

# Kraniyovertebral Bileşke Embriyogenezi

## *Embryogenesis of the Craniovertebral Junction*

Turgut KUYTU, Kudret TÜREYEN

*Bahçeşehir Üniversitesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

**Yazışma Adresi:** Kudret TÜREYEN / E-posta: tureyen@usa.net

### ÖZ

Kraniyovertebral bileşke malformasyonları oldukça karışık patolojilerdir. Embriyogenez sırasında meydana gelen defektler sonucu oluşurlar. Bu bölümde kraniyovertebral bileşke embriyolojisi anlatılarak bu bölge malformasyonlarının daha iyi anlaşılması amaçlanmıştır.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Kraniyovertebral bileşke, Konjenital malformasyonlar, Embriyoloji

### ABSTRACT

Malformations of craniovertebral junction are quite complex pathologies. They occur as a result of defects during embryogenesis. In this chapter we aimed to explain the embryology of craniovertebral junction for a better understanding of this region malformations.

**KEYWORDS:** Craniovertebral junction, Congenital malformations, Embryology

### GİRİŞ

Kraniyovertebral bileşke (KVB), kafatasından omurgaya geçiş bölgesi vazifesi gören fonksiyonel olarak stabil bir ünitelidir (27). Foramen magnum çevresi oksipital kemik (C0=oksiput), C1 ve C2 vertebra ile eklemlerin mobilite ve stabilitesini sağlayan kafatası ve servikal omurgayı kateden ligaman ve kas bağlantılarından oluşur (3, 20).

Temel olarak iki bileşene ayrılabilir. İlk bileşen densten oluşan merkezi bir eksen ile C2 vertebra gövdesinden oluşur, ikinci bileşen santral eksen çevreleyen iki adet halkasal yapıdan oluşur. Bunlar oksiput tabanının lateral kısmını, oksipital kondilleri içeren eksoksiputu ve opisthionu içeren foramen magnum halkası (klivus) ile anterior ve posterior arkları ve lateral massları ile atlantal halkadır. Üst üste gelen bu iki halka alt beyin sapı ve üst servikal spinal korda geçiş sağlarken birbirleri üzerinde ve dental eksen etrafında sınırlı dönme ve fleksiyon-ekstansiyon hareketlerine olanak verir (34). KVB'nin anatomik olarak aksiyel ve yan bileşenlere ayrılmasının, bu bölgenin embriyolojisi ile yakın benzerlik göstermesi sürpriz değildir.

İç kısmında medulla spinalis ve vasküler yapıların geçtiği bir kanal bulunur. Üst servikal spinal bölge ile kafa kaidesi bileşkesinin hareketli olması ve spinal kord ile beyin arasında kompleks geçiş olması bu gelişimsel anatominin karmaşık olmasının nedenidir. Bu nedenle kraniyovertebral bileşkenin kemik anomalileri sadece kemik yapıları değil aynı zamanda onu çevreleyen sinir ve vasküler sistemi de içerir (28).

Bu bölge anomalileri gelişimsel, genetik ve edinsel kaynaklı olabilir (3,16,17,22,42). HOX ve PAX genleri olarak adlandırılan gelişimsel kontrol genlerinin keşfi ile bu alanda ilerlemeler

kaydedilmiştir (42). Bu genler somitlerin sklerotomal kısımlarının gelişiminde düzenleyici rol oynar. HOX geni kaynaklı mutasyonlarda servikal vertebra sayı ve özellikleri değişir. PAX geni ise sklerotomların resegmentasyonunun kontrolünde rol oynar (20).

Semptomatik KVB anomalileri; beyin sapı, serebellum, servikal spinal kord, kranial sinirler ve servikal köklerin veya birlikte bu nöral yapıları besleyen damarların basısına ya da zarar görmesine bağlı fonksiyonel bozuklukların yansması sonucu bir grup semptom ve bulgularla birlikte görülür (28). Bu patolojiler semptomatik olduğunda etkili bir tedavi için bölgenin fonksiyonel anatomisine ilaveten embriyolojisinin de çok iyi bilinmesi gerekir.

Bu bölümde genel hatlarıyla KVB embriyolojisi incelenmiştir.

Santral kolonun tüm bileşenleri oksipitalin aksiyel kısmı ve üst iki servikal sklerotomdan kaynaklanırken, tüm halka yapılar aynı sklerotomların lateral kısımlarına ek olarak "hipokordal yay" olarak adlandırılan ve notokordun ventralinde yer alan küçük bir sklerotomal daldan köken alır. Bu nedenle aksiyel sklerotomlardaki bir bozukluk dens eksen ve oksiput bazalinde anomalilere neden olur: Dens eksen anomalileri odontoid disjenezinin farklı tiplerini içerirken oksiput bazal anomalileri daha az bilinen klivus anomali tiplerini içerir. Dental ve klival primordianin yakın kökenleri birbirleri ile bağlantılı çok sayıdaki sendromdan kolayca anlaşılabilir: Platibazi, brakibazi, baziler kifoz, baziler impresyon, dens retrofleksiyonu, serebellar ektopi. Buna karşılık, oksipital ve üst servikal sklerotomun lateral kısmı ve hipokordal yaydaki bozukluklar "halkalar"da anomali oluşturur. Bunlar arasında lateral klival kenar, oksipital kondiller, anterior ve posterior atlantal arklar ile C1 ve C2'nin lateral mass displazileri bulunur.

Tablo I bu anomalileri ontogenetik kökenlerine göre sınıflandırmakta olup ilk bakışta kafa karıştırıcı gibi görünen malformasyon grubunun aslında embriyolojik mantığa uygun olduğunu göstermektedir.

KVB'nin anatomik kısımlarına uygun olarak, "eksen" ve "halkalar"ı etkileyen klinik olarak önemli anomaliler de instabilite ve nöral bası ayrımını takip eder. Merkezi eksen anomalileri genellikle instabiliteye neden olmasına rağmen, baziler impresyon ve dens retrofleksiyonu sinir sıkışmasına sebebiyet verebilir. Çevreleyici halkaların anomalileri deformite ve sıkışmaya neden olurken, bileşenlerin hipoplastik veya aplastik kısımları yapıda zayıflama ve ligamentlerde tutunma kaybına yol açar (34).

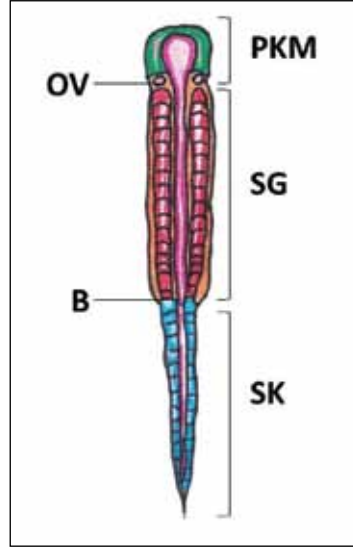
### KRANIYOVERTEBRAL BİLEŞKE EMBRİYOLOJİSİ

#### 1. Presomitik evre:

Gastrulasyon sırasında, embriyonik plakadaki epiblastik hücreler baştan kuyruğa doğru primitif çizgiye invajine olarak nöral plakanın her bir tarafında mezodermi oluştururken, Hensen nodunun dorsal dudağının her iki tarafındaki hücreler primitif çukura doğru göç ederek notokord orta hattı ile birleşir. Böylece embriyonik plaka yeni eklerle kaudal tarafa doğru uzar (15). Embriyonun anterior-posterior (rostrokaudal) polaritesi gastrulasyonun çok erken aşamalarında sağlanır. Otik vezikülün (ve notokordun) anterior kısmındaki prekordal

mezoderm somitlere doğru gelişim göstermeden baş ve yüzün kemik ve kaslarının büyük kısmını oluşturur. Bu dokunun kaudalinde vücut eksenini boyunca kuyruk ucuna kadar uzanan somitik alan bulunur (Şekil 1).

Otik vezikülden blastopora (anüs halini alacaktır) kadar olan anterior somitik alan ilerleyen aşamalarda oksiputtan anüse



**Şekil 1:** Gastrulasyon aşamasında vücut planının üç temel bölgesini gösteren vertebral embriyonik plaka: Prekordal mezoderm (PKM), otik vezikül (OV), blastopora (B), gövdenin somitik bölgesi (SG), kaudal somitik bölge (SK).

**Tablo I:** Embriyogeneze Göre KVB Kemik Anomalileri Sınıflandırması

Klinik olarak anlamlı KVB kemik anomalileri			
Merkez vertebral kolon anomalileri		Etraf halka anomalileri	
Oksipital sklerotomun aksiyel komponentinin, proatlasın ve C1 resegmente sklerotomunun bozukluğu		Proatlas ve C1 resegmente sklerotomun lateral bileşeni ve hipokordal yay bozukluğu	
Odontoid disgenezi	Baziokspital disgenezi	Proatlas anomalileri	C1 sklerotom anomalileri
Odonotid bileşenlerin aplazi/hipoplazisi	Baziokspital primordiumun başarısız orta hat entegrasyonu	Proatlasın hipokordal yay hiperplazisi	C1 hipokordal yay aplazisi
Odontoid sinkondroz bozukluğu	Bifid klivus	Üçüncü oksipital kondil	Anterior C1 ark aplazisi ve hipoplazisi
Os odontoideum	Baziokspital displazi	Pre-baziokspital ark	Lateral sklerotom aplazisi/hipoplazisi
Osikülüm terminale persistens	Baziler impresyon	Exo-oksipital sklerotom hiperplazisi	Posterior C1 ark agenezisi
Proatlasın anormal resegmentasyonu	Platibazi	Hipertrofik oksipital kondil	Kombine hipokordal yay ve lateral sklerotom displazisi
Os avis	Retroflekse dens	Proatlasın non-re-segmentasyonu	Lateral mass ve anterior C1 arkus aplazisi
Basal dental segmentin başarısız orta hat entegrasyonu	Baziler invajinasyon	Atlas asimilasyonu	Kombine anterior ve posterior C1 arkus defektleri
Bifid dens	Baziler kifoz	Posterior homeotik transformasyon	Bifid anterior ve posterior C1 arkus

kadar olan gövde eksenine karşılık gelir. Burada epiblastik hücreler, primitif çizgi boyunca yaptıkları sistemik giriş hareketlerini takiben, notokordun her bir tarafında parakordal mezodermi oluşturmak üzere yoğunlaşır. Başlangıçta homojen olan bu hücre kolunu (presomitik mezoderm (PSM) veya "segmental plaka" olarak da adlandırılır) daha sonra somit adı verilen segmental topluluklara ayırarak ileride dermis düz kası, aksiyel kas yapısı, vertebral kolon ve periferik sinir sisteminin destek yapılarının oluşumuna öncülük eder.

Blastopor kapanması ve primitif çizginin tam regresyonunu takiben kuyruğun gastrulasyon fazındaki bölgesi, primitif çizginin kaudal ucunda yer alan ve "kuyruk tomurcuğu" adı verilen küçük bir hücre topluluğuna indirgenir. Kuyruk tomurcuğu diferansiye olmamış hücrelerin blasteması olarak görev yapar (12,13). Bu nedenle, presomitik mezoderm ve sonrasında kaudal ve kuyruk bölgelerinin somitleri epiblast girişi ile deşil in situ progenitör yoğunlaşma ile oluşur.

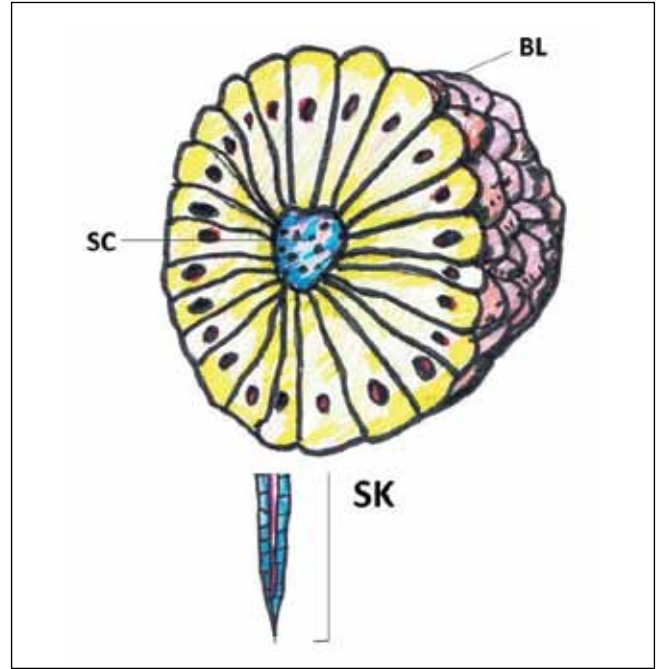
## 2. Primer segmentasyon: Somitogenez

Somitlerin ortaya çıkışından önce presomitik mezoderm, büyüyen notokord ve nöral plak boyunca özel bir hücre polarite veya tabakalaşma paterni göstermeksizin gevşek bir mezenkim şeklindedir (34,36). Somit oluşumu sırasında gevşek mezenkimal hücreler tam bir polarite ve oryantasyon gösteren ve birbirlerine sıkıca bağlı olan epitel hücrelerine dönüşürler. Yeni oluşan somit kompakt bir epitel tabakası olup ("somitomer") apeksleri birkaç mezenkimal hücre içeren santral bir lümen (somitosel) bakacak şekilde radyal olarak düzenlenmiş tek bir hücre katmanından oluşmuştur (Şekil 2) (21,34).

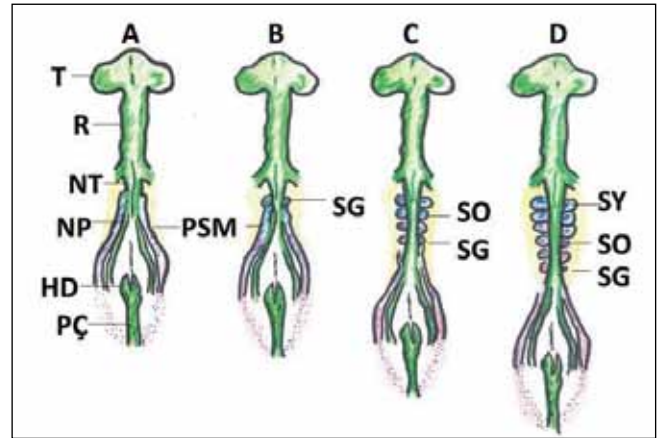
Epitel hücreleri polarize Golgi bölgeleri, bazal kısımda yerleşmiş nükleuslar ve luminal sınıra yakın bulunan aktin moleküllerini içeriyor olup tüm tabaka kollajen içeren bir bazal lamina ile sarılmıştır (4). Presomitik mezodermdaki bu epitel dönüşümü, kalsiyum bağımlı adezyon molekülü N-cadherin, fibronektin ve muhtemelen de sitotaktin düzeylerindeki ani ancak geçici artışın yardımı ile gerçekleşir (41). Somitogenez prokordal (baş) mezodermin internalizasyonundan hemen sonra başlar ve bir sonraki gövde eksenini oluşumu süreci boyunca devam eder. İlk somit otik vezikülün kaudal kısmının hemen yanında oluşur, devamında yeni somit çiftleri rostrokaudal yönde düzenli olarak eklenecek şekilde, türe özgü somit sayısına ulaşılan dek art arda transformasyon gerçekleşir (Şekil 3A-D) (19).

Bu nedenle gövde mezoderminin büyüyen sütunu gastrulasyon evresine göre rostral kısımda sklerotom ve dermomyotomlara dönüşmekte olan matür somitleri, orta kısımda önceden farklılaşmış epitelyal somitleri ve kaudal kısımda geri kalan primitif çizginin hemen anteriorunda presomitik mezodermi içerirken tüm yapı zorunlu olarak nörolasyon geçiren nöral plakaya paralel olarak gelişir (Şekil 4).

Sklerotomlar notokord ile birlikte vertebral kolon için özel bir materyal sağlarlar. Somitin dorsolateral kısmında yer alan hücreler epitelyal düzenliliklerini koruyarak dermomyotomları oluştururlar (Şekil 5 A,B).

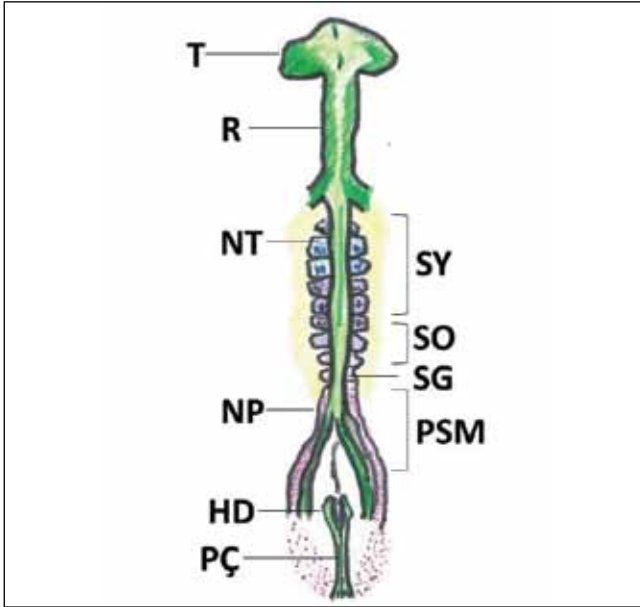


Şekil 2: Santral bir kavite (somitosel (SC)) etrafını saran ışınsal düzenli ve polarize epitel hücrelerden oluşan, bazal lamina (BL) ile sarılı somit.



Şekil 3: Cıvıv embriyosunda primer somitogenez: **A)** Çok erken gastrulasyon aşamasında, prokordal plakanın (baş süreci) kaudalinde yoğunlukla sinir dokusu oluşmamış nöral plaka her bir tarafta presomitik (presegmente) mezodermin (PSM) ile kuşatılmıştır. **B)** Somitlerin ilk çifti otik veziküllerin kaudaline doğru oluşur. PSM kolunu, Hensen düğümünün rostralindeki kaudal embriyonik kutup yeni hücrelerin eklenmesiyle uzar. **C)** Genç somitler (SG) rostrokaudal yönde oluşur, böylece daha yaşlı somitler rostral yani başa yakın kısımda kalır. **D)** Yaşlı somitler (SY) dorsoventral diferansiyasyona maruz kalarak "sklerotom" ve "dermomyotom" yönünde farklılaşırlar. Orta yaşlı somitler (SO) prediferansiye ünitelerdir. PSM her zaman Hensen düğümünün bitişiğinde en kaudal uca yer alır. Rostrokaudal ardışık somitogenez primer nörolasyona paralel gelişir. **HD** Hensen düğümü, **PÇ** primitif çizgi, **T** telensefalon, **R** rombensefalon, **NT** nöral tüp, **NP** nöral plak, **PSM** presomitik mezoderm, **SG** genç somitler, **SY** yaşlı somitler, **SO** orta yaşlı somitler.

Dermomyotomlar daha sonra ektodermin hemen altında dorsal dermatomu oluşturacak şekilde bölünerek dermis ve düz kasların oluşumuna sağlarlar. Dermatome ve sklerotomlar arasındaki dağılmış hücreler myotom olarak sıkıca paketlenmiş halde kalırlar ve ileri aşamalarda aksiyel iskelet kaslarını oluştururlar (Şekil 5C, D).



**Şekil 4:** Gastrulasyonun son aşamasına doğru ardışık somit oluşumu sırasındaki civciv embriyosu: Yaşlı (olgun) somitleri (SY) içeren rostral mezoderm dorsoventral yönde nöral tüpü saracak şekilde dermomyotome ve sklerotoma farklılaşır. Orta yaşlı somitler (SO) ve genç somitler (SG) de arkadan bunu izler. HD Hensen düğümü, PÇ primitif çizgi, T telensefal, R rombensefal, PSM presomitik mezoderm, NT nöral tüp, NP nöral plak, SY yaşlı somitler, SO orta yaşlı somitler, SG genç somitler.

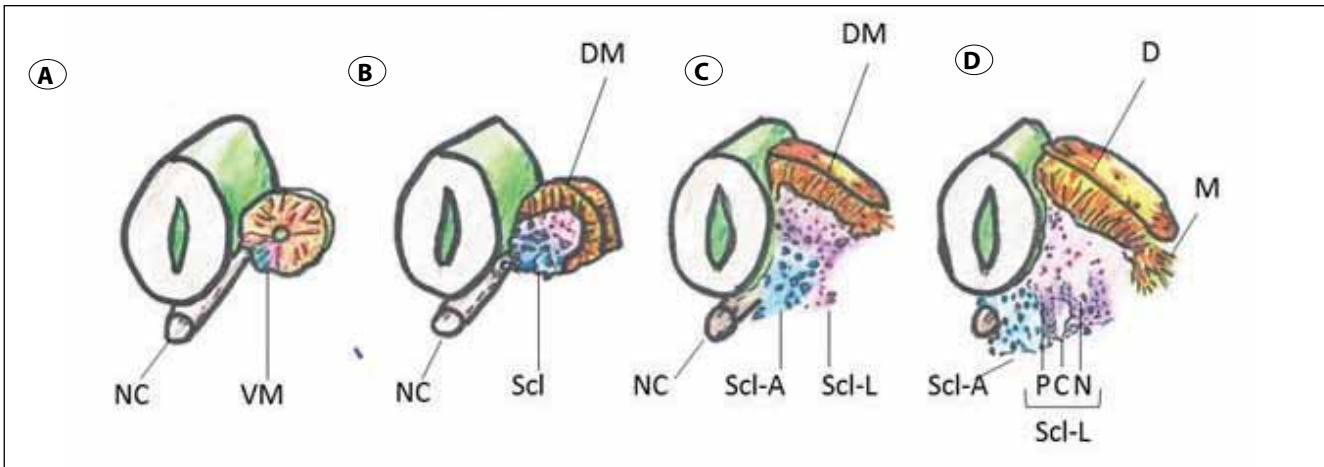
Somitin anterior-posterior paterninin oluşumunun çok erken evrelerde gerçekleştiği düşünülmeyle beraber, dorsoventral değerler somitler için değişmez değildir. Bu nedenle somit cerrahi olarak dorsoventral yönde 180° döndürülürse sklerotomlar ventromedial pozisyonda gelişmeye devam ederken dermomyotomlar dorsolateral olarak sabit kalır. Bunun yanında, dorsal olarak implante edilmiş notokord dermatomal farklılaşmayı baskılayarak sklerotome oluşumunu kolaylaştırır, notokord ablasyonu sklerotome oluşumunu tamamen önler (Şekil 6).

### 3. Sklerotomeun "Resegmentasyonu"

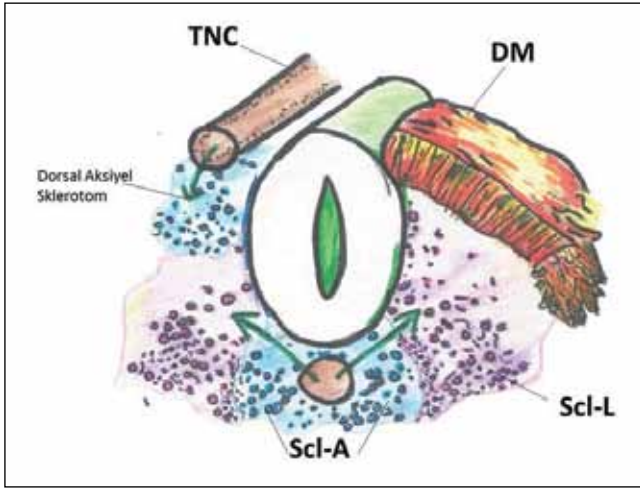
"Resegmentasyon" terimi ilk olarak 1855'te Remark tarafından "Neugliederung" ortaya atılmış olup halen tartışmalı bir konudur (10,15,34,39). Bu terim somitler arasındaki erken metamerik sınırların, sklerotome gelişimi sırasında bir kez daha değişip "yeniden karıştırıldığı" gerçeğine karşılık gelir. Böylece vertebral gövdeler arasında oluşacak sınırlar orijinal intersomitik yarıklar ile birebir eşleşmez. Somit farklılaşması sırasında sklerotome oluşturmaya programlanmış ventromedial hücreler, nöral tüpün ventral taraflarına komşu olan çiftleşmiş lateral topluluklar ile notokord orta hattını çevreleyen çiftleşmiş medyan (aksiyel) topluluğa ayrışır (Şekil 7).

Vertebral kolon oluşumu ilk olarak lateral sklerotome meydana gelir. Kısa süre sonra burada göze çarpan bir bölünme gerçekleşir: Yoğun olarak paketlenmiş kaudal yarı ve daha gevşek selüler kranial yarı bir fissür (von Ebner) ile birbirlerinden ayrılır (43). Gevşek kranial yarı, nöral tüp ve nöral krestlerden periferik sinir dokusunun büyüme ve genişlemesini destekler, ancak kendisi hiçbir zaman vertebral kısımları oluşturacak şekilde kartilaj oluşturmaz (Şekil 8, orta).

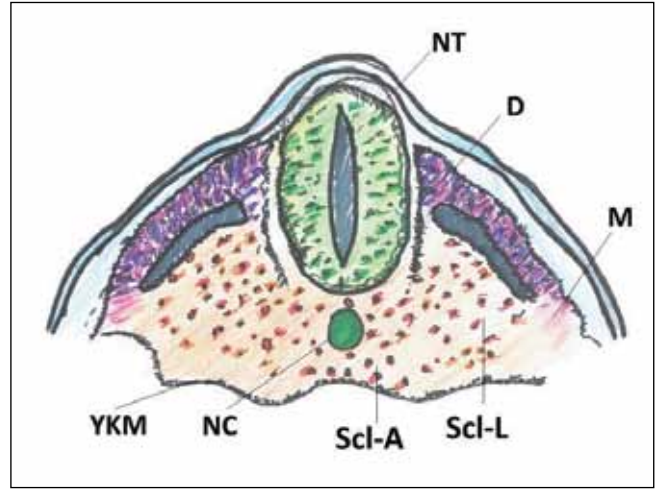
Buna karşılık lateral sklerodermin yoğun bir şekilde paketlenmiş kaudal mezenkimi kısa sürede üçgen şeklini alır. Üçgenin



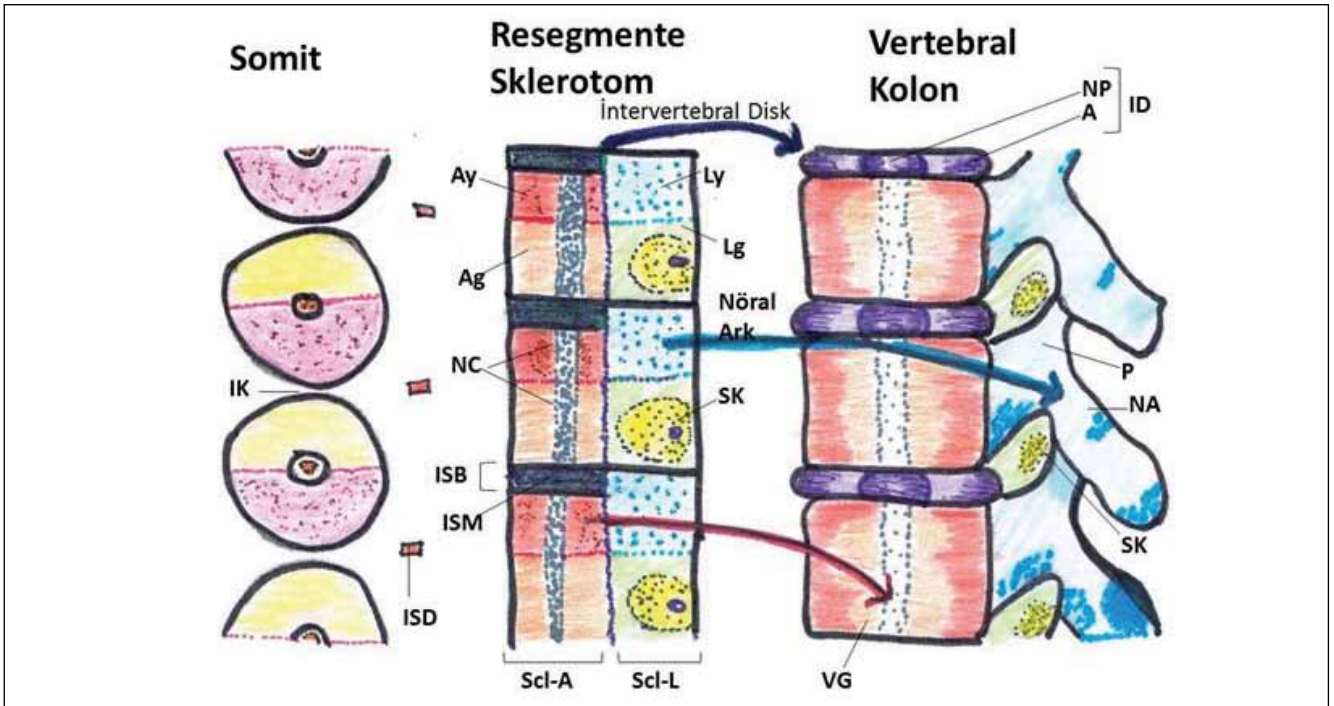
**Şekil 5:** Somitin dorsoventral farklılaşması. **A)** Sklerotome oluşturmaya yönelik ventromedial hücreler (VM). **B)** Ventromedial sklerotome hücreleri (Scl) somitten dermalize olarak ventral notokorda (NC) doğru göç ederler. **C)** Sklerotomal hücreler daha sonra, notokord sarayan bir aksiyel küme (Scl-A) ve perikordal aksiyel sklerotome sarayan lateral çift kümelere (Scl-L) tekrar bölünür. Dorsolateral somit dermomyotome (DM) oluşturmak için kendi epitelyal modelini tutar. **D)** Lateral sklerotome (Scl-L) aksiyel sklerotome yanında bir üçgen oluşturur. Bu üçgenin üç tarafı da sırasıyla pedikül (P), nöral ark (N) ve kostal (K) süreç için organ öncesi hücre topluluğuna dönüşür. Dermomyotome da dermatome (D) ve lateral hareket eden miyotome (M) alt gruplarına ayrılır.



**Şekil 6:** Dorsal yönde transplante edilmiş notokordun (TNC) sklerotomal farklılaşması, transplant tarafında dermomiyotomal oluşumu önlemesi. **TNC** transplante edilmiş notokord, **DM** dermomiyotom, **Scl-A** aksiyel sklerotom, **Scl-L** lateral sklerotom.



**Şekil 7:** Somitlerin dorsoventral farklılaşmasından sonra civciv embriyosunun koronal kesit görüntüsü: Notokordu saran aksiyel veya perikordal sklerotom ve nöral tüpün her iki tarafında lateral sklerotom. **D** dermatom, **M** miyotom, **YKM** yol kesesi membranı, **NC** notokord, **Scl-A** aksiyel sklerotom, **Scl-L** lateral sklerotom, **NT** nöral tüp.



**Şekil 8:** Sklerotom oluşumu için somitlerin resegmentasyonu ve sklerotomal primordianın olgun vertebral yapılara farklılaşması: Resegmentasyon esnasında sklerotom, bitişik iki somitin kaudal ve rostral yarımından oluşur. Resegmente sklerotomun ortası intersomitik kleft (IK) e denk gelir. Aksiyel (Scl-A) ve lateral sklerotomların (Scl-L) her ikisi de yoğun ve gevşek bölgeler geliştirir. Lateral sklerotomun yoğun bölgesi (Ly) nöral arka ve pediküle dönüşür ve bu da aksiyel sklerotomun gevşek (Ag) ve bir kısım yoğun bölgelerinin kondrifikasyonundan oluşan vertebra gövdesinin (VG) rostral kısmına yapışır. Aksiyel sklerotomun yoğun bölgesinin (Ay) rostral katmanı intervertebral sınır mezenkimi (ISM) içeren intervertebral sınır bölgesini (İSB) oluşturur ve bu da nihayetinde annulus (A) ve notokord döküntüleri (NC) ile birlikte intervertebral diskin (İD) nükleus pulposusunu (NP) oluşturur. Lateral sklerotomun gevşek bölgesi (Lg) kemik oluşturmaz fakat sinir köklerinin (SK) oluşumunu sağlar. Böylece, nöral ark tek bir somitten doğarken vertebral gövdeye iki bitişik somit katkı sağlar. İSD İntersomitik damar, **Scl-A** aksiyel sklerotom, **Scl-L** lateral sklerotom, **Ly** lateral sklerotomun yoğun bölgesi, **Lg** lateral sklerotomun gevşek bölgesi, **Ay** aksiyel sklerotomun yoğun bölgesi, **Ag** aksiyel sklerotomun gevşek bölgesi, **VG** vertebra gövdesi, **ISM** intervertebral sınır mezenkimi, **İSB** intervertebral sınır bölgesi, **A** annulus, **NC** notokord, **İD** intervertebral disk, **NP** nükleus pulposus. Oklar sklerotomların gelişimsel akıbetini göstermektedir.

ileri safhalarda vertebral gövdeyi oluşturacak aksiyel perikordal sklerotoma bakan tarafı pedikülü oluşturur. Aksiyel sklerotomdan uzakta olan dorsolateral taraf nöral ark kalıntılarını oluşturur; üçgenin ventrolaterale bakan tarafı ise kostal proses halini alır (Şekil 5D).

Lateral sklerotomun ark, kosta ve pedikül bileşenlerinin belirlenmesinden kısa bir süre sonra, başlangıçta perikordal aksiyel sklerotom içerisinde bulunan gevşek mezenkimin de içerisinde kompartmanlar oluşmaya başlar. Hücresel açıdan yoğun bir bölge, her bir lateral sklerotomun kaudal yarısı ile aynı düzeyde olacak şekilde gelişir. Bu durum kısmen lateral sklerotomdaki yoğun dokuların lateral bandının medyal yönde uzaması nedeniyle oluşur. Bu medyan yoğun bölgeler arasındaki aksiyel sklerotom gevşek selüler halde kalır. Daha sonra aksiyel yoğun bölgenin en kranial tabakası, lateral sklerotomdaki von Ebner fissürüne uygun olarak daha da sıkı paketlenmiş hale gelerek intervertebral sınır bölgesini (İSB) oluşturur (Şekil 8, orta). Bu intervertebral sınır mezenkimi daha sonra intervertebral diskin halkasal anulus fibrozisini oluşturur. Bu yapı kısmen notokord kalıntılarında yapılmış nükleus pulposusun gevşek merkezi çekirdeğini kalıcı olarak çevreler. Vertebral gövde perikordal sklerotomun prevertebra adını alan gevşek hücresel bölgesinden kondrogenez ile yapılmıştır, ancak İSB'ye komşu yoğun dokunun da katkılarının olduğu gözlemlenmiştir (7,8,10,14,15,32,34). Son olarak, lateral sklerotomdan oluşan pediküler taslak aksiyel sklerotomun kırıldaklaşan prevertebrası ile birleşirken nöral arklar vertebral halkayı tamamlamak üzere nöral tüpün etrafını sarar (Şekil 8, sağ).

Kostal bileşen gelecekteki transvers prosesleri oluştururken yalnızca toraks bölgesinde kaburgaları oluşturmaya programlanmıştır. Bu nedenle vertebranın nöral arki tek bir somitin kaudal-lateral kısmından köken alır (10). Ancak yarı-somitler ile yapılan işaretleme ve transplantasyon deneyleri, her bir vertebral gövdenin komşu iki somitin aksiyel bölgelerindeki hücrelerden oluştuğunu defalarca göstermiştir (1,2). Her bir somitin bireysel katkısının kesin sınırı bilinmemekle birlikte aksiyel ve lateral sklerotom bileşenlerinin yan yana dizili hali, her bir vertebranın bir somitin kaudal yarısı ile alttaki somitin anterior yarısından geliştiğine işaret etmektedir (8). Bu da somit düzeyleri ile embriyonik aks üzerinde bulunan resegmente sklerotomlar arasındaki ilişkiyi, resegmente sklerotomun orta kısmının orijinal intersomitik yarı ile aynı hizada olması şeklinde açıklar (Şekil 8, sol ve orta) (8,11,32). Buna ek olarak, lateral sklerotomun yoğun bölgesinin İSB komşuluğunda bulunan aksiyel sklerotomun yoğun bölgesine uygun olması, matür pedikülün vertebral gövdenin kaudalden çok kranial yarısına katıldığı fikrini mantıklı kılmaktadır (8). Bunun sonucu olarak, lateral sklerotomun gevşek kranial yarısı ile bağlantılı olan ve karşılık gelen somitik segmentlerden oluşan spinal sinir, ganglion ve kan damarları kendi nöral arklarının üstünden geçmelidir ve spinal kordun karşılık gelen segmentleri daima kendisine eşlik eden vertebral gövdenin hafif anteriorunda bulunur (Şekil 8, sağ).

Sekiz adet servikal somit olmasına rağmen yalnızca yedi adet resegmente aksiyel sklerotom ve bu nedenle de yedi adet servikal vertebra bulunması nedeniyle, C1 sinir kökü C1 nöral arkının üstünde ve gerçekte C8 somitinden gelişen C8 sinir kökü C7 nöral arkının altında ve T1 nöral arkının üstünde seyreder. Son olarak sklerotom resegmentasyonu, orijinal ve daha önce segmentasyona uğramış intersomitik damarların sonuçta neden segmental besleyici arter olarak vertebral gövdenin orta kısmına girdiklerini açıklamaktadır.

### KVB'YE ÖZGÜ GELİŞİMSEL ÖZELLİKLER

KVB oksipital somitler ve ilk üç servikal somitin ürünüdür. Vertebralarda bulunan oksipital somit sayısı hakkında tartışmalar mevcuttur. Wilting ve ark. ile diğerleri civciv ve farelerde beş adet oksipital somit bulunduğunu düşünmüşler, ancak ilk somitin erken evrelerde kaybolduğunu veya sklerotomal kökenden yoksun önemsiz bir hücre topluluğu olduğunu kabul etmişlerdir (9,38,47). Müller ve O'Rahilly evrelenmiş insan embriyoları üzerinde çalışmışlar ve insanlarda kafa tabanı oluşumuna katılan sadece dört adet somit olduğu sonucuna varmışlardır (32). Bu nedenle kafatası ve servikal omurga arasındaki geçiş bölgesi dördüncü ve beşinci somitlerin arası olarak kabul edilmiştir. Gestasyonun dördüncü haftasında böylece 4 oksipital, 8 servikal, 12 torakal, 5 lomber, 5 sakral ve 8-10 koksigal somit (toplamda 42 çift) bulunur.

### Oksipital Somitler (1-4 arası somitler) ve Proatlas

Genel akışı takip edecek şekilde ilk üç oksipital somit bir aksiyel perikordal sklerotom ve bir lateral sklerotom oluştururken burada resegmentasyon görülmez. Aksiyel sklerotomlar hiçbir zaman yoğun ve gevşek bölgeler şeklinde ayrılmazlar, bu nedenle intervertebral sınır mezenkimi bulunmaz. Hepsi tek bir ünite oluşturacak şekilde kaynaşırken bu oluşum daha sonra kırıldaklaşarak anterior oksipital taban halini alır (32). Vertebral sklerotomlar gibi ilk üç lateral oksipital sklerotom da yoğun ve gevşek bölgeler oluşturur. İkinci ve üçüncü lateral oksipital sklerotomların gevşek bölgeleri üst ve alt hipoglossal sinir kökleri ve arterinin genişlemesini teşvik ederken, bunlara karşılık gelen yoğun bölgeler kemik yapıdaki hipoglossal kanalı oluşturur. İlk üç oksipital somitten farklı olarak dördüncü oksipital (O4) somit resegmentasyona uğrar. Yoğun kaudal bölgesi ilk servikal somitin gevşek kranial yarısı ile birleşerek "proatlas" adı verilen geçici sklerotomu oluşturur (Şekil 9, sol ve orta) (11,23,29,30,31,32).

Proatlasın aksiyel sklerotomunun kranial bölgesi diğer üç aksiyel oksipital sklerotom ile birleşerek oksiput tabanının basion kısmını oluştururken, büyük ihtimalle ilk servikal somitten (5. somit) köken alan en kaudal kısmı densin apikal segmenti için bir taslak oluşturur. Resegmentasyonun ileri aşamalarında, bu apikal dental merkez ile oksiput tabanının gevşek selüler prevertebrası arasında bir sınır bölgesi ortaya çıkar. Apikal dental kısa süre sonra merkez oksiput tabanından koparak dental eksenini tamamlamak üzere densin bazal segmentine katılır (aşağıda görülmektedir) (Şekil 9) (31,32,47).

Proatlas ve C1 sklerotom arasındaki intervertebral sınır bölgesi (İSB) üst dental sinkondrozu (ÜDS) oluşturur ve C1 ve

C2 sklerotomları arasındaki İSB alt dental sinkondrozu (ADS) oluşturur.

4. ve 5. somitler arasında bulunan KVB'nin geçiş bölgesinin en ilginç özelliği şudur: intervertebral diskleri oluşturan diğer İSB'lerden farklı olarak proatlasın aşağı yöndeki İSB aktivitesi, oksiput tabanının komşu gevşek perikordal bölgesindeki hücrelerin fiziksel olarak ayrışmasını içerir. Ayrışma çizgisi komşu 4. ve 5. somitlerin orijinal resegmentasyon cephesi üzerinde ilerliyor gibi gözükmemekte olup son hücresel ayrışma, her ikisi de proatlasın aksiyel kısmından köken alan ve sırasıyla 4. somitin kaudal yarısı ile 5. somitin anterior yarısının oluşturduğu bir kombinasyondan gelen basion ve densin apikal segmenti arasındaki birleşme bölgesinde meydana gelir (Şekil 10).

Özel bölünme genleri tarafından kontrol edilen bu hareket kafatasını vertebral kolondan bağımsız hale getirmekle kalmaz, primordiumun apikal dens için oksiput tabanından ayrılmasına ve son aşamada aksis-dens birleşimine olanak sağlar. Proatlasın lateral yoğun bölgesi iki eksoksipital halini alır, bunlar da daha sonra iki oksipital kondil ve foramen magnumun anterolateral kenarını oluşturur (Şekil 9).

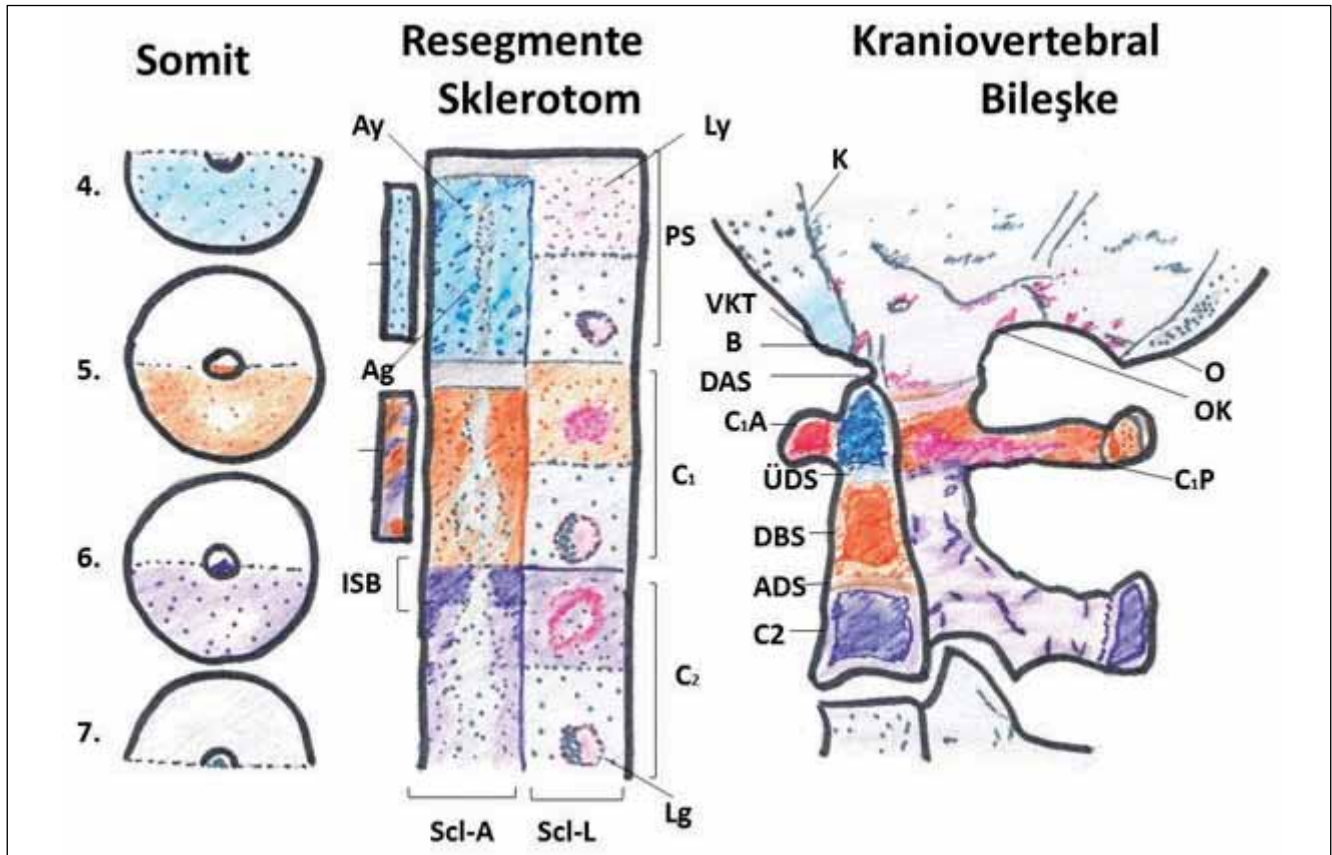
Lateral gevşek bölge C1 sinir kökünün ortaya çıkmasını sağlar. İnsanlarda notokordun ventralinde bulunan yoğun proatlas hücrelerinden oluşan ilave bir arkuat topluluk (hipokordal yay adını alır), oksiput tabanının ventral yüzünde kemik yapıdaki anterior klival tüberkülü oluşturur (Şekil 9) (31,32).

İlk üç servikal somit (5.-7. somitler)

#### Aksiyel Sklerotomlar

Resegmentasyon sırasında 5. somitin kaudal yarısı ile 6. somitin kranial yarısı birleşerek ilk servikal sklerotomu oluşturur; aynı şekilde ikinci servikal sklerotom da 6. ve 7. somitlerin karşılık gelen kısımlarından oluşmuştur. Vertebra merkezini oluşturmaya programlanmış bu sklerotomların aksiyel bölgelerinde, daha alt servikal sklerotomlarda olduğu gibi yoğun ve gevşek bölgeler düzenli bir şekilde arka arkaya dizilmişlerdir. İlk ve ikinci servikal sklerotomların gevşek prevertebral bölgeleri sırasıyla densin bazal segmentini ve aksisin gövdesini oluşturur (Şekil 9).

Yoğun İSB'nin intervertebral diskin anulus ve nukleus pulposusuna dönüştüğü ve daha kaudalde yerleşmiş olan sklerotomlardan farklı olarak, ilk iki servikal sklerotomun yoğun



**Şekil 9:** İnsanda kraniovertebral bileşke oluşumu. Re-segmentasyon esnasında dördüncü somitin (dördüncü oksipital somit) kaudal yarısı ve beşinci somitin rostral yarısı proatlas sklerotomu (PS) oluşturmak için birleşir. *Proatlastan oluşanlar:* Basion (B), klivus (K), densin apikal segmenti (DAS), oksipital kondil (OK), lateral rim, opisthion (O), ventral klival tüberkül (VKT). C1 resegmente sklerotom (C1) beşinci ve altıncı somitlerin bitişik yarılarından oluşur. *C1 sklerotomdan oluşanlar:* Densin bazal segmenti (DBS), C1 posterior arkus (C1P), C1 anterior arkus (C1A). C2 resegmente sklerotom (C2) altıncı ve yedinci somitlerden oluşur. *C2 sklerotomdan oluşanlar:* Aksiyel zon C2 vertebral korpusu, lateral zon C2 vertebra nöral arki oluşturur.

bölgeleri gerçek intervertebral diskleri oluşturmaz ve kaybolur (32). Bunların intervertebral sınır mezenkimi kademeli olarak üst ve alt dental sinkondrozlara dönüşür, bunlar da sırasıyla densin apikal kısmını bazal kısmına ve densin bazal kısmını C2 gövdesine yapıştırırlar (Şekil 9).

Bu nedenle; resegmentasyondan sonra insan membranöz aksisi 3 adet medyan bileşenden oluşmuş durumdadır: kaudal proatlastan apikal dental segment, ilk servikal sklerotomdan bazal dental segment ve ikinci servikal sklerotomdan aksis gövdesi (5,6,18,38,40). Bu bileşenler gestasyonun 6. haftası civarında kendiliğinden kırıldaklaşır, ancak üst ve alt dental sinkondrozlar tarafından ayrılmış hallerini korurlar. Kartilaj yapıdaki aksisin kemikleşmesi 3 adet kronolojik dalga şeklinde gerçekleşir (Şekil 11).

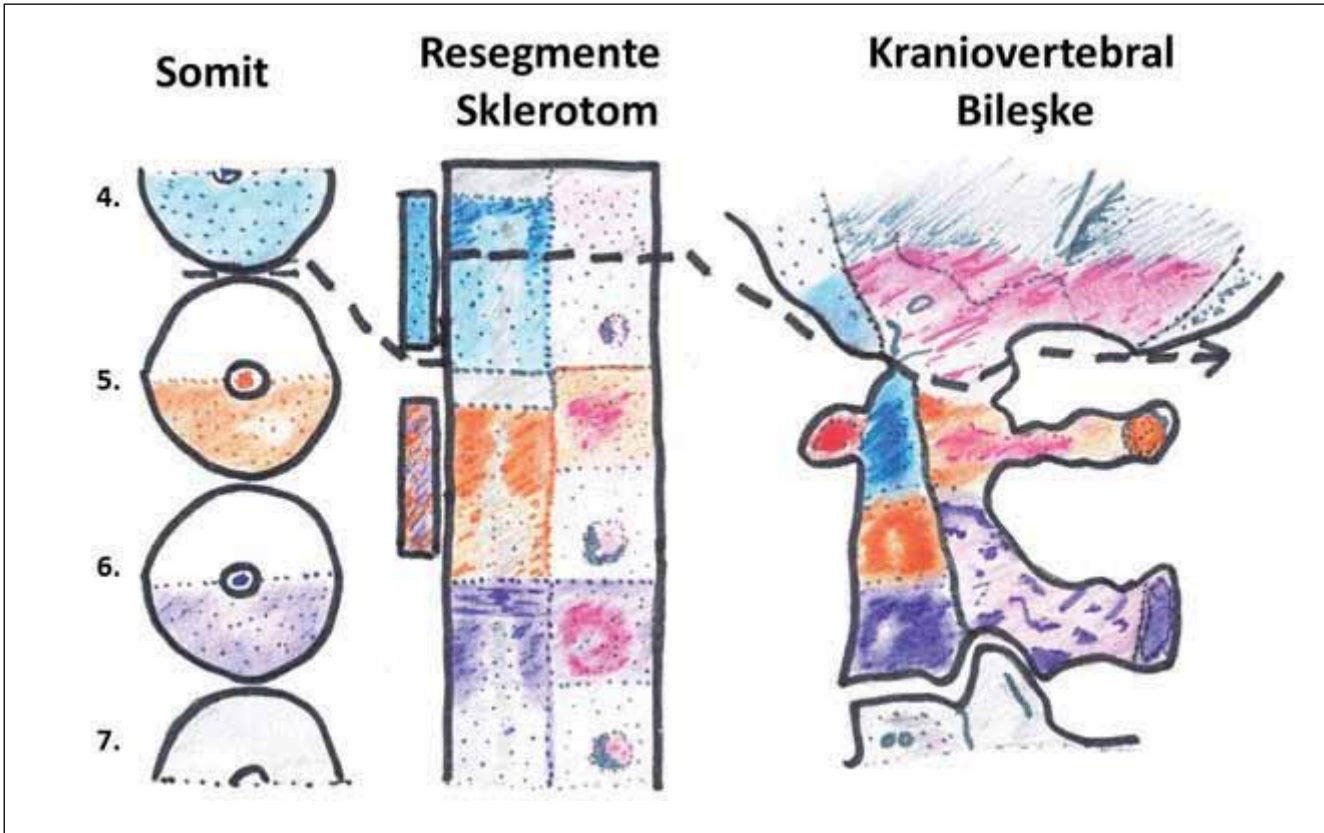
Dens bileşenleri için primordium membranöz aşamasında toplanır. Dördüncü fetal ayında birinci kemikleşme dalgası nöral arklar için bilateral merkezlerden, orta merkez için ise tek merkezden oluşur. Altıncı fetal ayında bazal dental segment için ikinci dalga bilateral kemikleşme merkezlerinden oluşur. Doğum sırasında bazal dental merkezler orta hatta entegre olmalı ve merkeze kaynaşmaya başlamalıdır. Apikal dental segmentte C2 kemikleşmesinin üçüncü dalgası doğum sonrası hayatın 3.-5. yılında meydana gelir ve bu da 6-9 yaşa

kadar bazal dense kaynaşmaz ve tamamen olgunlaşması ergenlik döneminde olur.

İlk olarak gestasyonun 4. haftası civarında aksiyel gövdede tek bir kemikleşme merkezi ortaya çıkar. İkinci aşama gestasyonun 6. ayında başlar ve bu aşamada bazal dental segmentin her iki tarafında da iki ayrı kemikleşme merkezi oluşur (35,37,45,48). Doğumda bu iki merkez birleşip kaynaşır. Bu sırada densin temel bileşeni aksis gövdesi ile kemik füzyonu yapmaya başlamış olmalıdır, ancak post-natal beşinci veya altıncı yıla kadar alt sinkondrozda yoğunluğu düşük bir alan olarak izlenebilir.

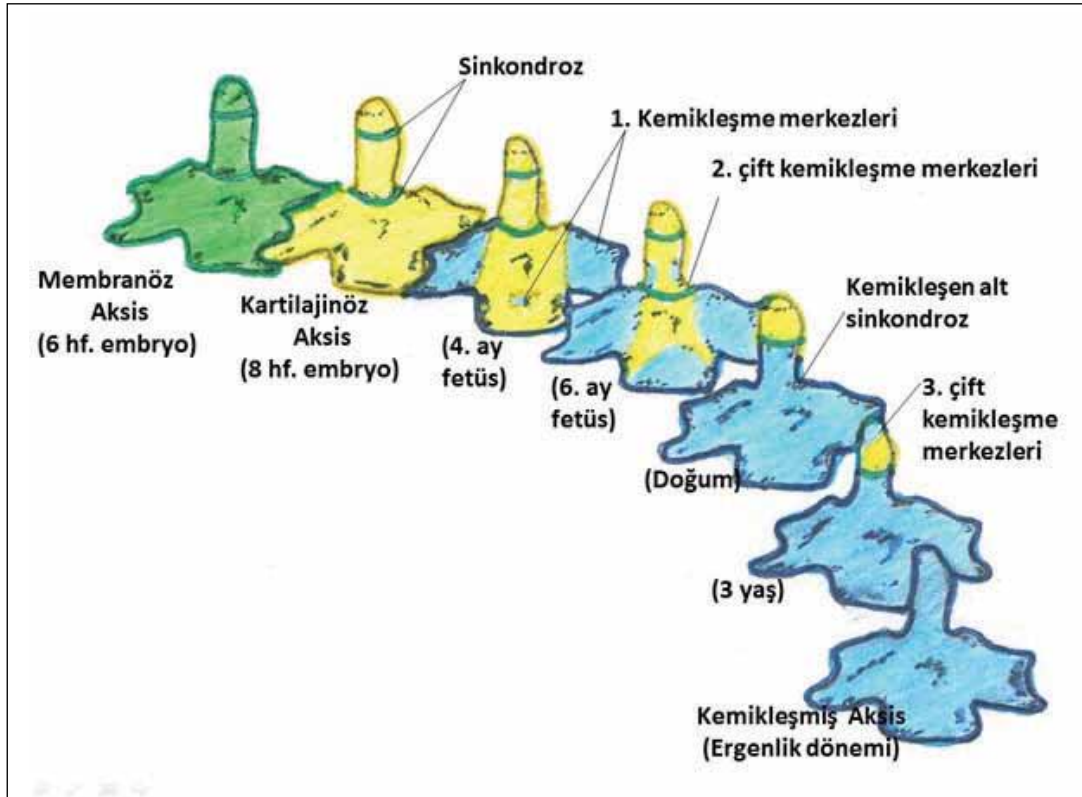
Bazı durumlarda, üçüncü osifikasyon aşaması 3-5 yaş arasında apikal densi etkilemeye başladığında bazal dens bifid (dens bicornis) olarak kalabilir (5,24,37).

Dental ucun kemikleşmesi ve üst sinkondrozun kemik füzyonu adolesan yaşlara kadar tamamlanmaz (25,26,44,46). Son olarak apikal ligament neredeyse tamamen aksiyel proatlastan köken alır, alar ve transvers atlantal ilk servikal sklerotom (notokord ventralinde bulunur) atlasın anterior arkusunu oluşturur (Şekil 9, orta ve sağ) (31-33,40). Bu düzeyin kaudalinde tam bir hipokordal yay bulunmaz ve daha aşağı segmentlerde bulunan eşdeğer hücreler büyük ihtimalle vertebral kolon oluşumunda rol oynamaz.



**Şekil 10:** Ayrışma hattı. Kafatası ve servikal omurganın hüresel düzeyde ayrılması ile sonuçlanan ayrılma hattı 4. ve 5. bitişik somitlerinin resegmentasyon bölgelerinden ve basion ve densin apikal segmenti ile gelecekte oksipital kondil olacak yapıyla C1 lateral mass'ı arasından geçer.





Şekil 11: Aksis (C2) in üç gelişimsel aşaması ve üç kemikleşme dalgası.

## TEŞEKKÜR

Yazarlar çizimleri gerçekleştiren Sayın Ece Göçmen'e teşekkür ederler.

## KAYNAKLAR

1. Bagnall KM, Sander EJ: The binding pattern of peanut lectin associated with sclerotome migration and the formation of the vertebral axis in the chick embryo. *Anat Embryol (Berl)* 180:505-513, 1989
2. Bagnall KM: The migration and distribution of somite cells after labelling with the carbocyanine dye, Dil: The relationship of this distribution to segmentation in the vertebrate body. *Anat Embryol (Berl)* 185:317-324, 1992
3. Baykaner MK, Kaymaz M: Konjenital vertebra anomalileri. Omurga ve Omurilik Cerrahisi, Zileli M, Ozer F (ed), Cilt 1, ikinci baskı. İzmir: Mete Basım, 2002:439-456
4. Bellairs R: The segmentation of somites in the chick embryo. *Bolletino di zoologia* 47: 245-252, 1980
5. Cattell JS, Filtzer DL: Pseudosubluxation and other normal variations in the cervical spine in children. *J Bone Jt Surg Am* 47A:1295-1309, 1965
6. Cave AJE: The morphological constitution of the odontoid process. *J Anat* 72: 621, 1938
7. Christ B, Jacob HJ, Siefert R: Über die Entwicklung der Zervikookzipitalen Übergangsregion. In: Hohmann D, Kügelgen B, Liebig K (eds), *Neuroorthopädie*. Springer: Berlin, 1988:13-22
8. Christ B, Wilting J: From somites to vertebral column. *Ann Anat* 174: 23-32, 1992
9. Couly GF, Coltey PM, Le Douarin NM: The triple origin of skull in higher vertebrates: A study in quail-chick chimeras. *Development* 117:409-429, 1993
10. Dalglish AE: A study of the development of thoracic vertebrae in the mouse assisted by autoradiography. *Acta Anat (Basel)* 122: 91-98, 1985
11. David KM, Crookard A: Congenital malformations of the base of the skull, atlas and dens. In: Benzel EC (ed), *The Cervical Spine*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005: 415-426
12. Davis GK, Jaramillo CA, Patel NH: Pax group III genes and the evolution of insect pair-rule patterning. *Development* 128:3445-3458, 2001
13. Davis GK, Patel NH: The origin and evolution of segmentation. *Trends Cell Biol* 24(12):M68-72, 1999
14. Dietrich S, Gruss P: Undulated Phenotypes suggest a role of Pax-1 for the development of vertebral and extravertebral structures. *Dev Biol* 167:529-548, 1995
15. Dietrich S, Kessel M: The vertebral column. In: Thorogood P (ed), *Embryos, Genes and Birth Defects*. Wiley, Chichester, 1997:281-302
16. Greenberg MS: Klippel-Feil syndrome. Greenberg MS (ed), *Handbook of Neurosurgery*, onyedinci baskı, New York: Theime International, 2010:253-254

17. Greenberg MS: Romatoid artrit. Greenberg MS (ed), Handbook of Neurosurgery, onyedinci baskı. New York: Theime International, 2010:494-957
18. Hensinger RN, Fielding JW, Hawkins RJ: Congenital anomalies of the odontoid process. Orthop Clin North Am 9: 901-912, 1978
19. Huang R, Zhi Q, Ordahl CP, Christ B: The fate of the first avian somite. Anat Embryol (Berlin) 195:435-449, 1997
20. İplikcioğlu AC: Kraniovertebral bileşke anomalileri. Korfalı E, Zileli M (ed), Cilt: 2. Ankara: Buluş Tasarım ve Matbaacılık, 2010:1837-1847
21. Keynes RJ, Stern CD: Mechanisms of vertebrate segmentation. Development 103:413-429, 1988
22. Lennarson PJ, Traynelis VC, Menezes AH: Dejenervative and rheumatologic diseases of the occipitocervical junction. Fessler RG, Sekhar L (ed), Atlas of Neurosurgical Techniques (spine and peripheral nerves). New York: Thieme Medical Publishers, 2006:13-21
23. Lufkin T, Mark M, Hart CP, Dollé P, LeMeur M, Chambon P: Homeotic transformation of the occipital bones of the skull by ectopic expression of a homeobox gene. Nature 359:835-841, 1992
24. Markuske H: Untersuchungen zur Static und Dynamik der kindlichen Halswirbelsäule: Der Aussagewert seitlicher Röntgenaufnahmen. Die Wirbelsäule in Forschung und Praxis 50. Hippokrates, Stuttgart, 1978
25. McRae DL: Bony abnormalities in the region of the foramen magnum; correlation of the anatomic and neurologic findings. Acta Radiol 40: 335-354, 1953
26. McRae DL: The significance of abnormalities of the cervical spine. Am J Roentgenol 84:3-25, 1960
27. Menezes AH: Craniovertebral fusions in children: A review. J Neurosurg Pediatrics 9: 573-585, 2012
28. Menezes AH: Craniovertebral abnormalities. Principles and Practise of Pediatric Neurosurgery. Albright AL, Pollack IF, Adelson PD (eds), New York: Thieme Medical Publishers, 2008:394-414
29. Menezes AH: Embryology, development, and classification of disorders of the craniovertebral junction. In: Dickman CA, Sonntag VKH, Spetzler RF (eds), Surgery of the Craniovertebral Junction. New York: Thieme, 1998:3-12
30. Menezes AH, Fenoy KA: Remnants of occipital vertebrae: Proatlas segmentation abnormalities. Neurosurgery 64: 945-953, 2009
31. Müller F, O'Rahilly R: Occipitocervical segmentation in staged human embryos. J Anat 185:251-258, 1994
32. Müller F, O'Rahilly R: Segmentation in staged human embryos: The occipitocervical region revisited. J Anat 203:251-258, 2003
33. Müller F, O'Rahilly R: The human chondrocranium at the end of the embryonic period, proper, with particular reference to the nervous system. Am J Anat 159: 33-58, 1980
34. Pang D, Thompson DNP: Embryology and bony malformations of the craniovertebral junction Childs Nerv Syst 27: 523-564, 2011
35. Pendergrass EP, Schaeffer JP, Hodes PJ: The head and neck in Roentgen diagnosis. Charles C. Thomas, Springfield, 1956: 1529-1530
36. Pourquié O: Vertebrate somitogenesis: A novel paradigm for animal segmentation? Int J Dev Biol 47: 597-603, 2003
37. Prescher A: The craniovertebral junction in man, the osseous variations, their significance and differential diagnosis. Ann Anat 179:1-19, 1997
38. Reiter A: Die Frühentwicklung der menschlichen Wirbelsäule. II. Mitteilung: Die Entwicklung der occipitalsegmente und der Halswirbelsäule. Z Anat Entwickl 113: 66-104, 1944
39. Remak R: Untersuchungen über die Entwicklung der Wirbeltiere, Berlin, 1855
40. Sensenig EC: The development of the occipital and cervical segments and their associated structures in human embryos. Contrib Embryol 36: 152-161, 1957
41. Stern CD, Keynes RJ: Interactions between somite cells; the formation and maintenance of segment boundaries in the chick embryo. Development 99: 261-272, 1987
42. Van Gilder JC, Menezes AH: Craniovertebral abnormalities and their neurosurgical management. In: Schmidek HH, Roberts DW (ed), Operative Neurosurgical Techniques, Cilt: 2, beşinci baskı. Philadelphia: Elsevier, 2006:1717-1728
43. von Ebner E: Urwirbel und Neugliederung der Wirbelsäule. Sitzungsber Akad Wiss Wein III 97: 194-206, 1888
44. Von Torklus D, Gehle W: Anomalies and malformations. In: von Torklus D, Gehle W (ed), The upper cervical spine. Stuttgart:Thieme, 1972:14-53
45. Von Torklus D, Gehle W: Die Obere Halswirbelsäule. Stuttgart: Thieme, 1975
46. Wadia NH: Myelopathy complicating congenital atlantoaxial dislocation (a study of 28 cases). Brain 90: 449-472, 1967
47. Wilting J, Ebensperger C, Müller TS, Koseki H, Wallin J, Christ B: Pax-1 in the development of the cervico-occipital transitional zone. Anat Embryol (Berl) 192:221-227, 1995
48. Wollin DG: The os odontoideum: Separate odontoid process. J Bone Jt Surg Am Vol 45: 1459-1484, 1963