


Beyin Gelişimi ve Miyelinasyon

Mehmet H. Atalar 

ÖĞRENME HEDEFLERİ

- İnsan beyninin gelişimini tanımlamak.
- Santral sinir sistemi miyelinasyonunu değerlendirmek.
- Miyelinasyon değerlendirmesi için faydalı kilometre taşlarını ortaya koymak.
- Normal varyasyonlar ve tuzaklar hakkında bilgi vermek.

Atalar MH. Beyin Gelişimi ve Miyelinasyon. Trd Sem 2019; 7: 294-305.

GİRİŞ

Miyelinasyon, fetal yaşam boyunca başlayan ve çoğunlukla doğumdan sonra, en azından önceden tanımlanmış bir şekilde üçüncü yılın sonuna kadar devam eden dinamik bir süreçtir. Hem normal hem de anormal beyin gelişimi sırasındaki beyin büyümesi değişikliklerini daha iyi anlayabilmemiz için nörogelişimin değerlendirilmesine izin vermek için normal beyin gelişimindeki miyelinasyon sürecini karakterize etmek faydalıdır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), bebeklerde miyelinasyon gelişimini değerlendirmek için güvenli, invaziv olmayan bir yöntemdir. 1980'lerin başında, bilgisayarlı tomografi, pediatrik yaş grubunda beyin beyaz madde yoğunluğunu göstermesi yoluyla miyelinleşmenin genel değerlendirilmesine izin verdi. Bununla birlikte, 1980'lerden sonra, MRG'nin klinik uygulamaya girişi ile miyelin olgunlaşmasının tam olarak ortaya konması sağlandı. Miyelin değerlendirmesi, o zamandan beri pediatrik nörogörüntülemenin rutin bir yönü haline gelmeye başladı. Gün-

müde MRG sekanslarının bir kombinasyonunu inceleyerek, radyologlar ve klinisyenler bir çocuğun miyelin gelişiminin normal mi, gecikmeli mi yoksa anormal mi olduğunu hızlı ve güvenilir bir şekilde belirleyebilmektedirler.

EMBRYOLOJİ

İnsan beyni dört gelişim aşamasından geçer: (1) dorsal indüksiyon (primer ve sekonder nörolasyon), (2) ventral indüksiyon (ön beyin paterni), (3) nöronal proliferasyon ve göç ve (4) miyelinasyon. Santral sinir sistemi (SSS), intrauterin yaşamın 3. haftasında kalınlaşmış nöral plak şeklinde belirir. Nöral plak, primitif çukur önünde, orta dorsal bölgede yer almaktadır. Nöral plak'ın kenarları yukarıya doğru kabarak nöral katlantıları oluşturur. Sonraki dönemde bu katlantılar kabarıklıkları artarak orta hatta doğru yaklaşarak nöral tüpü şekillendirmek üzere füzyon gösterirler. Füzyon aşaması ilk olarak servikal bölgeden başlayarak kaudal ve sefalik yönlerde ilerler. Son yıllarda nöral tüp kapanmasının çoklu lokalizasyondan baş-

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Çocuk Radyolojisi Bilim Dalı, Sivas, Türkiye

✉ Mehmet H. Atalar, mhatalar@gmail.com

© 2019 Türk Radyoloji Derneği.
Tüm hakları saklıdır.

doi: 10.5152/trs.2019.809
turkadyolojiseminerleri.org

layan bir süreç olduğu düşünülmektedir. Nöral tüpün sefalik ucunun 26., kaudal ucunun 28. günlerde kapanması ile nöral ektoderm yüzeyel ektodermden ayrılır. Ön nöroporun kapanması esnasında nöral tüp kavitesinin rostral ucunda üç tane beyin vezikülü oluşur. Bu üç vezikül-den prozensefalon (ön beyin), mezensefalon (orta beyin) ve rombensefalon (arka beyin) gelişir. Rombensefalon, mezensefalon ve servikal spinal korddan mezensefalik ve servikal fleksura ile ayrılır. Prozensefalon iki bölüme ayrılır: diensefalon (thalamus, hipotalamus, globus pallidus) ve telensefalon (serebral hemisferler, putamen, kaudat nükleus). Optik veziküller bu dönemde diensefalondan belirirler. Rombensefalon, daha sonra pons ve serebellumu oluşturacak olan metensefalon ve miyelsefalon iki parçadan oluşur. Metensefalon, morfolojik açıdan beyin veziküllerinin en ilkel olanıdır. Miyelsefalon, medulla oblongatayı oluşturan bir beyin vezikülüdür. Otuz-otuz beşinci gestasyonel günlerde foramen monro bölgesinde oluşan telensefalik veziküller geniş bir foramen monro ile diensefalik kavite ile ilişkilidir. Orta hatta bulunan lamina terminalis, telensefalik vezikülleri çevreleyen ve gelecekteki germinal tabakayı oluşturacak ince duvarı birbirine bağlar. Lamina terminalis hızlı büyümeye iken telensefalik veziküller rostrokaudal-lateroventral yönlerde büyürler. Ventriküler sistem büyürken ventrikül duvarları boyunca germinal matriks oluşmaya başlar. Germinal matriks, intrauterin 7. hafta boyunca nöronal proliferasyonun izlendiği ventrikül duvarlarına komşu subependimal alanları tanımlamaktadır. İntrauterin 8. haftada subependimal alanlardaki nöronal hücreler radyal glial lifleri takip ederek dış kesime göç ederler. Bu olaya migrasyon denir. **Genel bir kural olarak, korteksin en derin tabakasını (6. tabaka) oluşturacak hücreler en önce, yüzeyel tabakaları oluşturacak nöronlar ise geç göç ederler. Bunun tek istisnası akson ve dendritlerden oluşan moleküler tabaka (1. tabaka) olup bu tabakayı oluşturan hücreler kortekse en erken ulaşan hücrelerdir.** Germinal matriks, tüm nöronların ve gliaların kaynağıdır [1-3].

Intrauterin 18. haftadan önce primordiyal serebral hemisferler düz bir yüzeye (fizyolojik li-

zensefali) sahiptir. Bu haftalarda silvian fissür, serebral hemisferlerin ventrolateral yüzünde görülmeye başlar. Gestasyonun 19-20. haftalarında posterior operkulum görülmeye başlar. Operkulumun ön bölümü term dönemine kadar açık kalır. Silvian fissürü 6-7. aylarda sırası ile rolandik, interparietal ve süperior temporal sulcuslar izler. Sekonder ve tersiyer sulkal yapılanma, intrauterin son iki ayda görülür [1, 4].

Intrauterin 7. hafta dolaylarında lamina terminalis dorsali lamina reuniens adını alır. Lamina reuniensin süperiorunda oluşan oluk, meninks primatava hücreleri ile dolar. Orta hattan geçen aksonlar, buradaki yüzeyel moleküler ve ekstraselüler kimyasal maddeler aracılığı ile korpus kallozumu oluştururlar. Korpus kallozum ilk olarak genu arka bölümü, daha sonra sırası ile korpus, splenium, genu ön bölümü ve rostrum bölümü gelişir. Korpus kallozum yaklaşık 6. gestasyonel ayda tam şeklini (erişkin şeklinin %5'i) tamamlamış olur [2, 4].

Üçüncü ventrikül geç 1. trimestirda görünebilir. Dördüncü ventrikül arka beyindeki santal kanalın fokal dilatasyonu ile olur. Bu vezikülün alt tavanı kaudaldorsale dönerek Blake pouch'u oluşturur. Blake pouch'u obeks'e doğru fenestre olarak foramen Magendie'i (7-8. haftalarda) şekillendirir. Foramen Lushka daha geç oluşur. Dördüncü ventrikül 14-16 haftalarda genişler ve 22-23. haftalarda normal boyutuna gelir. Sisterna Magna'daki septalar Blake pouch duvarlarının kalıntılarıdır [1, 2, 4, 5].

Serebellum ilk gelişmeye başlayanlardan, matürasyonu en son tamamlanan yapıdır. Serebellar hemisferler metensefalon, vermis kısmen mezensefalon kökenlidir. Vermis, 5. gestasyonel haftada şekillenmeye başlar. Vermis, süperiordan inferiora doğru gelişir [2-4].

SSS gelişimi sırasında gelişen başlıca olayların şematik kronolojisi Tablo 1'de özetlenmiştir.

NORMAL FÖTAL BEYİN GELİŞİMİ SIRASINDAKİ TEMEL AŞAMALAR

Geçici Serebral Laminar Organizasyon

Yirmi-yirmi sekizinci gestasyonel haftalar arasında nöronal migrasyon esnasında germi-

Tablo 1: Santral sinir sistemi gelişimi sırasında gelişen başlıca olayların şematik kronolojisi

Primer nörolasyon	3-5. hafta
Anterior nöropor kapanması	24. gün
Posterior nöropor kapanması	26. gün
Prozensefalon/rombensefalon gelişimi	4-5. hafta
Ventral indüksiyon	5-6. hafta
Orta hat/kommissürler	8-20. hafta
Anterior kommissür	8-9. hafta
Hippokampal	9-11. hafta
Septum pellucidum	10-17. hafta
Korpus kallosum	10-17. hafta
Nöronal gelişim, proliferasyon, migrasyon	
Serebral	5-24. hafta
Ventriküler zon	5-14. hafta
Subventriküler zon	14-24. hafta
Serebellar; ventriküler, rombik	8. hafta-Postnatal
Nöronal organizasyon	24. hafta-Postnatal
Miyelinasyon	20. hafta-Postnatal

nal matriksten gelişen kortekse doğru oluşan “çok katmanlı” görünüm söz konusudur.

Sulkasyon ve Girasyon

Beynin sulkus ve girus formasyonu 22. gestasyonel haftadan sonra oluşur. On sekizinci gestasyonel haftadan önce kortikal yüzey normal olarak düz görünümde olup kolaylıkla lizensefali ile karışabilir. On sekizinci hafta civarında Silviyan fissür izlenmeye başlanır. Yirmi-yirmi ikinci gestasyonel haftalar arasında pariyeto-okspital, kalkarin ve singulat sulkuslar gelişmeye başlar. Yirmi altı-yirmi sekizinci gestasyonel haftalar arasında postsantral, süperior frontal, orta temporal sulkuslar gelişir.

Korpus Kallozum

Her iki serebral hemisferi birbirine bağlayan en büyük kommissürel fiber olan 8-20. gestasyonel haftalar arasında oluşur. 24. haftadan sonra daha kolay değerlendirilebilir. Yenidoğan kor-

pus kallosumu ince ve çoğunlukla düzgündür; beyin olgunlaştıkça ve aksonlar miyelinleştiğçe, korpus kallozum kalınlaşır ve çoğu durumda daha yuvarlak hale gelir.

Ventrikül Boyutu

İntrauterin 20-24. haftalar arası fizyolojik ventrikülomegali söz konusudur. Yirmi dört-yirmi sekizinci gestasyonel haftalar arası ventrikül boyutları geriler. Otuz dört-kırk altıncı gestasyonel haftalar arasında ise ventriküller normalden hafif dar görünümündedir.

Posterior Fossa Gelişimi

Yirmi üçüncü - otuz altıncı gestasyonel haftalar arasında serebellar folyalar ve orta serebellar pedinkül gelişir. 26-27. gestasyonel haftalar arasında ise serebellumda düşük sinyalli korteks ve dentat nükleus arasında yerleşen yüksek sinyalli beyaz cevherden oluşan üç katmanlı görünüm izlenir [6, 7].

MİYELİNASYON

Beyaz cevher miyelinasyonu, postnatal nörolojik olgunlaşma için şarttır ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile doğru olarak değerlendirilebilir. Miyelin, sinirler için yalıtıcıdır ve hem periferik sinir sisteminde hem de SSS'de bulunur. Miyelin, SSS'de oligodendrosit hücrelerinin modifiye edilmiş bir uzantısıdır ve protein-lipid-protein-lipid-proteinin birden fazla kılıfından oluşur. Herhangi bir MR görüntüleme platformunda standart T1 ağırlıklı (T1A) ve T2 ağırlıklı (T2A) sekanslar gerçekleştirilebilir ve yaşa bağlı normal miyelin olgunlaşması bilgisi ile miyelin gecikmesi tespit edilebilir. Miyelin, önceden belirlenmiş sabit bir düzende aşağıdan yukarıya, merkezden çevre birime ve arkadan öne doğru ilerler [8].

Miyelin Fonksiyonu ve Yapısı

Miyelin SSS'de esas olarak beyaz maddede bulunur (az miktarlar da gri maddede bulunur) ve bu nedenle renginden sorumludur. Kökeni oligodendroglial hücre membranıdır. Miyelin nöronlar için elektriksel yalıtıcı görevi görür. Miyelin, aksiyon potansiyelinin hızını miyelinatsız bir aksonun 10 ile 100 katı kadar arttırmada rol oynar ve aynı zamanda hızlı aksonal taşınmaya yardımcı olur. Edgar ve Garbern [9], oligodendrositin majör bir miyelin proteininin (PLP / DM20) bulunmamasının, kalıtsal spastik paraplejinin bir fare modelinde aksonal taşımada önemli bozukluklara yol açtığını göstermiştir. Ayrıca, aksonal bütünlüğün, destek için miyelin yapan hücre gövdesine bağlı olduğu iyi bir şekilde tespit edilmiştir.

Miyelin ayrıca akson etrafındaki hem iyon bileşiminin hem de sıvı hacminin düzenlenmesinde de büyük rol oynar. Miyelin, bir oligodendroglial hücre işleminin değiştirilmiş bir uzantısıdır. Bir oligodendroglial hücre, SSS'nin miyelinasyonundaki anahtar hücredir ve beyaz maddede baskın olan nöroglia türüdür. Miyelin kılıfları, daha sonra bir akson etrafına sarılmış olan miyelinin birden fazla bölümünden oluşur. Bu kılıf, bir akson etrafına

bir elektrik akımı içermekte ve aksonun elektrik akımının bir aksonun hareket hızını artıran miyelin kılıfları arasındaki sodyum kanalları olan Ranvier düğümleri nedeniyle akson potansiyelinin potansiyelini arttırmakta etkilidir. Bu nedenle miyelinin, akımın hareket hızını artırarak dürtüleri daha hızlı hareket ettirdiği düşünülmektedir. Miyelin de akson ile simbiyotik olduğu düşünülmektedir. Miyelin metabolik olarak aktiftir ve kendi bileşenlerinin cirosuna katılır ve çok sayıda miyelin-intrinsek enzim içerir. Miyelin, iyon taşınımında, kendi bakımına katkıda bulunan ve akson etrafındaki iyonların tamponlanmasında rol oynar [8-10].

Tek bir oligodendrosit, 40'a kadar lifin üretilmesi ve muhafaza edilmesinden sorumlu olabilir. Miyelin, yaklaşık %70-80 lipit ve %20-30 protein içeren yüksek bir lipit içeriğine sahiptir. Miyelin yapısında rol oynayan ana proteinler miyelin temel proteini (%30), proteolipid proteini (%50) ve siklik nükleotid fosfodiesterazdır (%4). İlgili diğer proteinler arasında miyelinle ilişkili glikol proteini ve miyelin oligodendrosit proteini bulunur. Miyeline katkıda bulunan lipitler ince yapı kolesterol, fosfolipitler ve likosfingolipidleri içerir [9-12].

Elektron mikroskopik incelemeler, miyelinin akson etrafına sarılmış çoklu kılıflardan oluştuğunu ve kılıfların bir "proteinlipid-protein-lipid-protein" yapısından oluştuğunu göstermiştir. Bu kılıfların sıkıştırılması, alternatif hücre dışı ve hücre içi boşlukları temsil eden hücre dışı ve sitoplazmik yüzeylerin yerleşmesine neden olur. Lipit iki tabakası fosfolipitler, glikolipitler ve kolesterolden oluşur. Glikolipitlerin ve kolesterolün çoğu dış katmandadır ve hücre dışı boşluğa maruz kalırken, fosfolipitler iç katmandadır ve hidrofobiktir. Aksonun büyümesi ve olgunlaşması için kompakt miyelin oluşumu gereklidir [11, 12].

Miyelinasyon, bir akson etrafında bir miyelin lipit çift tabakanın oluşumudur yani aksonların oligodendrositler aracılığı ile sarılmasıdır. Miyelinleşme, bilişsel işlevlerin yanı sıra duygusal ve davranışsal işlevsellik ve karar alma için gerekli bilgilerin hızlı bir şekilde aktarılmasını sağlar. Miyelinleşme fetal yaşamda başlar ve doğumdan sonra devam eder [8, 9].

Miyelinin MRG Görünümü

Miyelin lipid çift katmanını doğrudan görüntüleme ile görüntülemek için geliştirilmiş bir teknik yoktur. Miyelin nitel olarak değerlendirilir. Yaygın olarak kullanılan MR teknikleri arasında geleneksel anatomik görüntüleme, yani T1A ve T2A sekansların yanı sıra MR spektroskopisi ve difüzyon tensör görüntüleme (DTG) bulunur. Kullanılan diğer teknikler arasında manyetik transfer görüntüleme ve T2 relaksasyon ayrımı bulunur. Klinik pratikte, geleneksel anatomik görüntüleme ana dayanak noktasıdır çünkü kolayca gerçekleştirilebilir. Miyelinin ölçümü, multikomponent relaksasyon (MCR) analizinde başarılıdır. MCR, farklı mikroskopik su bölmelerinin hacim ağırlıklı bir toplamıdır. Bu analiz, serbest hücre içi ve hücre dışı suyu olan yavaş gevşetici bir tür ve lipid çift katman kılıfı arasında tutulan sudan daha hızlı gevşetici molekül türlerini ortaya çıkarmıştır [10, 12, 13].

Günümüzde, standart MRG teknikleri özellikle miyelin miktarını belirleme yeteneğine sahip değildir. Bunun yerine, bu teknikler aşağıdakilerin bir kombinasyonunu inceler: aksomal boyut ve yoğunluktaki değişiklikler, lipid ve protein içeriği içeren membran yapısındaki değişiklikler ve su ve makromolekül içeriği. DTG, toplam miyelin miktarının güvenilir bir göstergesi değildir, ancak miyelindeki değişiklikler hakkında bazı bilgiler verebilir.

Barkovich tarafından gözden geçirildiği gibi, MRG'de miyelinin sinyal özelliklerinde doğrudan rol oynayan iki ayrı su molekülü popülasyonu vardır. Bu popülasyonlar miyelin kılıfının içinde ve miyelin kılıfının dışında bulunan sudur. **Konvansiyonel MR görüntülemesinde, olgun miyelin, T1'deki gri madde korteksine göre hiperintens ve T2'deki gri madde korteksine göre hipointens olarak izlenir.** Bununla birlikte, T1'de, sinyaldeki bu artış büyük olasılıkla miyelin zarları içindeki baskın olarak galaktoserebrozit ve kolesterol gibi glikolipidlerin artmasından kaynaklanmaktadır. T2 hipointensitesinin, muhtemelen miyelin kılıfının daha olgunlaşmasıyla ve akson etrafındaki miyelin sarmalının sıkılması nedeniyle su içeriğinin

azalmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Tipik olarak, postnatal ilk 6 ayda T1A görüntüleri beyin olgunlaşmasını belirlemede etkin iken ikinci 6 ayda bu etki azalmaktadır. İkinci 6 ayda ve sonrasında, T2A görüntüleri kullanılır. Beyaz cevher matürasyonu 10-12. aylarda T1A serilerde erişkin görünümüne ulaşmaktadır [11, 12].

Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) sekansı MRG'nin önemli bir sekansı olup uygun T1 değerleri ile beyin omurilik sıvı sinyallerinin baskılandığı T2A görüntülerin elde edildiği bir sekanstır. FLAIR ile değerlendirmede miyelinasyon trifazik sinyal değişikliği gösterir. FLAIR serilerde başlangıçta miyelimize beyaz cevher hipointens, postnatal ilk birkaç ayda hiperintens, ikinci yaştan sonra tekrar hipointens sinyal özelliği gösterir. FLAIR serilerde ikinci yaşa kadar devam eden temporal periferik beyaz cevherdeki hiperintensite normal bir görünüm olup patolojik süreçler ile karıştırılabilir. Genel bir kural olarak miyelinasyon takibinde FLAIR sekansı kullanılmaz [14].

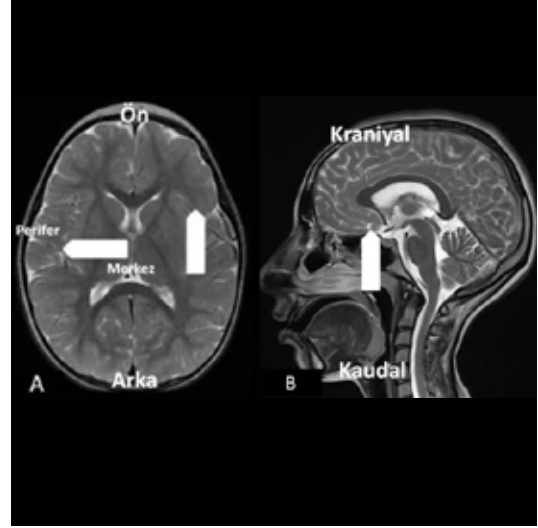
Çocuklarda miyelinasyon gelişim sürecinin T1A ve T2A serilerle ortaya konulandan daha uzun bir süreç olduğu bilinmektedir. Son yıllarda yaygın olarak kullanılmaya başlanan difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) ve difüzyon tensör görüntüleme (DTG) yöntemleri, birbirleri ile ilişkili yöntemler olup telem prensipleri su moleküllerinin beyaz cevher içindeki hareketinin hücre membranı ve miyelin kılıfı nedeniyle kısıtlanması esasına dayanmaktadır. DAG'de voksel içindeki su moleküllerinin doku içindeki hareketliliğini yansıtan görünürdeki difüzyon katsayısı (GDK, ADC) ölçümü ile kantitatif olarak değerlendirilebilir. Myelinize olmamış beyaz cevherde su miktarı fazla olup yenidoğanlarda GDK değerleri daha yüksektir. Miyelinasyonun ilerlemesi ile birlikte GDK değerleri azalır. En düşük GDK değerleri, korpus kallozum, orta serebellar pediküller ve ponsta görülür. DAG'lerin en önemli özelliklerinden biri de T1A ve T2A serilerden önce miyelin matürasyonunu göstermesidir. DTG ile doğumda major beyaz cevher traktlarının çoğu görülebilir. Beyaz cevher traktusları miyelimize oldukça anizotropi miktarları artar [14, 15].

MR spektroskopisi (MRS)'de beyin olgun-

laşması N-asetil aspartat (NAA) ve kreatin'in artması ve eşlik eden kolin, miyo-inozitol ve lipidlerin azalması ile karakterizedir. Beyaz cevher açısından, NAA, kolin pik yoğunluğu parietooksipital alanda frontal beyaz cevherden daha yüksektir olarak bulunur. NAA'nın konsantrasyonu gri cevherde beyaz cevhere göre daha yüksektir. Kolin, gri cevherde beyaz cevherden biraz daha düşük olarak bulunur. Kreatin, gri cevherde beyaz cevherden daha yüksektir. Bununla birlikte beyin olgunlaşması sırasında metabolik pikler zamana, yaşa ve bölgesel varyasyonlara bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Ancak metabolik değişikliklerden sorumlu mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılmamış ve açıklanamamıştır [14, 15].

Miyelinasyonun Normal İlerlemesi

Barkovich'in belirttiği gibi normal miyelinasyonun genel ilerleme kuralı, beşinci fetal ayda başlayıp yaşam boyunca devam etmesidir. Miyelinasyon, kranial sinirlerle başlar. Ancak ilk miyelin gestasyonun dördüncü ayında spinal kordun ön motor kökünde belirir. Genel olarak, miyelinleşme alttan üste (kaudokranial), arkadan öne (posteroanterior) ve merkezden periferi doğrudur (Resim 1). Bu kural beyin sapı ve serebellumun beyinden önce miyelinize olduğu ve bazal gangliyalardan ve talamusların beyaz cevherden önce miyelinlenmeye başladığı anlamına gelir. Ek olarak, iç kapsülün arka bacakları ön bacaklardan, korpus kallozumun spleniumu genüsünden ve merkezi korona radyata subkortikal bölgelerden önce miyelinleşir. Erken bebeklik döneminde fonksiyon görececek bölgeler (medial longitudinal fasikül, inferior ve süperior serebellar pedinküller gibi) daha önce miyelinize olmaktadır. Miyelinasyon süreci postnatal ilk 8 ay en hızlı olmak üzere iki yaş civarına kadar oldukça hızlı olup daha sonra belirgin olarak yavaşlar. Miyelin matürasyonunun en aktif olduğu dönem ise postnatal 8-15. aylardır. Bu genel kurallar dışında normal gelişim sürecinde önemli istisnalar vardır. Örneğin; frontal kutupların miyelinleri temporal kutuplardan önce alması, arkadan öne kuralını ihlal etmektedir. Benzer şekilde, daha rostral



Resim 1. Miyelinasyon, aşağıdan yukarıya (kaudokranial), arkadan öne (posteroanterior) ve merkezden periferiye ilerler.

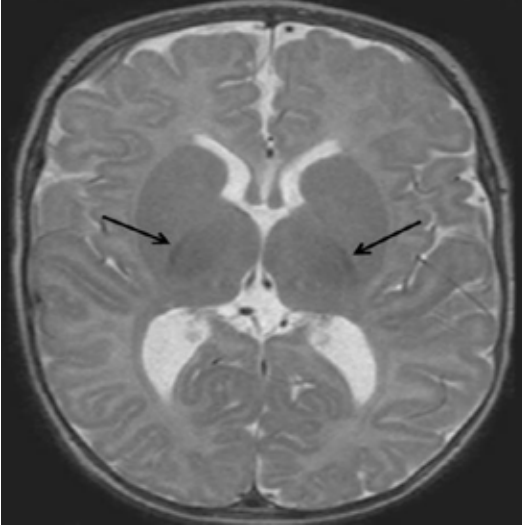
olarak yerleştirilmiş perirolandik korteks, daha kaudal olarak yerleştirilmiş olan iç kapsül ön bacağından önce miyelinleşir [8, 12-14].

Miyelinasyonda Kilometre Taşları

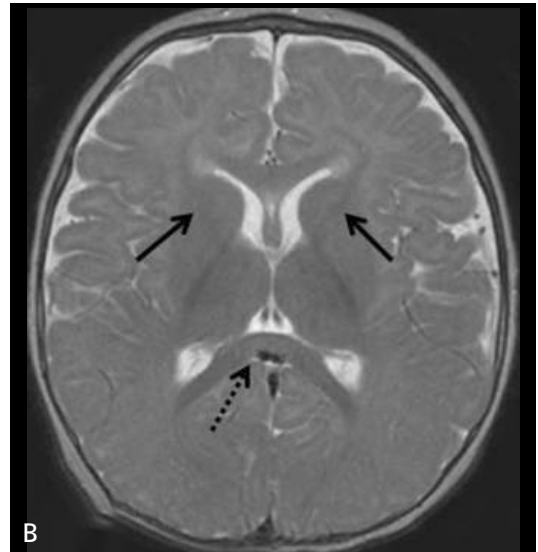
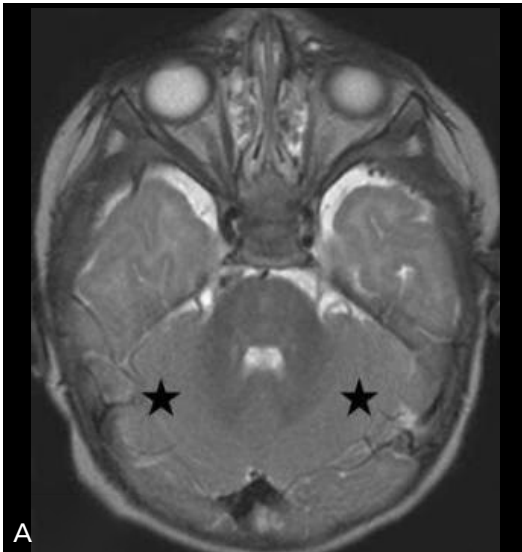
Günlük MRG incelemelerinde ile klinisyene yol gösterirken bunu, miyelin oluşumu ve matürasyonunun oluşturduğu T1A ve T2A serilerdeki intensite değişimleri ile yapmaktayız. Term doğan bir yenidoğanda beyin sapı dorsal bölümü, medial longitudinal fasikulus, medial ve lateral lemnisküs, transvers pontin lifler, piramidal traktusun bir bölümü, inferior ve süperior serebellar pedinküller, santral serebellar beyaz cevher, vermis, optik trakt, ventrolateral talamus, perirolandik girus ve internal kapsül arka bacağı miyelinize olmalıdır. Hızlı bir değerlendirme olarak T1A serilerde 3. ayda serebellar beyaz cevherde, 4. ayda korpus kallozum spleniumunda, 6. ayda korpus kallozum genüsünde; T2A serilerde 2. ayda dentat nükleus hilusu, 4. ayda pons ventral bölümünde ve internal kapsül arka bacağında (Resim 2), 6. ayda korpus kallozum spleniumunda ve internal kapsül ön bacağında (Resim 3), 8. ayda korpus kallozum genüsünde, 10. ayda internal kapsül ön bacağında ve 12. ayda frontal beyaz cevherde miyelinasyon izlenmelidir. İki yaş ci-

varında MRG' de erişkin örneğine benzer bir görünüm alır (Resim 4) [8, 12-14].

Term doğumdan 24. aya kadar olan süreçte T1A ve T2A görüntüleri içeren miyelinsiyon kilometretaşları Tablo 2' de özetlenmiştir.



Resim 2. Dört aylık kız. Bazal ganglion düzeyinden geçen T2 ağırlıklı MR kesitinde iki taraflı internal kapsül arka bacağı posterior bölümünde miyelinsiyon hipointens (oklar) olarak izlenmektedir.



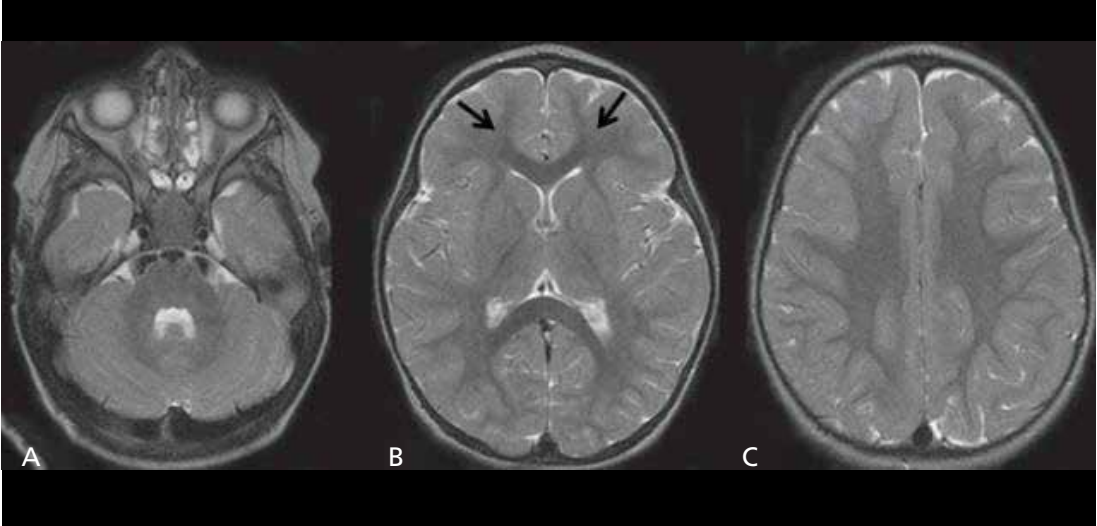
Resim 3. A, B. Altı aylık erkek. Posterior fossa (A) ve bazal ganglion (B) düzeylerinden geçen T2 ağırlıklı MR kesitlerinde serebellar beyaz cevher (yıldız), internal kapsül ön bacakları (siyah oklar) ve korpus kallozum spleniumunda (kesintili oklar) miyelinsiyon hipointens olarak görülmektedir.

NORMAL VARYASYONLAR VE TUZAKLAR

Terminal Bölgelerin Miyelinsiyonu

Miyelinsiyonun terminal bölgeleri, çocuklarda ve genç yetişkinlerde lateral ventriküllerin peritrigonal bölgelerinin arka tarafında bulunan ve yüksek T2 - FLAIR sinyali gösteren alanlardır (Resim 5). Bu alanlar yaygın olarak tamamlanmamış miyelini beyin terminal bölgelerini temsil eder. Hiperintens sinyal özellikli bu alanlar normal bir gelişimsel süreç olarak kabul edilir ve zaman zaman genç erişkinlerde de görülebilir. Son çalışmalar, belirgin perivas-küler boşluklarında da bu hiperintens görünüme katkıda bulunabileceğini ileri sürmektedir. Bu peritrigonal hiperintensiteler küçük bir çocukta görüldüğünde, prematüre ile ilişkili patolojik periventriküler lökomalazi (PVL)'den mutlaka ayırmak gerekir. Terminal bölge ve PVL ayırım kriterleri Tablo 3'te özetlenmiştir.

Terminal miyelinsiyon bölgeleri, her iki peritrigonal bölgeler dışında anterior frontal ve temporal bölgelerde de nadiren görülebilir. Bu bölgeler, 36-40. aylar civarında normal miyelinsiyon görünümüne ulaşır [16].



Resim 4. A-C. Yirmi beş aylık, kız. Posterior fossa (A), ventrikül (B) ve sentrum semiovale (C) düzeylerinden geçen T2 ağırlıklı MR kesitlerinde erişkin benzeri miyelinasyon izlenmektedir. İki taraflı frontal beyaz cevher alanlarında miyelinasyon hipointens (siyah oklar) olarak izlenmektedir.

Tablo 2: Miyelinasyon kilometretaşları

	T1 ağırlıklı MRG		T2 ağırlıklı MRG
Term doğum	Dorsal beyin sapı İnternal kapsül arka bacağı Perirolandik girus	Term doğum	Dorsal beyin sapı Kısmi internal kapsül arka bacağı Perirolandik girus
3-4. aylar	Ventral beyin sapı Korpus kallozum spleniumu Santral, posterior korona radyata	3-4. aylar	İnternal kapsül arka bacağı
6. ay	Serebellar beyaz cevher Korpus kallozum genu Parietal, oksipital beyaz cevher	6. ay	Ventral beyin sapı İnternal kapsül ön bacağı Oksipital beyaz cevher Korpus kallozum spleniyumu
12. ay	Korona radyatanın çoğu Posterior subkortikal beyaz cevher Posterior fossa	12. ay	Korona radyatanın çoğu Posterior subkortikal beyaz cevher
18. ay	Temporal, frontal U lifleri hariç tüm beyaz cevher	18. ay	Temporal, frontal U lifleri, oksipital radyasyonlar hariç tüm beyaz cevher
24. ay	Anterior temporal, frontal U lifleri	24. ay	Anterior temporal, frontal U lifleri

Hipomiyelinasyon

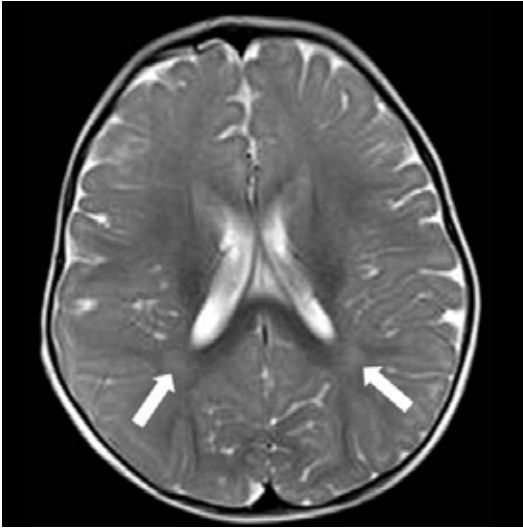
En az 6 ay birbirini takip eden iki MRG taramasında değişmemiş bir miyelinlenme paterni tespit ediliyor ise hipomiyelinizasyondan söz edilir [11].

SONUÇ

Nöroradyolojik incelemelerde sulkasyon-girasyon ve miyelinasyon paternleri dışında santral sinir sistemi olgunlaşmasını değerlendirmek

Tablo 3: Terminal bölge ile periventriküler lökomalazi ayırımı

Özellikler	Terminal bölge	Periventriküler lökomalazi
Klinik öykü	Normal	Prematürite
Yerleşim	Peritrigonal beyaz cevher	Periventriküler beyaz cevher
Sinyal özelliği	T2A-FLAIR hafif sinyal artışı	T2A-FLAIR yüksek sinyal artışı
Sınırları	Silik	Keskin
Ventrikül sınırları	Normal	Düzensiz
Ventriküler dilatasyon	-	+
Ependimal yüzeye uzanım	-	+
Korpus kallozum	Normal	İncelmiş
Sentrum semiovale uzanımı	-	+



Resim 5. Sekiz aylık kız. T2 ağırlıklı MR kesitinde iki taraflı peritrigonal beyaz cevher alanında, lateral ventriküllere yakın komşuluk gösteren terminal miyelinasyon alanları (oklar) izlenmektedir.

ve takip açısından başka morfolojik bulgular bulunmamaktadır. Gelişmekte olan beyinde bu paternlerin normal özelliklerinin bilinmesi normal ve anormal süreçlerin birbirinden ayrımında katkı sağlamaktadır. Özellikle miyelinasyon sürecinde internal kapsül arka bacağına dikkatle değerlendirilmesi yol göstericidir. Miyelinasyon ile ilgili bir patolojik şüphe durumunda en az iki değişik zamanlı (6 ay ara ile) MRG yapılması önemlidir. DAG, DTG ve MRS gibi incelemelerinde katkısı ile beyinin normal

gelişimsel süreçleri ve patolojik bozuklukları hakkında daha fazla standardize edilmiş bilgi elde edilecektir.

Kaynaklar

- [1]. Sadler TW. Central nervous system. In: Sadler TW, editor. Langman's Medical Embryology. Wolters Kluwer; 2015. 306-42.
- [2]. Ball WS. Pediatric neuroradiology. 1 st ed. New York; Lippincott-Raven; 1997. 17-188.
- [3]. Fitöz S. Beyin gelişimi. Erden İ, editör. Nöroradyoloji-Manyetik rezonans uygulamaları. Türk Manyetik Rezonans Derneği. 2008. 20-9.
- [4]. Sidman R, Rakic P. Development of the human central nervous system. In: Haymaker W, Adams R, editors. Histology and Histopathology of the Nervous System. Springfield, IL: Charles C. Thomas, 1982. 3-145.
- [5]. Ruoss K, Lövblad K, Schroth G, Moessinger AC, Fusch C. Brain development (sulci and gyri) as assessed by early postnatal MR imaging in preterm and term newborn infants. Neuropediatrics 2001; 32: 69-74. [CrossRef]
- [6]. Mocan BÖ. Föetal santral sinir sisteminin manyetik rezonans görüntülemesi. Hacettepe Tıp Dergisi 2010; 41: 155-61.
- [7]. Barkovich MJ, Barkovich AJ. MR imaging of normal brain development. Neuroimaging Clin N Am 2019; 29: 325-37. [CrossRef]
- [8]. Welker KM, Patton A. Assessment of normal myelination with magnetic resonance imaging. Semin Neurol 2012; 32: 15-28. [CrossRef]
- [9]. Edgar JM, McLaughlin M, Yool D, Zhang SC, Fowler JH, Montague P, et al. Oligodendroglial modulation of fast axonal transport in a mouse model of hereditary spastic paraplegia. J Cell Biol 2004; 166: 121-31. [CrossRef]
- [10]. Brady ST, Witt AS, Kirkpatrick LL, de Waegh SM, Readhead C, Tu PH, et al. Formation of compact

- myelin is required for maturation of the axonal cytoskeleton. *J Neurosci* 1999; 19: 7278-88. [\[CrossRef\]](#)
- [11]. Dreha-Kulaczewski SF, Brockmann K, Henneke M, Dechent P, Wilken B, Gärtner J, et al. Assessment of myelination in hypomyelinating disorders by quantitative MRI. *J Magn Reson Imaging* 2012; 36: 1329-38. [\[CrossRef\]](#)
- [12]. Barkovich AJ. Magnetic resonance techniques in the assessment of myelin and myelination. *J Inherit Metab Dis* 2005; 28: 311-43. [\[CrossRef\]](#)
- [13]. Barkovich AJ. Concepts of myelin and myelination in neuroradiology. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21: 1099-1109.
- [14]. Girard NJ, Dory-Lautrec P, Koob M, Dediu AM. MRI assessment of neonatal brain maturation. *Imaging Med* 2012; 4: 613-32. [\[CrossRef\]](#)
- [15]. Barkovich AJ, Westmark KD, Bedi HS, Partridge JC, Ferriero DM, Vigneron DB. Proton spectroscopy and diffusion imaging on the first day of life after perinatal asphyxia: preliminary report. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22: 1786-94.
- [16]. Parazzini C, Baldoli C, Scotti G, Triulzi F. Terminal zones of myelination: MR evaluation of children aged 20-40 months. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23: 1669-73.

Beyin Gelişimi ve Miyelinasyon

Mehmet H. Atalar

Sayfa 295

Genel bir kural olarak, korteksin en derin tabakasını (6. tabaka) oluşturacak hücreler en önce, yüzeysel tabakaları oluşturacak nöronlar ise geç göç ederler. Bunun tek istisnası akson ve dendritlerden oluşan moleküler tabaka (1. tabaka) olup bu tabakayı oluşturan hücreler kortekse en erken ulaşan hücrelerdir.

Sayfa 298

Konvansiyonel MR görüntülemeye, olgun miyelin, T1'deki gri madde korteksine göre hiperintens ve T2'deki gri madde korteksine göre hipointens olarak izlenir.

Sayfa 399

Genel olarak, miyelinleşme alttan üste (kaudokranial), arkadan öne (posteroanterior) ve merkezden periferine doğrudur. Bu kural beyin sapı ve serebellumun beyinden önce miyelinize olduğu ve bazal gangliyaların ve talamusların beyaz cevherden önce miyelinlenmeye başladığı anlamına gelir. Ek olarak, iç kapsülün arka bacakları ön bacaklardan, korpus kallozumun spleniumu gensusundan ve merkezi korona radyata subkortikal bölgelerden önce miyelinleşir. Erken bebeklik döneminde fonksiyon görececek bölgeler (mediyal longitudinal fasikül, inferior ve süperior serebellar pedinküller gibi) daha önce miyelinize olmaktadır. Miyelinasyon süreci postnatal ilk 8 ay en hızlı olmak üzere iki yaş civarına kadar oldukça hızlı olup daha sonra belirgin olarak yavaşlar. Miyelin matürasyonunun en aktif olduğu dönem ise postnatal 8-15. aylardır.

Sayfa 299

Term doğan bir yenidoğanda beyin sapı dorsal bölümü, medial longitudinal fasikulus, medial ve lateral lemnisküs, transvers pontin lifler, piramidal traktusun bir bölümü, inferior ve süperior serebellar pedinküller, santral serebellar beyaz cevher, vermis, optik trakt, ventrolateral talamus, perirondik girus ve internal kapsül arka bacağı miyelinize olmalıdır.

Sayfa 300

Miyelinasyonun terminal bölgeleri, çocuklarda ve genç yetişkinlerde lateral ventriküllerin peritrigonal bölgelerinin arka tarafında bulunan ve yüksek T2-FLAIR sinyali gösteren alanlardır.

Sayfa 300

Bu peritrigonal hiperintensiteler küçük bir çocukta görüldüğünde, prematüre ile ilişkili patolojik periventriküler lökomalaziden mutlaka ayırmak gerekir.

Beyin Gelişimi ve Miyelinasyon

Mehmet H. Atalar

1. Beyin korteksini oluşturan nöronal hücreler hangi tabakaya en erken ulaşırlar?
 - a. 2. tabaka
 - b. 3. tabaka
 - c. 5. tabaka
 - d. 6. tabaka
2. İntrauterin kaçınıcı haftalar arasında fizyolojik ventrikülomegali izlenir?
 - a. 12-16
 - b. 16-20
 - c. 20-24
 - d. 24-28
3. Term yenidoğanda aşağıdaki yapılardan hangisi miyelinize olarak izlenir?
 - a. Dorsal beyin sapı
 - b. Ventrolateral talamus
 - c. İnternal kapsül arka bacağı
 - d. Hepsi
4. Medulla oblongata aşağıdakilerden hangisinden gelişir?
 - a. Diensefalon
 - b. Metensefalon
 - c. Miyelensefalon
 - d. Telensefalon
5. Miyelinasyon süreci ile ilgili olarak aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?
 - a. Miyelin matürasyonunun en aktif olduğu dönem ise postnatal 8-15. aylardır.
 - b. Miyelinleşme alttan üste (kaudokranial), arkadan öne (posteroanterior) ve merkezden perifere doğrudur.
 - c. Terminal miyelinasyon bölgeleri, periventriküler lökomalazi ile karışabilir.
 - d. Frontal kutuplar, temporal kutuplardan daha sonra miyelinize olur.