde grefi reddedecek bağışıklık hücreleri yoktur). Bu aksonların büyüme konileri ve hedef hücrelerden gelen sinir uzatıcı mesajları alacak reseptörleri vardı ve muhtemelen kendileri de sinir uzatıcı maddeler yapıyordu. Gref konulmasından önce sinirsizleşti-

rimiş (denerve edilmiş) hedef hücreler, yeni sinapslar yapmaya hazırlanıyordu (dendritlerde ribozom aktivitesi artmıştı). Grefin aksonları hedeflerine varınca, sinir uzatıcı maddelerin yapımı duruyordu.

Daha önemlisi şuydu: Nakledilen embriyon beyin hücreleri, görevleri neyse onu yapmaya devam ediyorlardı. Örneğin nakledilen hücrenin görevi asetilkolin yapmaksa, bu hücre yine asetilkolin yapıyordu. Hatta bunun için nakledilen hücrenin akson ve dendritlere bağlanması bile gerekmiyordu. Böylece sıçan gözü ön boşluğuna (camera anterior) nakledilen bazı beyin hücrelerinin asetilkolin, diğerlerinin noradrenalin yaptığı ve hatta bu hücrelerin birbirlerine akson gönderdikleri ve sinaps yaptıkları saptandı.

İsveçli araştırmacı Björklund ve Stenevi, faraların hippocampus'una (beynin içgüdülerle ilgili bölümü) 4 tip embriyoner beyin grefi koydular: Asetilkolin, noradrenaline, serotonin ve dopamine yapıcı grefler. Bu sinir iletim maddelerinin (nöro-mediatorler) ilk üçü hippocampusta bulunur. Dördüncü yoktur. Bu maddeler uzayan aksonlara yol gösterdiği gibi, aksonun nasıl bir sinaps yapacağına da belirler. İlk üç madde ile ilgili akson yolları normal olarak oluştu, dördüncü maddenin aksonları daha yavaş büyüdü ve serotonin aksonlarının yolunu izledi. Bir grefin hedef hücrelere akson göndermesi için, hedef hücrenin bağlantılarından koparılması (denervasyon) gereklidir. Bu denerve hücrelerde ribozom aktivitesinin artışı, gref aksonları için bir sinyal olmaktadır. Her nöron belli bir sayıda sinaps yapacak şekilde programlanmıştır; tahrip olan sinapslar yenilenir, fakat toplam sinaps sayısı artırılamaz.

Bir beyin parçası grefi yerini alması gereken dokunun biraz uzağına konulsa bile, aksonlar uzayarak hedef hücrelerini bulabilmektedir. İşte Minnesota Üniversitesinden Steven Mc Cloop'un dahiyane deneyi: Gözün ağtabaka (retina) ışık reseptörleri (koni ve çubuklar) ışığı algılayıp sinir hücrelerine verir, bunların aksonları optik siniri oluşturur ve optik



GRI MADDE YALNIZ SINIR HÜCRELERİNDEN YAPILMAMIŞTIR.

Beyinde sinir hücreleri (nöron), destek hücreleri (glia) ve kan damarları içiçe geçmiştir. Doğumdan sonra yeni nöron oluşmaz, fakat yaralanan nöronlar yeni uzantılar verebilir. Beyin yaralanınca glia hücreleri ve kan damarları hızla çoğalarak bir nedbe oluşturur, bu nedenle nöronların yeni uzantılar vermesine engel olur. Bugün bu nedbenin oluşması durdurulabilmekte ve nedbeden önce oluşan sinir uzatıcı maddelerin etkili olabilmesi sağlanabilmektedir.

dam denen beyin çekirdeklerinde sona erer. Ağ tabakanın her noktasına optik damda bir nokta karşılıktır. Mc Coop optik sinirleri kesilmiş bir farenin beyine bir embriyonun ağtabakasını aşıladı. Sonra ne mi oldu? Bu ağtabakadan uzayan aksonlar optik damda kendilerine tam karşılık olan noktalara gidip yapıştılar!

Bejne beyin parçası (gref) aşılarken beyin yüzeyinde küçük bir çukur açılır. Grefin tutması 8-10 gün alır. Bu sırada bu çukurda damarlanma çok artar ve bir sıvı birikir. Bu sıvının içinde akson ve dentrit uzatıcı maddeler bulunmuştur. Beyne bu sıvı enjekte edildikten sonra, gref derhal tutmaktadır. Sıvının içinde laminin gangliosidler ve beyin yarasından sızan çeşitli maddeler bulunmuştur.

Aksonlar, hemen daima greften beyne doğru uzamakta, gref yapılan beyin aksonları grefle bağlantı kuramamaktadır. Sonuç olarak, grefler ancak beyinde eksik bir nöromediatorü yerine koymakta yararlı olmaktadır.

Bu konudaki ilk grefler, Parkinson hastalığında beyin çizgili çekirdeklerindeki (corpus striatum) dopamine eksikliğini gidermek için yapıldı. Bu maddenin eksikliği beyin sıvısındaki "siyah madde"nin tahrip oluşuna bağlıdır. Bu bölgenin aksonları çizgili çekirdeklere giderek orada dopamine salgılatır. Sıçan ve maymunlarda "siyah maddenin tahribi veya siyah maddeyi çizgili çekirdeklere bağlayan yolların kesilmesi Parkinson hastalığı yapmaktadır. Bu hayvanların beyine embriyoner siyah madde nakledilmesi Parkinson hastalığını iyileştirmektedir. İsveçli araştırmacılar bu yöntemi insanda denemek istediler. İnsan embriyonu kullanılmadığını-



FOTOĞRAFIN DÜŞÜNDÜRDÜKLERİ

Geçen sayımızda yer alan ve sanki bir kazak yakası görünümünde olan fotoğraftaki konu (altta) Çok iyi tanıdığımız bir canlıya ait. Bu fotoğrafta, özellikle yazın çevremizden hiç eksik olmayan, bildiğimiz kara sineğin hortumunun ucunun büyütülmüş hali görülmektedir.

Ne dersiniz, degaje olarak adlandırılan kazak yakası biçimi, sineğin hortumundan esinlenerek mi düşünüldü.



Yukarıda ise ne olduğunu bulabilmek için sizleri düşündüreceğini sandığımız fotoğraf görülmüyor.

dan, adrenal bezin medullasının (orta kısmının) dopamine yapıcı hücreleri beyne aşılandı. Gref tuttu, fakat etkisi bir süre sonra durdu. Neden? Muhtemelen kullanılan hücreler embriyoner değildi.

Bu gibi gref deneyleri kısırılık konusunda da sürmektedir. Erkek ve kadının normal seks hayatı için beyin pre-optik area (POA) bölgesinde GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone) hormonu yapılmalıdır. POA'daki nöronlar aksonlarını hipofiz bezi sapına doğru gönderirler, buralarda aksonlar damarlar ile temas ederek kana GnRH verir, GnRH hipofize gelerek ön lobdan FSH ve LH hormonları salgılatır, bu iki hormon normal seks hayatını sağlar. N.Y. Columbia Üniversitesinden Dr. Dorothy Krieger, GnRH yapamayan fareler üretmiş ve bunlara embriyondan aldığı POA grefi yaptığında kısırılığın düzeldiğini görmüştür. POA grefi 3. kanıncığa konulduğunda bile POA bölgesine göç ederek orada aksonlar salmaktadır.

Hipotalamusta supra-optik çekirdek hücreleri vasopresin (VP) denen hormonu yapar. Bu hücrelerin aksonları hipofiz arka lobuna gelir ve VP oradan kana geçer, VP insanda su dengesini sağlar, vücutta su tutar. VP eksikliğinde şekerli şeker hastalığı (diabetes insipidus) ortaya çıkar, hasta her gün litrelerce idrar çıkarır ve duymaksızın su içer. Farelerde VP yapamayan cinsler üretilmiştir: Brattleboro fareleri. İki araştırmacı, Gash ve Sladek, bu tip farelerde 3. kanıncığa embriyoner supraoptik nucleus parçaları enjekte edince, şekerli şekerin iyileştiğini gördüler. Artık fareler her gün ağırlıklarının 10 katı su içmek zorunda değildiler.

İsveçte Karolinska Enstitüsünden Prof.Olaf Backlund, farelerde beyin hipotalamus bölgesine gelen sinir liflerini keskinde 3 tip bozukluk ortaya çıktığını gördü: 1) Bellek kaybı,

2) Sürekli ve amaçsız hareket, 3) Alarm reaksiyonu (en küçük uyan ile sıçramak). Prof.Backlund, bu hayvanların beyinine embriyoner septum hücreleri aşıladı. Septum hücreleri normalde aksonlarını hippocampusa göndererek orada asetilkolin salgılatır. Greften 10 gün sonra farelerin belleği normale döndü, diğer iki reaksiyon devam ediyordu. Prof. Backlund bu farelere locus coeruleus hücreleri verdi (bu bölge hippocampusdan noradrenalin deşarjı yaptırır) ve yalnız sürekli hareketin kaybolduğunu gördü.

Farelerde alın lobu tahribine bağlı felçler, embriyoner alın lobu grefleri ile 3 haftada tamamen iyileştirilebilmektedir. İnsan embriyonu beyin hücrelerini bulmak imkansızdır. Canlı bir embriyondan bu hücreler alınamaz, ölümden sonra ise sinir hücreleri derhal ölmektedir.

Omurilik üzerindeki gref deneyleri bugüne kadar başarılı olamamıştır. Gelecekte eskimiş beyinleri greflerle gençleştirme yolu açılmıştır. Belki o zaman gericilik, tutuculuk denen olay tarihe karışacak, bu gibilerin beyinine gref yapılacaktır. Buna "cerrahi yolla beyin yıkamak" da denilebilir belki. □

Araştırmak ve anlamaktan zevk almanın, zorlama ve görev duygusuyla uyarılabileceğini düşünmek öldürücü bir hatadır. Aksine, böyle bir baskı altında, aç olmadığı halde kamçı ile yemeğe zorlanan sağlıklı bir av hayvanının bile iştahını yitireceğine inanıyorum.

Albert EINSTEIN