



## Derleme

Geliş Tarihi: 13.12.2022  
Kabul Tarihi: 18.12.2022

# Patolojik Santral Sinir Sistemi Embriyolojisi Açısından Nöroşirürji Olgularının Değerlendirilmesi: Çocukluk Çağı Olguları ve Erişkin Olgular

## Evaluation of Neurosurgical Cases in Terms of the Pathological Embryology of the Central Nervous System

S. Meltem CAN<sup>1</sup>, Mehmet SELÇUKİ<sup>2</sup><sup>1</sup>Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye<sup>2</sup>İzmir, Tınaztepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Yazışma adresi: S. Meltem CAN ✉ smeltemc@yahoo.com

## ÖZ

Sinir sistemi gelişimi embriyonal erken dönemde başlar ve doğumdan sonra da devam eder. Gastrulasyon döneminde embriyo tüm dokulara kaynak olacak üç tabakalı hâle gelir. Sinir sistemi malformasyonları çok çeşitlidir. Embriyolojik gelişim sırasında oluşan hasarlanmanın yeri ve zamanına göre çocukluk çağından erişkin döneme kadar farklı çeşitte hastalıklar ortaya çıkar. Bazı anomaliler intrauterin ya da neonatal ölümlere yol açarken bazıları erişkin çağda başka nedenlerle çekilen manyetik rezonans görüntülerde tesadüfen saptanır. Bir kısmı dirençli epilepsilere, mental geriliklere, kognitif disfonksiyonlara, motor, duyu ve üriner bozukluklara yol açar. Bu derleme makalede insanlarda santral sinir sistemi embriyolojisi ve embriyolojik dönemde oluşan gelişim kusurları sonucu görülen malformasyonlar anlatılacaktır.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Embriyoloji, Malformasyon, Santral sinir sistemi

## ABSTRACT

Development of the nervous system begins in the early embryonic period and continues beyond birth. The embryo becomes a three-layer structure that will be a resource for all the tissues during the gastrulation period. There are many malformations of the nervous system. Various diseases are observed from childhood to the adult period according to the location and timing of the disruptions during embryological development. While some anomalies result in intrauterine or neonatal deaths, some of them are incidentally detected on magnetic resonance images obtained for other reasons. Some of them result in resistant epilepsy, mental retardation, cognitive dysfunctions, and disorders of the motor, sensory, and urinary system. In this review article, embryology of central nervous system in humans and the malformations due to developmental anomalies during the embryonic period will be explained.

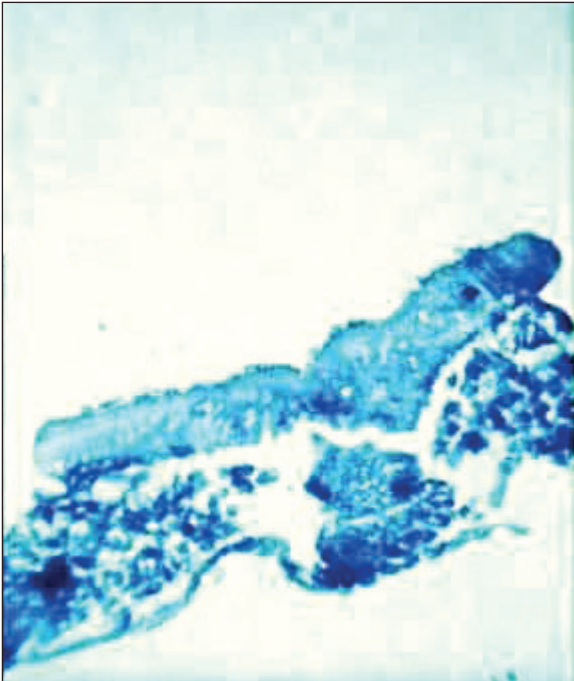
**KEYWORDS:** Central nervous system, Embryology, Malformation

## ■ GİRİŞ

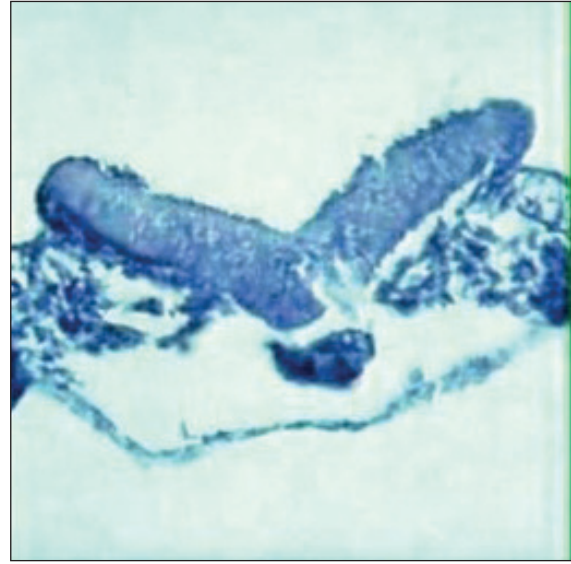
Sinir sistemi embriyolojik erken dönemde belirir ve doğum sonrası da gelişimi devam eder. Embriyon uterusu implante olmadan önce 1. haftanın sonunda ektoderm ve endoderm şeklinde iki tabakalıdır. Gastrulasyon dönemi bittiğinde her iki tabaka arasında mezoderm tabakası oluşmuştur. Üç tabaka hâline geldikten sonra organogenez başlar (2-7).

## ■ SANTRAL SINIR SİSTEMİNİN GELİŞİMİ

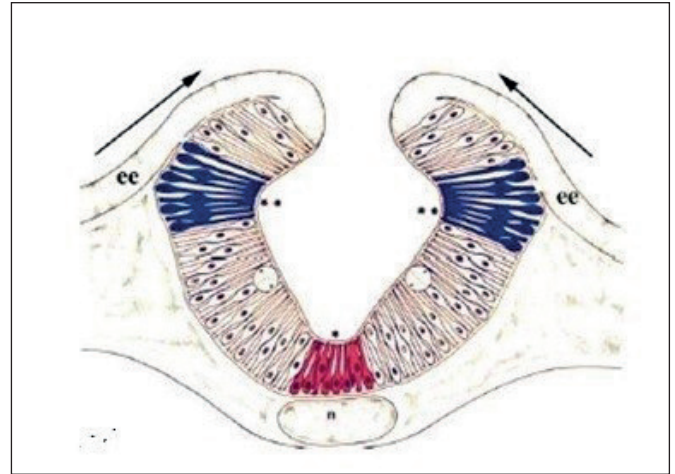
Santral sinir sisteminin gelişiminde başlıca üç basamak vardır: 1. Primer nörolasyon, 2. Sekonder nörolasyon, 3. Dedifferantasyon. Gebeliğin 26. gününde primer nörolasyon, 52. gününde kuyruk tomurcuğunun kanalizasyonu tamamlanır. Dedifferantasyon ise geri kalan yedi ay ve doğum sonrasında da devam eder. Primer nörolasyonun dört aşaması vardır. Mezodermal tabakadan gelen sinyaller doğrultusunda nöroektoderm orta hatta kalınlaşarak nöral plak halini alır (Şekil 1). Daha sonra çevre ektodermin hızla çoğalarak nöroektodermi itmesiyle nöral tabaka katlanarak nöral oluk oluşur (Şekil 2). Nöral oluk derinleştikten sonra oluğun orta yerinden başlayarak kranyal ve kaudal yöne ilerleyen kapanma süreci sonunda nöral tüp oluşur (Şekil 3 ve 4). Bu süreç sonunda nöral ektoderm ile cilt dokusunu oluşturacak ektoderm birbirlerinden ayrılırlar, her iki ektodermin kenarları kendi karşı kenarları ile birleşir. Nöral tüpün her iki ucunda delikler vardır, kranyal ve kaudal nöroporlar. Bu nöroporların kapanması ile primer nörolasyon tamamlanır ve sekonder nörolasyon başlar. Kranyal nöropor nöroembriyonal dönemin ortalarında, kaudal nöropor daha geç kapanır (2,5).



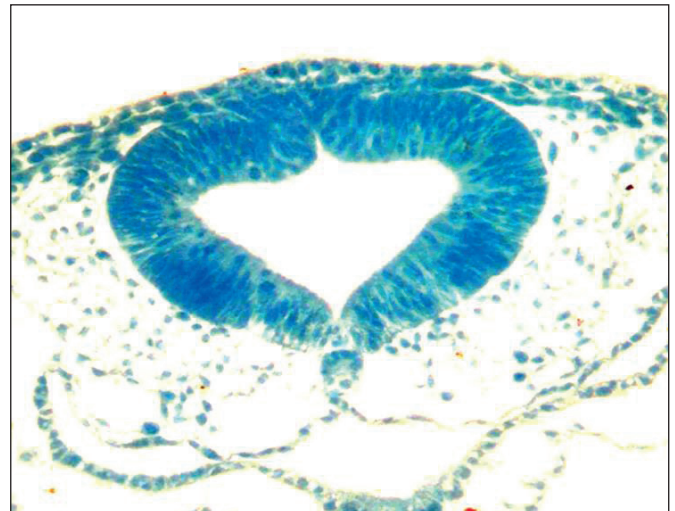
Şekil 1: Nöral tabaka oluşumu.



Şekil 2: Nöral oluk oluşumu.



Şekil 3: Nöral oluğun derinleşmesi.



Şekil 4: Nöral tüp oluşumu.

Sekonder nörolasyon fazında kranyal nöropor kapandıktan sonra kanalın ön ucunda bir şişkinlik oluşur, bu şişkinlikten daha sonra ön, orta ve arka olmak üzere üç temel beyin vezikülü gelişir (5-6. haftalar). Ön beyin vezikülünden telensefalon ve diensefalon, orta beyin vezikülünden mezensefalon, arka vezikülden ise pons ve serebellumu oluşturacak metensefalon ve bulbusu yapacak olan miyelensefalon gelişir. Kaudal nöroporun kapanmasıyla kuyruk tomurcuğunun kanalizasyonu (4-7. haftalar) oluşur. Kuyruk tomurcuğunu oluşturan hücreler içerisinde vakuoller belirir ve bu vakuoller birbirleri ile birleşerek distal nöral tüpü oluşturup proksimal parça ile birleşirler. Bunu takiben regresyon ve apoptoz ile konus medullaris şekillenir, geriye kalan artıklardan da filum terminale gelişir (2,4,5).

Serebral korteksin gelişimi gebeliğin ikinci ayında başlar ve perinatal döneme kadar devam eder. Nöronal ve glial proliferasyon, nöronal migrasyon ve kortikal organizasyon aşamaları ile oluşur. Nöronal-glial proliferasyon döneminde subependimal ventriküler germinal zonda prekürsör hücreler çoğalarak nöron ve glial hücrelere dönüşürler. Nöronal migrasyon aşamasında çoğalan ve farklılaşan hücreler kortekste asıl yerlerine doğru ventrikülden piaya doğru uzanan glial hücreler aracılığıyla göç etmeye başlarlar. Migrasyon tamamlandıktan sonra glial hücrelerden astrosit, oligodendrosit ve ependimal hücreler oluşur. Kortikal organizasyonda derin ve kortikal nöron tabakaları dizilir ve farklılaşır, dendritik ve aksonal dallanma ile sinapslar oluşur, hücre ölümleri ile selektif eliminasyon olur ve en sonunda miyelinizasyon başlar. Miyelinizasyon ikinci trimestirda ön beyinde başlayarak ergenliğin sonuna kadar devam eder (1,2,4,5).

Embriyonal dönemdeki aksaklıkların oluşma zamanına göre çok çeşitlilik gösteren santral sinir sistemi anomalileri görülür.

## ■ SANTRAL SİNİR SİSTEMİ ANOMALİLERİ

**Gastrulasyon fazı:** Orta hattaki notakord kranyale doğru ilerlerken bir engelle karşılaştığında engelin her iki yanında iki kol halinde ilerleyerek engel bitiminde birleşir. Bu manevranın ayrılmış anomalisine neden olduğu, ayrılmanın zamanı ve derecesi ile anomalinin Tip I ya da Tip II gelişeceği varsayılmaktadır. Bu arada omurga anomalileri oluşabilir. Eşlik eden omurga anomalileri ya da boy uzaması sırasında yapışiklikler nedeniyle medulla spinalisin gerilmesi sonucunda erken dönemde nörolojik bulguların ortaya çıkması nedeniyle erken çocukluk çağında fark edilirler. Yıllardır motor, duyu ve ürolojik disfonksiyonları olup hastanelere başvurmamış kişilerde ancak erişkin dönemde fark edilirler (2,4,5).

**Primer nörolasyon fazı:** Nöral oluk ve nöral tüp oluşumu sırasında kranyal uçta oluşan hasarlar sonucunda anensefali ya da ensefalosel görülür. Ansefali yaşamla bağdaşmadığı için intrauterin ya da neonatal ölümler görülür. Ensefalosel sıklıkla servikalde, daha sonra nazal bölgede görülür (1,2,4,5).

Kaudal uçtaki bozukluklarda myeloşizis, meningoşizis, meningoşizis ya da lipomeningoşizis gelişir. Nöral tabakanın katlanmadan tabaka olarak kalması myeloşizise yol açar, nöral tabaka üzerinde ince bir zar şeklinde cit epiteli vardır. Ağır nörolojik defisitlere yol açar. Meningoselde nörolojik muayene sıklıkla normaldir. Lipomeningoşizis ve meningoşizde

nörolojik tablo normal olabildiği gibi parapleji, ağır üriner disfonksiyon da görülebilir (2,4,5).

Bu dönemdeki anomalilere hidroşefali sıklıkla eşlik eder. Görünümleri itibarıyla prenatal ultrasonografi ve doğum sonrası tanınırlar.

**Sekonder nörolasyon fazı:** Ön beyin ve yüzün gelişim sırasındaki engeller holoproşefali, korpus kollozum agenezi-disjenezi ya da septooptik displazi ile sonuçlanır. Holoproşefalide beyin top hâlinde tek ventriküllü ve kortikal gelişim bozuktur. Optik sinir, olfaktor bulb ve traktuslarda displazi görülebilir, sıklıkla talamus ve hipotalamus disfonksiyonu görülür. Erken çocukluk döneminde sıklıkla kaybedilirler. Sağ kalanlarda kortikal malformasyonlar nedeniyle inatçı epilepsiler gözlenir (1,2,4,5).

Korpus kollozum oluşumu anteriordan posteriora doğru gerçekleşir. Daha sonra miyelinizasyon ile kalınlaşmaya başlar. Hasarlanmanın zamanına göre parsiyel-komplet agenezi ya da disjenezi görülür. Eşlik eden anomalilere bağlı ağır mental gerilik, algılama, konuşma ve dikkat bozuklukları, hipotoni, diskoordinasyon veya disfaji görülebilir. Nörolojik bulgular belirgin ise çocukluk döneminde yapılan nöroradyolojik incelemelerle erken tanı koyulur. Zekâları normal erişkin kişilerde sosyal kognitif disfonksiyonlar ve yürütücü işlevlerde bozukluklar görülebilir. Başka nedenlerle yapılan nöroradyolojik incelemelerde de tesadüfen saptanan parsiyel ageneziler ve displaziler vardır (1,2,4,5).

Septooptik displazide optik sinir hipoplazisi, hipofiz disfonksiyonu ve septum pellucidum agenezisi vardır. Görme bozukluğu, hipopitiütarizm ve nistagmus görüldüğü için erken çocukluk çağında saptanır (1,2,4,5).

Kaudal nöral tüp formasyonundaki etkilenmelerde tümöral ve nontümöral lezyonlar görülür. Lipom, teratom, dermoid-epidermoid kistler, dermal sinüs ve gergin omurilik sendromu sıklıkla oluşan bozukluklardır. Çocukluk çağında görülebildikleri gibi cilt kapalı ve sağlam olduğu için nörolojik ve ürolojik belirtiler yoksa erişkin dönemine kadar tespit edilmeyebilirler (2,4,5). Ciltte hipertriköz, telenjiektazi gibi belirtileri olmayan gergin omurilikli hastalarda ileri yaşlarda lomber disk hernisini taklit eden ağrılar, motor güçsüzlük, idrar ve gaita bozuklukları gelişebilir. Erişkin hastalarda bu gibi bulgular olduğunda gergin omurilik sendromu akılda tutulmalıdır. Filum terminale kısa, kalın yağlı olabildiği gibi normal de bulunabilir (3,6-8).

### **Serebral korteksin oluşumu fazı:**

1. **Proliferasyon bozuklukları:** Proliferasyonun yetersiz olmasına bağlı mikroşefali, fazla olmasıyla makroşefali ve hemimegalensefali gözlenir. Sıklıkla inatçı parsiyel ve generalize epilepsiler gözlenir. Mental ve motor gerilik vardır. Çoğunluğu erişkin döneme kadar yaşayamaz. Anormal nöronal differansiyasyonu olursa nöronlar immatür veya glial özellikler taşır. Tuberoz sklerozis kompleksleri gelişir, hafif formları erişkin çağına kadar fark edilmeyebilir. Balon hücreli fokal kortikal displaziler medikal tedaviye dirençli epilepsilere yol açar. Disembriyoblastik nöroepitelyal tümör, ganglioma, gangliogliomalar da bu dönem arazları sonucunda oluşur (1,2,5).

2. *Migrasyon bozuklukları:* Ektopik nöronların korteks dışında yerleşmesiyle karakterize heterotopide korteks ince olabilir. Hastaların çoğunun zekâsı normaldir, az bir kısmında ergenlik döneminde epilepsi görülür. Sıklıkla başka nedenlerle yapılan MR'da tesadüfi saptanır. Lizensefalide normal girus ve sulkusların arasında subventriküler zondan kortekse uzanan bantlar görülür. Makroskopik normal sulkus yapısı olmayan düz beyinlerdir. Agiri giral yapıların olmadığı, pakigri ise beynin bir kısmı ya da tümünde girusların az olmasıdır. En erken tanı alan kortikal gelişim bozukluğudur. Klasik lizensefali ve kaldırım taşı lizensefali olmak üzere başlıca iki formu vardır (1,2,5).
3. *Organizasyon bozuklukları:* Polimikrogiri, şizensefali (yanıklı polimikrogiri, balon hücresiz kortikal displazi ve mikrodiskenezi yüksek çözünürlüklü MR öncesi diopatik kabul edilen birçok epilepsinin etiyolojisidir (1,2,5).

**Serebellum ve diğer arka beyin gelişim bozuklukları:** Serebellar hipoplaziler fokal olabildiği gibi jeneralize de olabilir. Fokal hipoplazilerde izole vermiş hipoplazisi ya da sadece bir hemisferde hipoplazi görülür. Jeneralize hipoplazilerde IV. ventrikül geniş ise Dandy-Walker malformasyonu olarak adlandırılır. Normal IV. ventrikül varlığında pons normal ya da küçüktür (4,5).

Serebellar displaziler de fokal ve jeneralize olarak ikiye ayrılır; izole vermiş displazisi ya da izole hemisferik displazisi şeklinde görülür. Chiari 1 malformasyonları da bu dönemde ortaya çıkar (4,5).

## ■ KAYNAKLAR

1. Barkovich AJ, Guerrini R, Kuzniecky RI, Jackson GD, Dobyns WB: A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: Update 2012. *Brain* 135:1348-1369, 2012
2. Gaitanis J, Tarui T: Nervous system malformations. *Continuum (Minneapolis)* 24(1 Child Neurology):72-95, 2018
3. Gökay H, Barlas O, Hepgül KT, Hiçdönmez T: Tethered cord in the adult mimicking the lumbar disc syndrome: Report of two cases. *Surg Neurol* 39:440-442, 1993
4. Greene ND, Copp AJ: Neural tube defects. *Annu Rev Neuroscience* 37:221-242, 2014
5. Selçuki M: Normal embriyoloji, spinal patolojik embriyoloji, kranyal patolojik embriyoloji. İçinde: Baykener MK, Erşahin Y, Mutluer MS, Özek MM (eds), *Pediyatrik Nöroşirürji*. Ankara: Türk Nöroşirürji Derneği Yayınları, 2014:33-40
6. Selçuki M, Mete M, Barutçuoğlu M, Duransoy YK, Umur AS, Selçuki D: Tethered cord syndrome in adults: Experience of 56 patients. *Turk Neurosurg* 25:922-929, 2015
7. Selçuki M, Vatansever S, İnan S, Erdemli E, Bağdatoğlu C, Polat A: Is a filum terminale with a normal appearance really normal? *Childs Nerv Syst* 19:3-10, 2003
8. Umur AS, Selçuki M, Selçuki D, Beduk A, Doğanay L: Adult tethered cord syndrome mimicking lumbar disc disease. *Childs Nerv Syst* 24:841-844, 2008