

Derleme / Review

Kraniovertebral Bileşke Embriyolojisi

The Embryology of the Craniovertebral Junction

ÖZ

Kraniyoservikal veya kraniovertebral bileşke (KVB) hem anatomik hem de radyolojik olarak kranial ve servikal omurgadan ayrı olarak değerlendirilmeyi gerektiren önemli ve kompleks bir geçiş bölgesidir. Tıbbi görüntüleme alanındaki gelişmeler KVB gibi önemli alanların patolojilerine yönelik tanıların daha doğru şekilde konulmasını sağlamış ve hasta takibini kolaylaştırmıştır. Söz konusu arka beyin patolojilerine yönelik patofizyolojinin anlaşılmasının yanısıra embriyolojik olarak bölge gelişiminin bilinmesi de daha etkin tedavi yaklaşımlarının önünü açmıştır. Bu oluşumları ve organizasyonu daha iyi anlamaya yönelik olarak embriyolojik gelişim süreçlerini incelemek gereklidir. Öte yandan bu hususta bilgi sahibi olmak gelişimsel anomalileri normal varyasyonlardan ayırmaya da yardımcı olabilir.

Anahtar Sözcükler: Chiari malformasyonu, Embriyoloji, Kranioservikal, Kraniovertebral bileşke, Odontoid

ABSTRACT

The craniocervical or craniovertebral junction (CVJ) is an important complex transitional region that needs to be evaluated both anatomically and radiologically separately from the cranial and cervical spine. Advances in the field of medical imaging have enabled more accurate diagnoses for pathologies of important areas such as CVJ and facilitated patient follow-up. In addition to understanding the pathophysiology of the aforementioned hindbrain pathologies, knowing the embryological region development paved the way for more effective treatment approaches. It is necessary to examine the embryological development processes in order to better understand these formations and organization. On the other hand, knowledge of this issue can also help distinguish developmental anomalies from normal variations.

Keywords: Chiari malformation, Craniocervical, Craniovertebral junction, Embryology, Odontoid

GİRİŞ

Kraniyoservikal veya Kraniovertebral bileşke (KVB) hem anatomik hem de radyolojik olarak kranial ve servikal omurgadan ayrı olarak değerlendirilmeyi gerektiren önemli ve kompleks bir geçiş bölgesidir. Tıbbi görüntüleme alanındaki gelişmeler KVB gibi önemli alanların patolojilerine yönelik tanıların daha doğru şekilde konulmasını sağlamış ve hasta takibini kolaylaştırmıştır. Söz konusu arka beyin patolojilerine yönelik patofizyolojinin anlaşılmasının yanısıra embriyolojik olarak bölge gelişiminin bilinmesi de daha etkin tedavi yaklaşımlarının önünü açmıştır.

Kraniovertebral bileşke kemik yapılar; sinoviyal eklemler, intrensek ligamentler ile membran ve kaslardan oluşur. Spinal kordun yanısıra önemli kranial sinirleri de barındıran bu bölge beyni ve bu kritik yapıları besleyen damarlara da komşuluk yapar.

Kemik doku açısından incelendiğinde, KVB fonksiyonel ve yapılanma itibarı ile 2 bileşene ayrılabilir. Bunların ilki, merkezi bir aksı oluşturan Odontoid (Dens), C2 vertebra cismi ve Baziokspit tarafından oluşturulur. İkinci kısım ise bu santral aksı çevreleyen 2 halkalı yapıdan meydana gelir: Foramen Magnum (Klivus, Oksipital kondiller ve

Opisthion dahil) ve Atlantal halka (ön ve arka arklar ile lateral cisimler) (13). Bu yapılar farklı bağ sistemleri ile sabit halde tutulurlar. Fonksiyonel olarak bu yapılar sınırlı rotasyon ve sınırlı intrinsek fleksiyon-ekstansiyona olanak tanır.

Bu oluşumları ve organizasyonu daha iyi anlamaya yönelik olarak embriyolojik gelişim süreçlerini incelemek gereklidir. Öte yandan bu hususta bilgi sahibi olmak gelişimsel anomalileri normal varyasyonlardan ayırmaya da yardımcı olabilir.

Pre-Somitik Evre

Temelde KVB mezodermden köken alır. Embriyonun ön arka (rostrokaudal) kutuplaşması gastrulasyon sürecinde belirlenir. Otik veziküle kadar olan prekordal mezodermden kafa ve yüz kemik ve kaslarının büyük çoğunluğu oluşur. Bu dokunun kaudalinde ise somitik bölge bulunur ve aşağı uzanır. Notokord'un, nöral tüp, sklerotogenezis ve paraksiyel mezoderm oluşumunda kilit rol aldığı bilinir (1,3,4). Notokord'un olgunlaştığı embriyonik periyodun 4. haftasından sonra 5. ve 6. haftalarda sklerotomik hücrelerin çoğalması ve göçü sonucunda mezenşimal perinotokordal sklerotomlar oluşur ve nöral krest'in genişlemesi ile spinal sinirlerin oluşumu gözlenir. Notokordun her iki tarafında epiblastik hücrelerin yoğunlaşması ile parakordal mezoderm oluşur. Bu yapı daha sonra presomitik mezoderm (PSM) veya segmental tabakaya dönüşür. Altıncı haftanın ortasından itibaren kondrifikasyon ve ossifikasyon başlar (5,15).

Birincil Segmentasyon: Somitogenez

Somitler oluşmadan önce PSM düz bir mezenşimal dokudan ibarettir. Somitogenez ile birlikte belirgin kutuplaşma ve oryantasyon söz konusu olarak PSM'de önemli yapısal değişiklikler olur. Yeni oluşan somit yoğun epitelyal küreden (somitomer) oluşur. Somitogenez prokordal mezoderm'in oluşumu ile başlar ve vücut aksının gelişimi ile devam eder. İlk somit otik vezikülün hemen kaudalinde meydana gelir (6).

Gestasyonun birinci ayının sonunda notokord ve nöral tüp somitlerin ventromedial kısmından oluşan iskelet mezodermal dokusu ile çevrilidir. İlginç olarak birincil sklerotomlardaki hücre dağılımının kraniyo-kaudal ve mediyo-lateral gradiyent oluşturacak kadar heterojen; hücre yoğunluğunun kaudal ve lateral kısımlarda daha fazla olduğu bildirilmiştir (3). Ancak yeniden-şekillenme ile bu düzende değişiklikler olur. Vertebra'yı oluşturacak ikincil sklerotom ile birlikte yoğun olan lateral kısım vertebral arka (pedikül, artiküler fasetler ve lamina) yapılarına öncülük eder. Santral

kısım ise vertebra gövdesi ve disk gibi yapılara öncülük eder.

PSM'nin değişim mekanizması 1976'da tanımlanan "clock and wavefront" modeline göre gelişir (14). Buna göre PSM hücreleri somit oluşumuna yönelik dalgalanım gösterir ve bu dalgalanım faz-bağımlı olup bir "segmentasyon saatine" göre kontrol edilir. Bu saate göre olgunlaşma dalgası yayıldığında değişim doğrultusunda somitik oluşum gerçekleşir (14). Bu dalgalanım ayrıca büyük ölçüde genetik mekanizmaların da yönlendirilmesine aracılık eder.

Somitik Mezenşimin Farklılaşması

Embriyonik gelişiminin dördüncü haftasının sonunda notokord, mezenşimal hücrelerin paraksiyel mezodermden ventromediyal göçünü uyarır. Bu hücreler notokord'un etrafında birincil sklerotomları oluşturmak üzere toplanır. Yeniden segmentasyon ile farklı somital orijinlerden gelen hücreler ikincil sklerotomları oluştururlar (15). Bu somitogenezis ve tüm yeniden düzenlenmeler kraniyo-kaudal yönde gerçekleşir. Sklerotomların bir kısmı ise dorsolateral yönde göç ederek vertebral arkın oluşmasına öncülük ederler (15). Buradaki en önemli husus, C2'nin üst ve altındaki birincil sklerotomların anatomik ve fonksiyonel gereksinimlerin karşılanmasına yönelik olarak farklı şekillerde yeniden düzenlendiğidir.

Her bir somit, oluşmasından birkaç saat içinde dorsoventral aksı boyunca farklılaşmaya başlar. Ventromediyal hücreler notokorda doğru göç ederek luminal hücrelerle birlikte mezenşimal sklerotomları oluşturur (2,7). Bu yapılar vertebral yapılanmanın temelini oluşturur. Dorsolateral hücreler de tekrar organize olarak dermomiyotomları oluştururlar. Somitlerdeki dorsoventral farklılaşmanın büyük olasılıkla sonic hedgehog etkisinde olduğu bildirilmiştir (8).

Sklerotomun Yeniden Segmentasyonu

Bu kavramın var olmasındaki temel neden somitler arasındaki erken metamerik sınırların sklerotom gelişimi sırasında tekrar değişmesi ve nihai vertebral sınırların ilkel olanlardan tamamen farklı olmasıdır (2). Somitik farklılaşma sırasında ventromedial hücreler lateral çift kümeler ve tekli median (aksiyel) kümeler halinde organize olurlar. Vertebral kolon oluşumu öncelikle lateral sklerotomda meydana gelerek yoğun hücreli kaudal ve daha az hücreli kraniyal kısımlara ayrılır. Kraniyal kısım periferik sinir sistemi dokusunu desteklerken; kaudal kısım bir üçgen şeklinde yapılanır. Bu üçgenin aksiyel perikordal sklerotomunu gören tarafı vertebral cisim ve pediküle; dorsolateral kısmı gören tarafı nöral arkın rudimenter kısımlarına ve ventro-lateral kısmı gören tarafı da kostal çıkıntılara farklılaşır.

Kraniyovertebral Bileşkenin Farklılaşması

Kraniyovertebral bileşke oksipital ve ilk 3 servikal somitlerin ürünüdür. İlk üç oksipital somit aksiyel perikordal ve bir lateral sklerotoma öncülük eder. Ancak herhangi bir yeniden segmentasyon söz konusu olmadığından mezenşimal intervertebral sınırlar görülmez. Bunların tamamı daha sonra birleşerek ileride kondrifikasyona uğrayacak ve rostral bazioksipital kısmı oluştururlar (11). Bunlardan farklı olarak, 4. oksipital somitte yeniden segmentasyon görülür ve transsizyonel sklerotom olan Proatlas'ın oluşumuna yol açar (11). Proatlas'ın kraniyal bölgesi diğer 3 aksiyel oksipital sklerotom ile birleşerek Basion'u oluştururken; olasılıkla birinci servikal somitten gelişen kaudal kısmı ise Dens'in apikal kısmını oluşturur (10). İlerleyen yeniden-segmentasyon sürecinde bu iki yapı arasında bir sınır bölge oluşarak ileride Basion'un Dens'in bazal kısmına bağlı olmasını sağlar (11).

Dördüncü ve 5. somitler arasında, özellikle KVB açısından oldukça özelleşmiş transsizyonel bölge bulunur. Bu transsizyonel bölge kafatasının omurgadan bağımsız olmasında ve aksis-dens organizasyonunda oldukça önemli bir rol alır. Proatlas'ın lateral yoğun bölgesi gelecekte oksipital kodillere farklanacak olan 2 ekzooksipitalis yapısına ve Foramen Magnum'un anterolateral kenarına farklılaşır.

Üst dört somit Oksipital somitler olarak bilinir. Sklerotomal hücrelerin bu somitlerden ventromedial olarak sefalik notokorda doğru göçü birincil oksipital sklerotomları oluşturur. Öncelikli olarak ilk 3 sklerotom mezenşimal bazioksiputun büyük kısmını oluşturmak üzere birleşir (12). Dördüncü haftada, 4. oksipital ve 1. servikal sklerotomların hipokordal yayları sırasıyla proatlas ve atlas yayları olarak bilinir ve KVB gelişiminde belirgin hâle gelir (9). Notokord'un sefalik sonunu çevreleyen doku mezenşimal oksipital hibrid doku olarak bilinir ve kondrifikasyona başlayınca Kordal kartilaj olarak adlandırılır (12). İkinci oksipital sklerotom hipokordal yayı üçüncü sklerotom ile birleşir. Lateral kısımlarda oluşan kabartılar daha sonra ekzooksiput oluşumuna öncülük eder. Beş haftalık bir embriyoda 3. oksipital sklerotomun hipokordal yayı 4. olanın önünde ve üst lateralinde görünür (12). Medial kalıntısı hipoglossal kanal içinde bir kemik çıkıntıyı oluşturur (11). Kondrifikasyon devam ettikçe bu yapıların geri kalan bazioksiput ile birleşmesi tamamlanır ve Basion oluşur.

Embriyonel Gelişim Problemleri

Vertebral kolonun normal gelişimi için her 3 gelişimsel fazın eksiksiz ve sorunsuz olarak tamamlanmış olması gerekir.

Bunlar öncelikle mezodermal Primordium'un membranöz fazda sorunsuz olarak oluşması; bu yapının kartilaginöz fazda kondrifikasyonu ve son olarak kemikleşmesi. Ayrıcalıklı olarak dens-aksis gelişiminde bir dördüncü evre de bulunur ki bu evre üst ve alt dental sinkondrozların kemik füzyonudur. Santral aksis etkileyen anomaliler bu bağlamda 2 sınıfta incelenebilir: Dens-aksis kompleksini ilgilendiren ve tüm Odontoid disgenезisilerini kapsayan anomaliler; Odontoid ile kafa kaidesinin ilişkisini bozan bifid klivus, platibazi, baziler kifoz, baziler impresyon ve retrofleksed dens gibi bazisoksiput problemleri. Odontoid disgenезisi yukarıda bahsedilen 4 aşamanın herhangi birinde sorun olması durumunda meydana gelebilir. Bu olası problemlere primordium hiperplazisi, aplazi/hipoplazisi veya yeniden-segmentasyonu problemleri örnek olarak verilebilir.

KAYNAKLAR

1. Christ B, Huang R, Scaal M: Formation and differentiation of the avian sclerotome. *Anat Embryol (Berl)* 208(5):333-350, 2004
2. Christ B, Wilting J: From somites to vertebral column. *Ann Anat* 174:23-32, 1992
3. Dockter JL: Sclerotome induction and differentiation. *Curr Top Dev Biol* 48:77-127, 2000
4. Ebensperger C, Wilting J, Brand-Saberi B, Mizutani Y, Christ B, Balling R, Koseki H: Pax-1, a regulator of sclerotome development is induced by notochord and floor plate signals in avian embryos. *Anat Embryol (Berl)* 191(4):297-310, 1995
5. Frazer JE: A manual of embryology. New York: William Wood and Company, 1931:142-163
6. Huang R, Zhi Q, Ordahl CP, Christ B: The fate of the first avian somite. *Anat Embryol (Berlin)* 195:435-449, 1997
7. Keynes RJ, Stern CD: Mechanisms of vertebrate segmentation. *Development* 103:413-429, 1988
8. Koseki H, Wallin J, Wilting J, Mizutani Y, Kispert A, Ebensperger C, Herrmann BG, Christ B, Balling R: A role for Pax-1 as mediator of notochordal signals during the dorsoventral specification of vertebrae. *Development* 119:649-660, 1993
9. Ludwig KS: Die frühentwicklung des atlas und der occipitalwirbel beim menschen. *Acta Anat (Basel)* 80:444-461, 1957
10. Müller F, O'Rahilly R: Occipitocervical segmentation in staged human embryos. *J Anat* 185:251-258, 1994
11. Müller F, O'Rahilly R: Segmentation in staged human embryos: The occipitocervical region revisited. *J Anat* 203(3):297-315, 2003

12. O'Rahilly R, Müller F: The early development of the hypoglossal nerve and occipital somites in staged human embryos. *Am J Anat* 169(3):237-257, 1984
13. Pang D, Thompson DN: Embryology and bony malformations of the craniovertebral junction. *Childs Nerv Syst* 27(4):523-564, 2011
14. Pourquié O: Vertebrate somitogenesis: A novel paradigm for animal segmentation? *Int J Dev Biol* 47:597-603, 2003
15. Sensenig EC: The early development of the human vertebral column. *Contrib Embryol Carneg Inst* 33:21-41, 1957