

38081

T.C.
Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

ALBİNO TAVŞANLARDA KORTİKOSPİNAL NÖRONLARIN
ORGANİZASYONU

MUSTAFA AYYILDIZ

DOKTORA TEZİ

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

Samsun
Haziran - 1994

T.C.
Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

**ALBİNO TAVŞANLARDA KORTİKOSPİNAL NÖRONLARIN
ORGANİZASYONU**

MUSTAFA AYYILDIZ

DOKTORA TEZİ

Danışman : Prof. Dr. Cafer MARANGOZ

Samsun
Haziran 1994

T.C.
Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Bu çalışma jürimiz tarafından Fizyoloji Anabilim Dalı'nda DOKTORA TEZİ
olarak kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Cafer MARANGOZ



Üye : Doç. Dr. Aysel AĞAR



Üye : Yard. Doç. Dr. Niyazi TAŞÇI



ONAY

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım

05 / 07 / 1994



Prof. Dr. Cafer MARANGOZ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEŞEKKÜR

Akademik yaşama başlamamı sağlayan, bilimsel bakış açısı kazandırıp yön veren, yüksek lisans ve doktora çalışmalarımda karşılaştığım zorlukları aşmamı sağlayan değerli hocam, danışmanım, Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı ve Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü Prof. Dr. Cafer MARANGOZ'a teşekkür ederim.

Çalışmalarımda yardım ve desteklerini esirgemeyen sevgili arkadaşım Yrd.Doç.Dr. Erdal AĞAR'a, beyin kesitlerinin frozen mikrotomla alınmasında sabır ve özen gösteren Yrd. Doç. Dr. Y. Sancar BARIŞ'a, Yrd. Doç. Dr. Niyazi TAŞÇI'ya, Araş.Gör. Mehmet BOŞNAK'a, Araş. Gör. Şerif DEMİR'e ve tezin bilgisayarda yazımında büyük emek sarfeden Sevil DÜNDAR'a şükranlarımı sunarım.

Bu çalışmayı T 087 No'lu proje olarak destekleyen Ondokuz Mayıs Üniversitesi Araştırma Fonu ile doktora öğrenimim süresince karşılıksız burs veren Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırma Kurumu'na (TÜBİTAK) da teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	8
Merkez Sinir Sisteminin Anatomik Yapısı	8
I. BEYİN KORTEKSİNİN ORGANİZASYONU	9
Beyin Korteksinin Histolojik Yapısı	9
Kortekste ki Hücre Tipleri	10
a) Yıldızsı veya Granüler Hücreler	11
b) İğsi (Fusiform) Hücreler	13
c) Martinotti Hücreleri	13
d) Cajal'ın Horizontal Hücreleri.....	13
e) Piramidal Hücreler	13
Kortikal Tabakalar	13
I. Moleküler Tabaka	15
II. Dış Granüler Tabaka	15
III. Dış Piramidal Hücre Tabakası	15
IV. İç Granüler Hücre Tabakası	16
V. İç (Dev) Piramidal Hücre Tabakası	16
VI. İğsi (Fusiform) Hücre Tabakası	17
Kortikal Nöronlar ve Sinirsel Devreleri	18
Beyin Korteksinin Bölgeleri	18
1. Frontal Lob	19
2. Paryetal Lob	20
3. Oksipital Lob	20
4. Temporal Lob	20

İnsular Korteks	20
Limbik Lob	20
Piramidal Yola Lif Veren Korteks Bölgeleri	21
Primer Motor Korteks (Alan 4)	21
Primer Olmayan Motor Korteks	24
Suplementer (Tamamlayıcı) Motor Alan	24
Premotor Korteks (Alan 6)	26
Paryetal Korteks	27
Primer Duyu Korteksi	28
a) Alan 3b	28
b) Alan 1.....	29
c) Alan 2	29
d) Alan 3a	30
Sekonder Somatik Duyu Korteksi (SII)	31
Posterior Paryetal Korteks (Alan 5 ve 7)	32

II. PİRAMİDAL YOLUN VE PİRAMİDAL HÜCRELERİN

MORFOLOJİK ÖZELLİKLERİ	33
Piramidal Hücreler	33
Piramidal (Kortikospinal) Yolun Fonksiyonel Yapısı	35
Kortikospinal Yolun Organizasyonu	37
Piramidal Liflerin Kaynağı,Sayısı ve Özellikleri	38
a) Tavşanda	41
b) Sığanda	42
c) Kedide	43
d) Maymunda	44
e) İnsanda	44

Kortikospinal Liflerin Omurilikteki Seyri	45
Kortikospinal Liflerin Sonlanma Modeli	46
1. Kortikospinal Lifleri Dorsal Boynuzda Sonlanan	
Memeliler	46
2. Kortikospinal Lifleri Arabölge ve Dorsal Boynuzda	
Sonlanan Memeliler	48
3. Kortikospinal Lifleri Dorsal Boynuz, Arabölge ve	
Lateral Motonöron Hücre Grupların Dorsolateral	
Bölgelerinde Sonlanan Türler	49
4. Kortikospinal Lifleri Dorsal Boynuzda, Arabölgede ve	
Lateral Motonöron Hücre Gruplarının Ventromedyal	
ve Dorsolateral Kısımlarında Sonlanan Türler	53

III. PİRAMİDAL YOLUN VE PİRAMİDAL HÜCRELERİN

FİZYOLOJİK ÖZELLİKLERİ	55
Piramidal Hücrelerin Membran Karakteristiği	56
Deşarj Özelliği	56
Piramidal Nöronlara Ait Transmitterleri ve Sinapslar	57
Hızlı ve Yavaş Piramidal Nöronlar	58
Periferik Sinirlerin ve Subkortikal Yapıların Piramidal Nöronlar	
ile Etkileşimi	59
Rekurrent Kollaterallerin Hızlı ve Yavaş Piramidal Nöronlara	
Etkisi	60
Piramidal Sistemin Fleksör ve Ekstensör Kaslara Etkisi	62
Piramidal Sistemin Renshaw Aranöronlarına Etkisi	62
Gamamotonöronlarına ve Kas İğciklerine Piramidal Sistemin	
Etkisi	62

Antidromik Kortikal Yüzey Potansiyelleri ile Piramidal

Sistem Arasındaki İlişki	63
Piramidal Traktusun Yan Dalları	65
EKG'nin Oluşumuna Piramidal Nöronların Katkısı	66
Kortikospinal Nöronlar ile Motonöronların Bağlantısı	67
Piramidal Sistemin İstemli Hareketlere Etkisi	69
Kortikal Ekstrapiramidal Yollar	70
Piramidal (veya) Kortikospinal) Lezyonların Etkisi	71

MATERYAL VE METOD

Deney Hayvanlarının Operasyonu, HRP Enjeksiyonu ve kesitlerin

alınması	74
-----------------------	-----------

Histokimyasal İşlemler	77
-------------------------------------	-----------

1. Kesitlerin Distile Su ile Yıkanması	77
---	-----------

2. Oda sıcaklığında 20 Dk Süreyle Reaksiyon Öncesi Islatma	77
---	-----------

3. Oda Sıcaklığında 20 Dk Süreyle Enzimatik Reaksiyon	77
--	-----------

4. 0-4°C'de 20 Dk Süreyle Stabilizasyon	79
--	-----------

5. Oda Sıcaklığında Durulama	79
---	-----------

6. Monte	79
-----------------------	-----------

7. Zıt Boyama, Dehidratasyon, Beyazlatma, ve Lamelle

Kapama	79
---------------------	-----------

Kullanılan Solusyonların Hazırlanması	80
--	-----------

1. % 50'lik HRP Solusyonu	80
--	-----------

2. Asetat Tamponu (pH 3.3)	80
---	-----------

3. A Çözeltisi	80
-----------------------------	-----------

4. B Çözeltisi	80
-----------------------------	-----------

5. İnkübasyon (A+B) Çözeltisi	81
6. Hidrojen Peroksit Çözeltisi	81
7. Nötr Kırmızısı Çözeltisi	81
8. Reaksiyon Sonrası Depo ve Durulama Solusyonu	81
Fosfat Tamponunun Hazırlanması	81
Fosfat Tamponu Hazırlanmasında Stok Solusyonlar	81
Kesit Haritalarının Hazırlanması ve Morfometrik İşlemler	84
BULGULAR	86
HRP'nin Omuriliğe Enjeksiyonu	86
Kortikospinal Nöronların İşaretlenmesi	87
Kortikospinal Nöronların Laminar Organizasyonu	87
Kortikospinal Nöronların Dağılımı	89
Kortikospinal Nöronların Sayısı	94
Hücre Yoğunluğu	96
Hücre Çapları	99
Bregma Noktası Referans Alındığında Hücre Çapı ve Dağılımı	117
TARTIŞMA	121
Metod	121
Laminar Organizasyon	122
Korteksin Farklı Bölgelerinin Kortikospinal Yola Katkısı	123
Kortikospinal Nöronların Yoğunluğu	125
Hücre Büyüklüğü	128
Bregmanın Rostral ve Kaudalindeki Kortikospinal Nöronlar	132

TÜRKÇE ÖZET	134
İNGİLİZCE ÖZET	137
KAYNAKLAR	140
ÖZGEÇMİŞ	171
EK - 1	172
EK - 2	174
EK - 3	199



GİRİŞ

" Piramidal veya kortikospinal " terimi ilk defa 1851 yılında medulla piramitlerinden geçen sinir liflerinin bulunduğu yeri isimlendirmek amacıyla " Pyramidenstrang" olarak Türck tarafından kullanıldı. Aynı adı bugünkü anlamına yakın biçimde tekrarlayan Flechsig (1876)'den beri, piramidal sistemin anatomik ve fizyolojik yapısını açıklamak için çok sayıda çalışma yapıldı (Hursh, 1939; Bishop ve ark. 1953; Dunkerley ve Duncan, 1969; Brown 1971; Biber ve ark. 1978; Groos ve ark. 1978; Tan ve ark. 1979; Wise ve ark. 1979; Biedenbach ve Devito, 1980; Murray ve Coulter,1981; Terashima ve ark. 1983; Leenen ve ark. 1985; Harding ve Towe,1985; Rapisarda ve ark, 1985; Gould, 1986; Biedenbach ve ark. 1986; Miller, 1987; Ralston ve ark. 1987; Nudo ve Masterton, 1990). Anatomik çalışmalar daha çok sistemi oluşturan hücrelerin yerleri, şekilleri, uzantıları ve bu uzantıların sonlanma yerleri ile ilgilidir. Fizyolojik çalışmalar ise yapı ve fonksiyon arasındaki ilişki ile sistemdeki hücrelerin elektrofizyolojik özelliklerini açıklamaya yöneliktir.

Piramidal yolu oluşturan aksonların hücre gövdeleri beyin korteksinde bulunmaktadır. Medulla oblongataya ulaşan aksonlar burada iki taraflı ve yüzeyden seyrederek medulla piramitlerini meydana getirir ve omuriliğe girmeden hemen önce çaprazlaşırlar (Ghez, 1991).

Szentagothai-Schiemert (1941) insanda piramidal liflerin iki gruba ayrıldığını, birinci gruptaki liflerin ortalama 1 μm , ikinci gruptakilerin ortalama 7 μm çapında olduğunu gösterdi. Halbuki Keyserlingk ve Schramm (1984) ergin insan medulla piramidindeki lifleri çaplarına göre 4 μm 'den az, 4-10 μm ve 10 μm 'den büyük olmak üzere üç gruba ayırdı. Hücre büyüklüğü ile akson çapı arasında doğru orantılı bir ilişkinin olduğu Cajal (1909) tarafından gösterildi. Gasser ve Grundfest (1939)'e göre bir sinir hücresinde akson çapı ile ileti hızı

arasında pozitif bir ilişki varken, Hursh (1939)'a göre ileti hızı lif çapının "6" ile çarpılması sonucu tespit edilmektedir.

Fizyolojik yöntemler kullanılarak kedi piramidal yolunda bulunan lifler, ileti hızlarına göre iki gruba ayrıldı (Woolsey ve Chang, 1947; Bishop ve ark. 1953; Landau 1956). Aynı ayırım hücre içi ve hücre dışı kayıtlarda mikroelettrotların kullanılmasından sonra da devam etti (Towe ve ark. 1963; Takahashi, 1965; Calvin ve Sypert, 1976). Diğer taraftan Tan ve ark. (1979) antidromik ekstrasellüler aksiyon potansiyelleri kaydederek kedide piramidal yol hücrelerini hızlı, orta derecede yavaş ve çok yavaş olmak üzere üç gruba ayırdılar. Bunun yanında, bazı deney hayvanlarında histolojik çalışmalar yapılarak piramidal hücrelerin küçük, orta ve büyük olmak üzere üç tipte görüldüğü belirtildi (Lassek, 1954; Colonnier, 1966; Coulter ve ark. 1976; Rapisarda ve ark. 1985; Sakai, 1990).

Medulla piramitlerinden geçen aksonların omurilikteki arka boynuz nöronlarında, ara nöronlarda ve ön boynuzdaki motonöronlarda sonlandıkları gösterilmiştir (Szentagothai-Sichemert, 1941; Kuypers, 1960; Chambers ve Liu, 1967; Armand, 1982; Gemma ve ark. 1987). İleti hızları yüksek olan lifler distal kasları kontrol eden motonöronlarda sonlanmakta ve hareketin fazik özelliğinden sorumlu olmaktadır. İleti hızları düşük olan lifler ise proksimal kaslarla ilgili motonöronları etkileyerek hareketin tonik özelliğini oluşturmaktadır (Brookhart, 1950).

Piramidal yolun fonksiyonu tam olarak bilinmiyor ise de, birçok türde kol ve bacakların ince motor kontrolünde önemli bir rol oynadığı kabul edilmektedir (Kalil, 1984). Diğer taraftan, memelilerde omuriliğe inen kortikospinal (piramidal) lif sayısı ile el ve ayak parmaklarını hünérli bir şekilde kullanabilme yeteneği arasında pozitif doğrusal bir ilişkinin olduğu sanılmaktadır (Heffner ve Masterton, 1975; Phillips ve Porter, 1977).

Medulla oblongata seviyesinde kortikospinal liflerin sayı ve morfometrik özellikleri birçok araştırmacı tarafından defalarca çalışılmıştır (Lassek ve

Rasmussen, 1940; Verhaart, 1963; Dunkerley ve Duncan, 1969; Franson ve Hildebrand, 1975; Harding ve Towe, 1985; Biedenbach ve DeVito, 1986; Ayyıldız ve ark. 1991). Işık mikroskopuyla yapılan çalışmalara göre, medulla oblongatanın orta seviyesinde her piramitte bulunan lif sayısı ilkel memelilerden insana doğru geldikçe artmaktadır. Ayrıca bir piramitteki toplam lif sayısının beyin ve vücut ağırlığı ile doğru orantılı bir şekilde arttığı gösterilmiştir (Towe, 1973). Yine kortikospinal yolu omuriliğin alt seviyelerine uzanan memeliler, omuriliğin boyun veya toraks seviyesine kadar uzanan memelilerden daha çok sayıda akson ihtiva eder (Towe, 1973).

Işık mikroskopuyla elde edilen sonuçlara göre sıçanda medulla piramitleri seviyesinde bir piramitte Lassek ve Rasmussen (1940) 73000, Dunkerley ve Duncan (1969) 111600 lif tespit ettiler. Leenen ve ark. (1982) elektron mikroskopu kullanarak bir piramitte 91000 miyelinli, 133000 miyelinsiz lif olduğunu gösterdiler. Yine elektron mikroskopu kullanan Harding ve Towe (1985) ise 200000 miyelinli, 100000 miyelinsiz lif bulunduğunu belirtti. Bu son çalışmaya göre, en ince lifin çapı 0.2 μm iken en kalın lifin çapı da 5 μm idi.

Haggqvist metoduyla kedide bir piramitteki lif sayısı 80000 (Crevel ve Verhaart, 1963) olarak tespit edilmiş iken elektron mikroskopu çalışmalarıyla bunun 415000 (Biedenbach ve ark.1986) olduğu ve akson çapının da 0,25 - 23 μm arasında değiştiği bulunmuştur.

Bir medulla piramidindeki lif sayısı Makak maymununda 400000 (DeMyer ve Russel, 1958), insanda 1000000 (Lassek ve Rasmussen, 1939) kadardır.

Tavşanda ışık mikroskopu ile Lassek ve Rasmussen (1940), 101700, Franson ve Hildebrand (1975) 90000, Ayyıldız ve ark. (1991) 101800 lif tespit ettiler. Bu sayı elektron mikroskopunun kullanıldığı bir çalışmada 145000'e çıkmıştır (Marangoz ve ark. 1991).

Çeşitli deney hayvanlarında medulla piramidinden geçen lif sayısı tespit edildikten sonra, bu liflerin kaynağı olan hücrelerin beyin korteksinde nasıl bir

dağılım gösterdikleri ve morfolojik özellikleri çok sayıda araştırmacının ilgisini çekmiştir.

Anterograd dejenerasyon veya retrograd hücre dejenerasyonu metodları kullanılarak, deney hayvanlarında kortikospinal yolun kortikal orijinini tespit çalışmaları yapılmıştır (Lassek, 1952; Kuypers , 1958,1960; Russell ve DeMyer, 1961; Crevel ve Verhaart, 1963; Chammmbers ve Liu, 1967; Kuypers ve Brinkman, 1970). Birçok araştırmacı kortikospinal yola katkıda bulunan beyin korteksinin alan 6, 4 ve paryetal korteks olduğu konusunda fikirbirliğine varmıştır. Hatta maymunda kortikospinal yolu oluşturan aksonların % 31'inin alan 4'ten, %29'unun alan 6'dan ve geriye kalan % 40'ının da postsantral somatik duyu korteksinden kaynaklandığı açıklanmıştır (Russell ve DeMeyer, 1961). Antidromik elektriksel stimülasyon tekniği ile yapılan nörofizyolojik çalışmalarda (Lance ve Manning, 1954; Woolsey, 1958; Jabbur ve Towe, 1961; Towe ve ark. 1963; Takahashi, 1965; Macpherson ve ark. 1982; Chen ve Towe, 1984; Gould, 1986) elde edilen sonuçlar anatomik araştırmalardakine benzemektedir. Horseradish peroksidaz enziminin nöroanatomide iz sürmek amacıyla kullanılmasından önce diğer metotlarla yapılan anatomik ve hatta elektrofizyolojik çalışmalar sonucunda kortikospinal nöronların dağılımı, lokalizasyonu ve sayısı hakkında tam ve yeterli bir bilgi elde edilememiştir (Toyoshima ve Sakai, 1982).

1970'li yıllarda lif sistemlerine ait kaynağın tespit edilmesinde kullanılmak üzere horseradish peroksidaz (HRP) enzimi ile retrograd işaretleme tekniği kullanıldı. (Kristenson ve Olsson, 1971; LaVail ve LaVail, 1974; Mesulam, 1978). Bu metotla medulla oblongata veya omurilikteki akson uçlarına HRP verilerek kortikospinal yolu oluşturan hücrelerin beyin korteksindeki dağılımını, morfolojisini ve kortikospinal yola olan katkısını incelemek mümkün olmuştur (Coulter ve ark. 1976; Jones ve Wise, 1977; Groos ve ark. 1978; Biedenbach ve DeVito, 1980; Biber ve ark. 1978; Wise ve ark. 1979; Murray ve Coulter, 1981; Rapisarda ve ark. 1985; Miller, 1987; Joosten ve Gribnau, 1988; Sakai, 1990; Nudo ve Masterton, 1990).

Yukarıda sıralanan ve HRP metoduyla yapılan çalışmalarda kortikospinal yolu oluşturan nöronların, laminar, kolumnar ve somatotopik bir organizasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Kortikospinal nöronların motor korteks (alan 4), primer somatik duyu korteksi (alan 3a,3b,1 ve 2), alan 5, sekonder somatik duyu korteksi, suplementer motor korteks, alan 6 ve posterior parietal kortekste lokalize olduğu anlaşılmıştır. Bazı araştırmacılara göre, bu nöronlar korteksin V. tabakasında bulunmakta ve ayrıca demetler şeklinde bir organizasyon göstermektedir (Biber ve ark. 1978; Murray ve Coulter, 1981; Toyoshima ve Sakai, 1982).

Toyoshima ve Sakai (1982) özellikle kortikospinal nöronların kortikospinal yola olan katkılarını kantitatif olarak araştırdılar. Bu araştırmacılar maymunda (*Macaca fascicularis*) birinci servikal seviyede omuriliğin sol tarafına HRP verdiler. Kontralateral hemisferde 74710, ipsilateral hemisferde ise 3130 kortikospinal nöron buldular. Başka bir çalışmada, maymundaki (*Macaca fascicularis*) kortikospinal nöronların hücre çaplarının 12-62 µm arasında değiştiği bildirilmiştir (Murray ve Coulter, 1981).

Laminar ve somatotopik organizasyon kedide de tespit edilmiştir (Groos ve ark. 1978). Bu çalışmaya göre, omuriliğin servikal genişliğine HRP enjeksiyonu yapıldığında işaretlenen hücrelerin % 50'si motor kortekste, % 50'si duyu korteksindeydi. Omuriliğin lumbal genişliğine HRP enjeksiyonu yapıldığında bu oran motor kortekste % 67, duyu korteksinde ise % 33 şeklinde değişiyordu. HRP alan hücrelerin çapı 20 - 76 µm arasında bulundu (Groos ve ark. 1978).

1980 yılında (Biedenbach ve DeVito) kedide bütün kortikospinal nöronların orijinini tespit etmek için medulla oblongata seviyesinde, piramidal yolu tamamen keserek akson uçlarına HRP verdiler. İşaretlenen hücrelerin % 64'ü motor kortekste (alan 4 + 6), % 36'sı da duyu korteksinde tespit edildi. Yine bu

çalışmada işaretlenen nöronların % 30-40'ı yüzeyde yer alan korteks bölgelerinde, geriye kalan kısmı ise korteksin derin sulkusları kuşatan bölgelerindeydi.

Wise ve ark. (1979) sıçanda kortikospinal nöronların sadece duyu ve motor korteksin V. tabakasında somatotopik olarak bulunduklarını ileri sürdüler. Daha sonra, Miller (1987) bu nöronların oksipital ve singular kortekste de bulunduğunu tespit etti. Bu araştırmacı oksipital ve singular kortekste kortikospinal nöronların visiomotor ve viseromotor kontrol ile ilgili olabileceğini ileri sürdü. Ayrıca, HRP ile işaretlenen hücrelerin en yoğun olarak motor (alan 4 ve 6/8) ve somatik duyu (alan 3'ün medyal ve alan 2'nin kaudal) kortekslerinde bulunduğunu tespit etti.

Rapisarda ve ark. (1985), kobayda kortikospinal nöronların orijin ve topoğrafik organizasyonunu incelemek amacıyla omuriliğin servikal ve lumbal genişliklerine HRP verdiler. Granüler ve agranüler korteksin V. tabakasında işaretlenen kortikospinal nöronların tek tek, 3-5'li ya da daha çok hücreden ibaret gruplar halinde organize olduklarını gözlediler. Kobayda HRP ile işaretlenen en büyük hücrelerin granüler ve agranüler korteksin medyal kısmında bulunduğu ve nöron çaplarının 13 - 49 µm arasında değiştiği tespit edildi (Rapisarda ve ark. 1985).

Diğer taraftan, rakunda yapılan bir çalışmada (Sakai, 1990) beyin korteksinin V. tabakasında bulunan ve demetler şeklinde organize olan piramidal hücrelerin 20 - 56 µm arasında bir çapa sahip oldukları bulundu.

Bir mutant fare türünde HRP metodu kullanılarak, beyin korteksinde bulunan kortikospinal nöronlar, dendritik yapılarına göre tipik ve atipik diye iki sınıfa ayrıldı. Atipik olanların da 6 alt gruptan meydana geldiği tespit edildi (Terashima ve ark. 1983).

Tavşanda vücut kısımlarının motor ve duyu kortekslerinde nasıl temsil edildiği elektrofizyolojik metodlarla araştırılırken kortikospinal nöronlardan kayıt alınmıştır (Woolsey, 1958; Chen ve Towe, 1984; Gould, 1986).

22 memeli türünde kortikospinal nöronların beyin korteksindeki dağılımları HRP metoduyla araştırılmış, türlerin çoğunda hücre yoğunluğuna göre A ve B diye adlandırılan iki farklı bölgenin olduğu ileri sürülmüştür (Nudo ve Masterton, 1990). Aynı çalışmaya göre, primatlarda bu iki bölgeye ilave olarak bir C bölgesi; rodent ve lagomorphlarda ise A ve B bölgesine ilave olarak bir C' bölgesi bulunmaktadır.

Yukarıda özetlenen bulgulardan anlaşıldığı gibi, şimdiye kadar sıçan, kedi, kobay, maymun gibi hayvanlarda kortikospinal nöronların beyin korteksindeki dağılımı, akson ve dendritlerinin dallanma ve sonlanma şekli ile diğer morfolojik ve elektrofizyolojik özellikleri çeşitli metodlar kullanılarak araştırılmıştır. Ancak, deneysel çalışmalarda yaygın olarak kullanılan tavşanda piramidal nöronların beyin korteksindeki dağılımı ile morfolojik ve morfometrik özellikleri hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır.

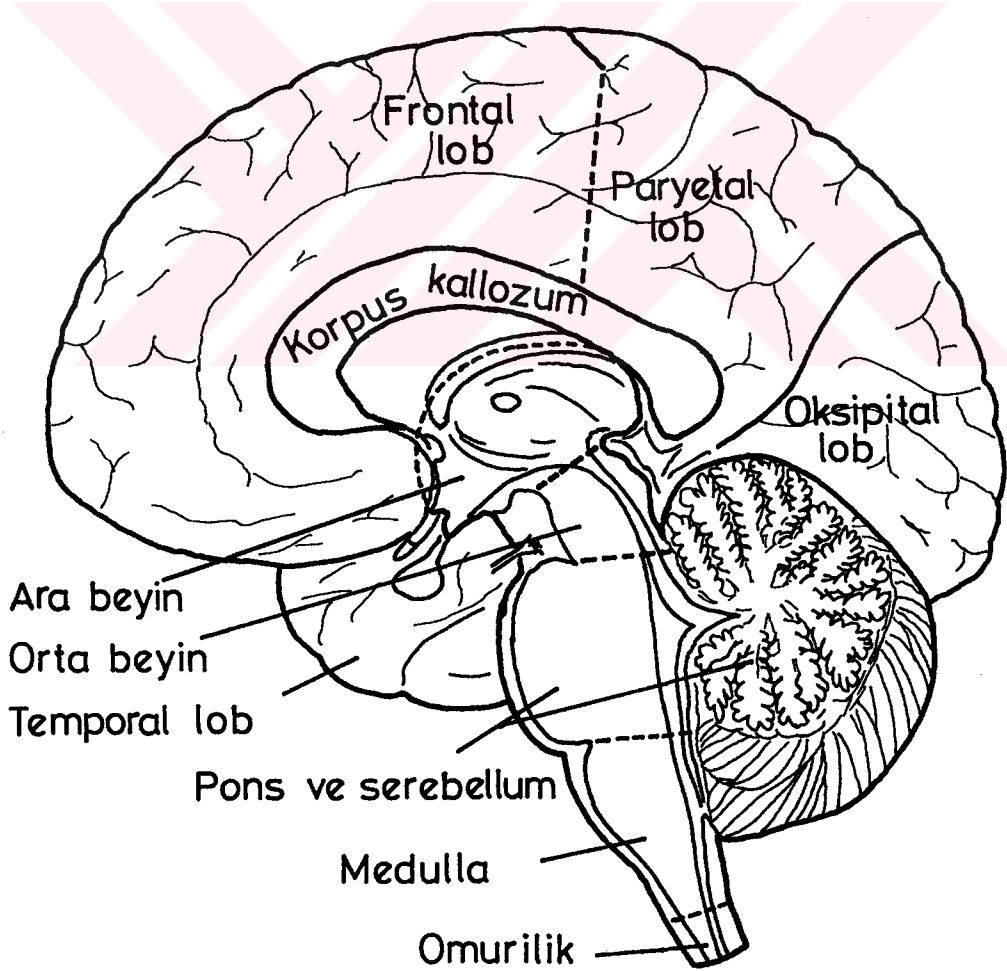
İşte sunulan çalışmanın amacı, retrograd HRP metodunu kullanarak tavşanda servikal omuriliğe akson veren kortikospinal nöronların beyin korteksindeki orijinini, dağılımını, sayısını ve morfometrik özelliklerini kantitatif olarak araştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

Merkez Sinir Sisteminin Anatomik Yapısı

Bilateral simetri gösteren merkez sinir sistemi (MSS) altı anatomik bölgeye ayrılmaktadır (Kelly ve Dodd, 1991) (Şekil 1).

1. Omurilik
2. Medulla
3. Pons ve Serebellum
4. Orta beyin
5. Ara beyin
6. Beyin yarıküreleri (beyin korteksi, ak madde, bazal ganglionlar, hipokampus ve amigdala)



Şekil 1. Merkez sinir sisteminin anatomik bölgeleri

I.BEYİN KORTEKSİNİN ORGANİZASYONU

Beyin Korteksinin Histolojik Yapısı

Duyu informasyonlarını alıp analiz eden, hareketlerin yapılmasını planlayıp yöneten ve homeostatik dengenin korunması için gerekli olayları düzenleyen en önemli merkez beyin korteksidir (neokorteks). İnsanda; hafıza, düşünme, tahmin etme, planlama ve karar verme fonksiyonlarının sinirsel temeli beyin korteksindedir. Altı tabakadan oluşan neokorteks omurgalıların kurbağalar, sürüngenler gibi aşağı formlarında hatta kuşlarda bile gelişmemiştir (Shepherd, 1974). Neokorteks memeliler için spesifik bir yapıdır. Neokorteksin gelişmesi primatlarda iyice ilerlemiş ve insanda en üst düzeye ulaşmıştır. İnsanda beyin korteksinin alanı $2000-2200 \text{ cm}^2$ (Marangoz, 1978; Schmidt, 1989). Hacmi ise ortalama 600 cm^3 tür (Schmidt, 1989; Zilles, 1990). (Tablo 1).

Tablo 1. Ergin İnsanda Beyin Korteksinin Hacmi

	Korteks Hacmi (cm^3)	
	Erkek (N=53)	Dişi (N=56)
Sağ Korteks	298.7 ± 4.2	267.2 ± 3.3
Sol Korteks	294.9 ± 4.1	263.8 ± 3.2
Sağ / Sol	3.8 ± 1.5	3.4 ± 1.7

Zilles 1990'dan

Neokorteksin kapsamında ortalama 2.6×10^9 - 16×10^9 hücre bulunur (Barr ve Kiernan, 1988; Zilles, 1990; Schmidt, 1989). Bu sayıya miktarları saptanmamış olan glia hücreleri dahil değildir. Sinir hücreleri, 0.001 mm^3

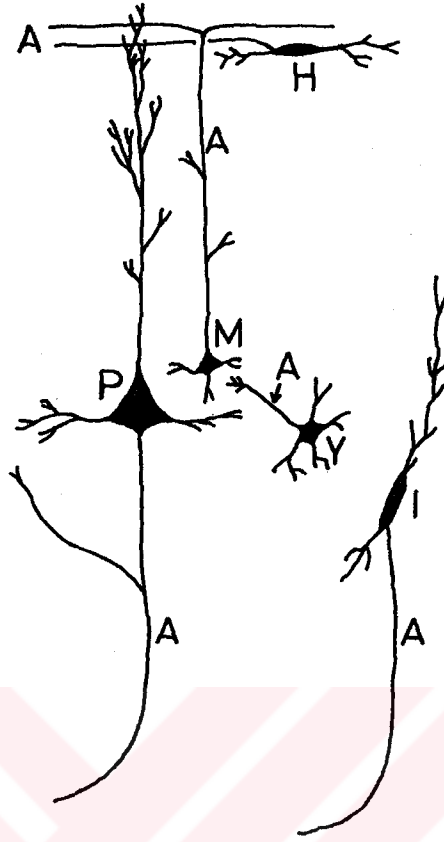
hacimde yoğun paketlenmiş bir şekilde kortikal alanlara dağılmıştır. Aynı korteks bölgelerindeki glia hücresi nöron sayısından 2-10 kat daha fazladır (Zilles, 1990). Beyin korteksinde yüzey ve hacmin belirtilen ölçülere ulaşmasını kıvrımlar sağlamaktadır. İnsan beyin korteksindeki kıvrımlar tüm beyin yüzeyinin üçte ikisini oluşturmaktadır.

Korteksin her noktası diğer bir kortikal kısımdan veya subkortikal yapılardan lifler alır ve onlara lifler verir. Korteksteki nöronların aksonları ak maddeye geçerek aynı hemisferin değişik kısımlarına veya omurilik gibi çok daha uzakta bulunan korteks altı yapılara kadar uzayabilirler. Kortekste bulunan bazı nöronlar korteksin dışına akson göndermezler. Yani kortekste ki nöronlar anatomik ve histolojik yönden farklılıklar gösterirler. Yapı ve şekil ayrılığına rağmen dağılımlarında düzenlilik görülür. Bundan dolayı korteks pia yüzeyinden alta doğru farklı tabakalara ayrılır. Bu tabakaları insan fetüsünde yedinci aydan itibaren ayırdetmek mümkündür (Bar ve Kiernan, 1988; Schmidt, 1989; Zilles, 1990).

Kortekste ki Hücre Tipleri

Beyin korteksinde, hücre gövdesinin yapı ve şekline, dendritlerinin uzunluk ve dağılımları ile aksonlarının dallanma ve sonlanmalarına göre birçok hücre çeşidi bulunmaktadır (Colonnier, 1966; Barr ve Kiernan, 1988). (Şekil 2).

- a) Yıldızsı veya Granüler Hücreler
- b) İğsi (Fusiform) Hücreler
- c) Martinotti Hücreleri
- d) Cajal'ın Horizontal Hücreleri
- e) Piramidal Hücreler

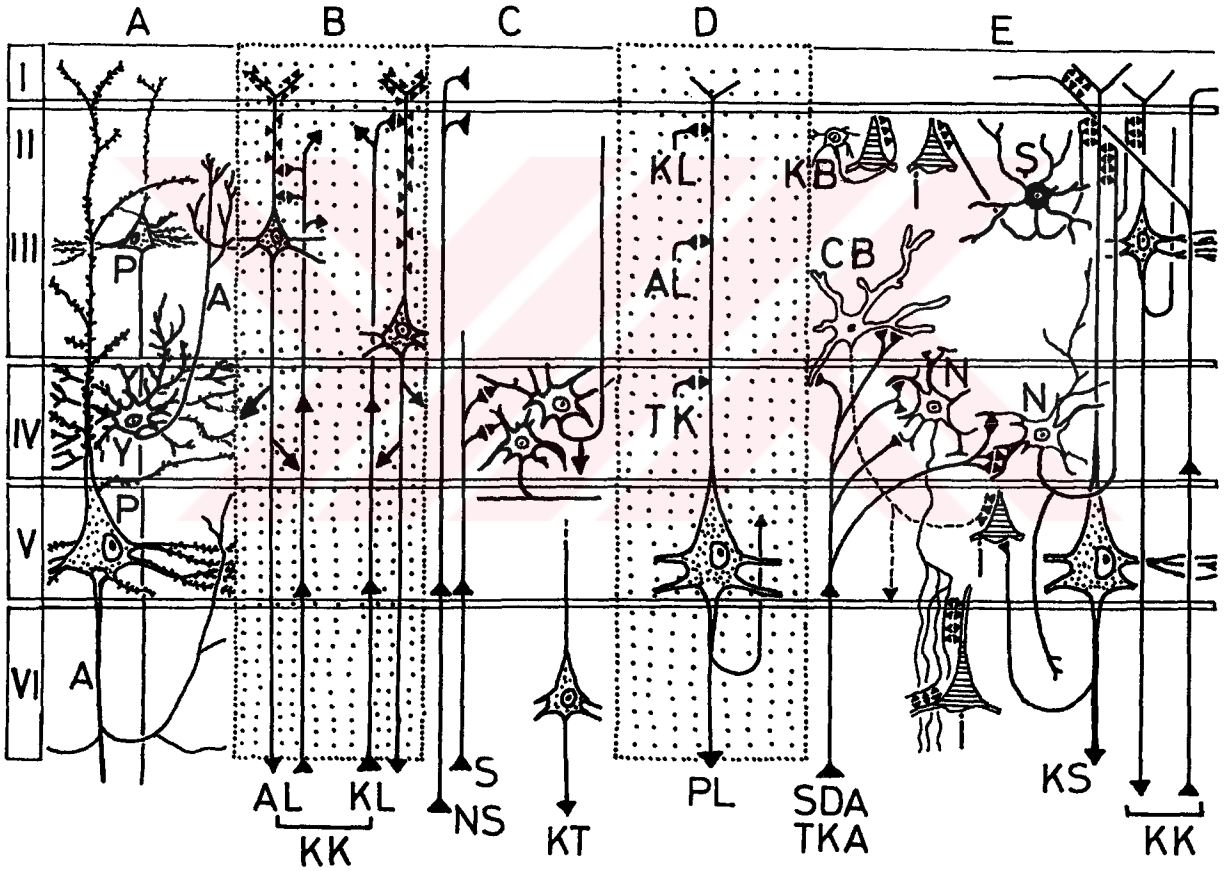


Şekil 2. Beyin korteksinde bulunan nöron tipleri (Barr ve Kiernan, 1988'den). A.Akson, H. Horizontal hücre, I. İğsi (fusiform) hücre, M. Martinotti hücresi, P. Piramidal hücre.

a) Yıldızsı veya Granüler Hücreler

Hücre gövdesi küçüktür. Hücrenin her tarafından çıkan dendritler (multipolar) hücreyi terkeder etmez dallanırlar. Dendritlerinin kalınlığı 3-5µm kadardır. Dendritlerden ayrılan dallar 200-400 µm'lik bir alanda yayılırlar. Hücrenin aksonu çoğunlukla büyük bir dendritten çıkarak uzar. Komşu hücrelerin gövdelerinde, dendritlerinde veya yüzeysel tabakalarda sonlanırlar. Çok az bir kısmı da korteksin dışına çıkar.

Yıldız hücrelerinin bazıları eksitator, bazıları da inhibitör özellik gösterir (Şekil 3). Eksitator yıldız hücrelerinin aksonları genellikle, piramidal hücrelerin apikal dendritlerine paralel (aynı zamanda aralarında birçok sinaps vardır), korteks yüzeyine ise dik olarak yükselir. İnhibitör yıldız hücrelerinin aksonları ise korteks yüzeyine paralel olarak horizontal düzlemde seyrederek. Eksitator yıldız hücrelerinin bir kısmının transmitter olarak nöropeptidleri (kolesistokinin, vazoaktif intestinal polipeptid); inhibitör olanlarının da gama-aminobutirik asidi (GABA) kullandıkları gösterilmiştir.



Şekil 3. Kortikal nöronlar ile bu nöronların aferent ve eferent bağlantıları (Schmidt, 1989'dan).
A. Akson, AL. Asosiyasyon lifleri, CB. Kolumnar sepet hücresi, I. İğsi hücre, KB. Küçük sepet hücresi, KK. Kortikokortikal bağlantılar, KL. Komisural lifler, KS. Kortikospinal eferentler, KT. Kortikotalamik bağlantılar, N. Nöroglioform hücreler, NS. Non-spesifik talamokortikal bağlantılar, P. Piramidal hücre, PL. Beyin sapı veya omuriliğe giden projeksiyon lifleri, S. Spesifik talamokortikal bağlantılar, SDA. Spesifik duyu aferentleri, Ş. Şamdan şeklindeki hücre, TK. Talamokortikal lifler, TKA. Talamokortikal aferentler, Y. Yıldız (Stellate) hücre.

b) İğsi (Fusiform) Hücreler

İğ şeklinde olan hücrelerdir. İğın iki ucundan çıkan dendritler dallanırlar. Aksonların bir kısmı yüzeysel tabakalarda sonlanır. Büyük çoğunluğu ise rekurrent kollateraller oluşturduktan sonra korteksi terkederler.

c) Martinotti Hücreleri

Bu hücrelerin en önemli ayırdedici özelliğı aksonlarının direk olarak korteksin yüzeyine doğru yönelmesidir.

d) Cajal'ın Horizontal Hücreleri

Korteksin en yüzeysel tabakasına yerleşmiştir. Aksonları korteks yüzeyine paralel seyretmektedir.

e) Piramidal Hücreler

Bu hücreler "Piramidal yolun ve piramidal hücrelerin morfolojik özellikleri" bölümünde geniş olarak açıklanacaktır.

Kortikal Tabakalar

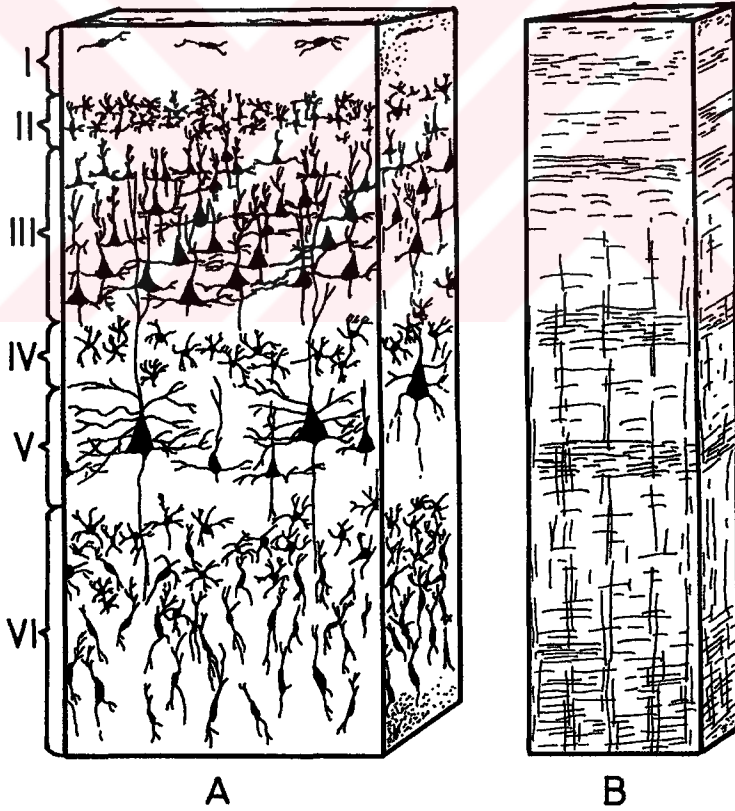
Beyin korteksi altı tabakalı bir yapıya sahiptir. Bunların bazısı alt tabakalara da bölünmektedir. Kalınlığı beynin farklı bölgelerinde 1.3 mm'den 4.5 mm'ye kadar değişiklik göstermektedir (Barr ve Kiernan, 1988; Schmiddt, 1989). İnsanda korteksin değişik sitoarkitektonik alanlarındaki kalınlık farkı Tablo 2 'de görölmektedir (Zilles, 1990).

Korteksi oluşturan altı tabaka intrauterin hayatın yaklaşık yedinci ayından itibaren ayırtedilebilirler ve piamaterden alta doğru şu şekilde sıralanırlar. (Şekil 4 ve Şekil 25) (Barr ve Kiernan, 1988).

Tablo 2. İnsan beyin korteksinin farklı alanlarındaki tabaka kalınlıkları (µm)

Tabakalar	Alan 4	Alan 3	Alan 41/42	Alan 17	Alan 18
I	200	220	260	246	272
II	a	280	280	89	92
III	1400	420	740	471	851
IV	-	280	450	653	148
V	900	220	530	218	279
VI	1250	400	640	278	395
I-VI	3750	1820	2900	1955	2037

a: III. tabaka ile arasındaki sınır belirlenememiştir.



Şekil 4. Beyin korteksinin tabakaları. A. Golgi metodu, B. Weigert metodu. I. Moleküler tabaka, II. Dış granüler tabaka, III. Dış piramidal hücre tabakası, IV. İç granüler hücre tabakası, V. İç dev piramidal hücre tabakası, VI. İğsi (fusiform) hücre tabakası.

I. Moleküler Tabaka

Pia materin hemen altından başlar. Kalınlığı ortalama 250 µm'dir. Hücreleri küçük ve hücre yoğunluğu diğer tabakalarından azdır. II, III ve IV. tabakalarda bulunan piramidal hücrelerin dikey dendritlerinin son uçları ve bir kısım akson uçları (örneğin Martinotti hücresi) bu tabakada sonlanır. Seyrek olan Cajal'ın horizontal hücreleri ve dağınık yıldız hücreleri bu akson ve dendritler arasında bulunmaktadır. Moleküler tabaka esas itibariyle korteksin sinaptik bir alanıdır (Marangoz, 1978; Barr ve Kiernan, 1988; Schmidt, 1989).

II. Dış Granüler Tabaka

Moleküler tabakaya oranla bu tabakadaki hücreler daha büyük ve hücre yoğunluğu daha fazladır. Hücrelerin şekli piramide benzediği için bu tabakaya küçük piramidal hücre tabakası da denir. Bu tabakada yıldız hücreleri de bulunmaktadır (Barr ve Kiernan, 1988). Bu kısımdan çıkan dikey dendritler moleküler tabakada sonlanırlar. Akson hücrenin tabanından çıkar ve genellikle V ile VI. tabakalarda sonlanır. Ancak az da olsa bazı aksonlar korteksten ak maddeye geçebilir. IV. tabakada bulunan granüler hücrelerin ve bazı piramidal hücrelerin aksonları ile rekurrent kollateraller ve asosiyasyon lifleri bu tabakada sonlanırlar.

III. Dış Piramidal Hücre Tabakası

Dış granüler tabakanın bir devamı gibidir. Bu yüzden ayırtedilmesi güçtür. En önemli ayırıcı faktör, bu tabakadaki piramidal hücrelerin daha büyük olmasıdır. Hücrelerin tepesi korteksin yüzeyine doğrudur. Dikey (apikal) dendritler I. tabakanın sinaptik alanlarına doğru giderler. Yatay dendritler ise aynı tabakada uzanırlar. Bu tabakanın alt kısmındaki hücreler talamustan gelen spesifik aferentleri alırlar. Alt tabakalardan gelen bazı aksonlar bu tabakada sinaps yaparlar. III. tabakadan ayrılan eferentlerin bir kısmı V. ve VI.

tabakalarda sonlanırken diğ er bir kısmı subkortikal yapılara veya diğ er kortikal bölgelere kadar uzanırlar.

IV. İ  Granüler Hücre Tabakası

Bu tabakada küçük, yoğ n paketlenmiş multipolar hücreler bulunur. Bunlara " *Granüler hücreler*" denir. Bu hücrelerin aksonları kısadır ve  oğ nlukla kortekste sonlanır. Yukarıya doğ ru uzanan aksonlar II. ve I. tabakada sonlanırken aşağıya doğ ru gidenler de V. ve VI. tabakalarda sonlanırlar. Dendritleri ise aynı tabakada dallanırlar. Spesifik talamo-kortikal aferentlerden bir oğ  granüler hücrelerin dendritlerinde sinaptik bağlantı yaparlar. Bu tabakada bulunan diğ er bir hücre tipi yıldızsı (stellate,basket=sepet) hücredir. Bunların dendritleri aynı tabakada dallanırlar. Aksonları ise III. tabakaya çıkar (şekil 3). Yıldız hücrelerinin kısa aksonları V. ve VI. tabakalardaki hücrelerden gelen ve IV. tabaka içinden geçen dendritlerle sinaps yapar (Barr ve Kiernan, 1988; Schmidt, 1989). Korteksteki ana aferent tabaka IV. tabakadır (Ruch ve Patton, 1965). Granüler hücre tabakası korteksin bazı bölgelerinde iyi gelişmemiştir. Bundan dolayı bu bölgeye agranüler korteks adı verilmiştir (Schmidt, 1989).

V. İ  (Dev) Piramidal Hücre Tabakası

Bu tabakadaki piramidal hücrelerin hepsi b   k değildir. Fakat en b   k piramidal hücreler (Betz'in dev piramidal hücreleri de dahil) bu tabakada bulunduğu için "*dev piramidal hücre tabakası*" adını almıştır. B   k piramidal hücrelerin dikey dendritleri I. tabakaya kadar uzayarak orada geniş bir dallanma gösterirler. Hücrenin tabanından çıkan eferent akson ya korteks altı merkezle er uzanır (projeksiyon) ya da aynı veya diğ er yarıküredeki korteks merkezlerine gider (asosiyasyon ve komisural uzantılar). Omuriliğe inen liflerin b   k  oğ nluğu V. tabakadan orijinlenir (Coulter ve ark. 1976; Murray ve Coulter, 1981; Rapisarda ve ark. 1985; Miller, 1987; Nudo ve Masterton, 1990) ve

bunların tümü medulla piramitlerinden geçerler. Bu aksonların oluşturduğu rekurrent kollateraller geriye doğru dönerek III., II. ve I. tabakalarda sonlanırlar. V. ve VI. tabakalar korteksin ana eferent tabakalarıdır. Piramidal yolu oluşturan aksonların hücreleri daha çok bu iki tabakada bulunur (Asanuma, 1973). Bu tabakada yıldız ve Martinotti hücreleri de yer almaktadır (Barr ve Kiernan, 1988).

VI. İğsi (Fusiform) Hücre Tabakası

Hücreleri iğ şeklidir. Dendritler hücrenin bir veya iki ucundan çıkar, hücreyi terkettikten sonra dallanırlar. Bazen, içlerinden birisi hiç dallanmadan I. tabakaya kadar uzanır. Diğerleri genellikle V. tabakaya geçmez. Akson çoğunlukla korteksi terkeder ve korteksten ayrılmadan önce rekurrent kollateraller verir. Bu tabakanın içinde kalan VI b kısmı ak madde ile kaynaşmıştır (Marangoz, 1978; Schmidt, 1989).

V. ve VI. tabakaların filogenetik olarak yüzeyel tabakalardan daha eski oldukları düşünülmektedir. V. ve VI. tabakalara *intragranüler* , I-IV. tabakalara *supragranüler* tabakalar da denir. V. ve VI. tabakalar ontojenik olarak da eskidirler. Bunlar telensefalonun nöral tübünün germinal epitelinden göçeden birinci kortikal nöroblastlardan oluşmuşlardır. II., III. ve VI. tabakaları oluşturmaya yönelik nöroblastlar intragranüler tabakaların içinden geçmişlerdir (Barr ve Kiernan, 1988).

Kortikal tabakaların herbirinde bulunan en yoğun hücre tipi; aksonları kortekste dallanan kısa aksonlu nöronlardır. Bu kısa aksonlu hücrelerin uzun aksonlu hücrelere oranla sayıları beyin korteksinin filogenetik gelişmesine paralel olarak artmış ve insan beyinde maksimum miktara ulaşmıştır. Kısa aksonlu hücrelerin başlıcaları; Golgi tipi II, Martinotti ve I. tabakada bulunan Cajal'ın yatay (horizontal) hücreleridir (Mountcastle ve Poggio, 1974).

Kortikal Nöronlar ve Sinirsel Devreleri

Şekil 3 'A'da korteksin piramidal ve yıldız hücreleri görülmektedir. Piramidal hücrelerin aksonları kortikal veya subkortikal yapılarda sonlanır. Yıldız hücrelerinin aksonları korteks içinde sonlanmaktadır, yani bunlar kortikal aranöronlardır. I. tabakada başlıca piramidal hücrelerin apikal dendritleri ve yıldız hücrelerin aksonları bulunmaktadır. Bu aksonlar birbirine çok yakın olan nöronlar arasında lokal, intrakortikal haberleşmeye aracılık etmektedir. II. ve III. tabakalar (Şekil 3 B) küçük piramidal hücreleri, diğer kortikal alanlara giden aksonları ve diğer kortikal alanlardan (aynı tabakaya) gelen aksonları ihtiva etmektedir. Yani II. ve III. tabaka korteksler arası bilgi taşınmasında görev yapmaktadır. IV. tabaka, ana girişi spesifik talamus aferentlerinden almaktadır (Şekil 3 C). Bu aferentlerin birçoğu yıldız hücrelerinde, diğerleri ise direk olarak piramidal hücrelerde sonlanır (Şekil 3 D). Talamustan gelen bilgi diğer tabakalara IV. tabakadan dağıtılır. Korteksten talamusa bilgi akışı ise başlıca VI. tabaka nöronları ile sağlanmaktadır (Şekil 3 C). Bu durumda, IV. ve VI. tabakalar talamokortikal ve kortikotalamik bilgi değişiminden sorumludurlar. Spesifik olmayan talamokortikal lifler I. ve II. tabakalarda sonlanır (Şekil 3 C). Aferent ve eferent lokal devre bağlantıları Şekil 3 E'de görülmektedir.

Beyin Korteksinin Bölgeleri

Ortalama olarak erkekte 1400 gr, kadında 1200 gr olan beyin sağ ve sol yarım kürelerden meydana gelmiştir. Hemisferlerin yüzeyinde belirgin girus ve sulkuslar vardır. Bunlar sayesinde beyin korteksinin yüzeyi artmaktadır.

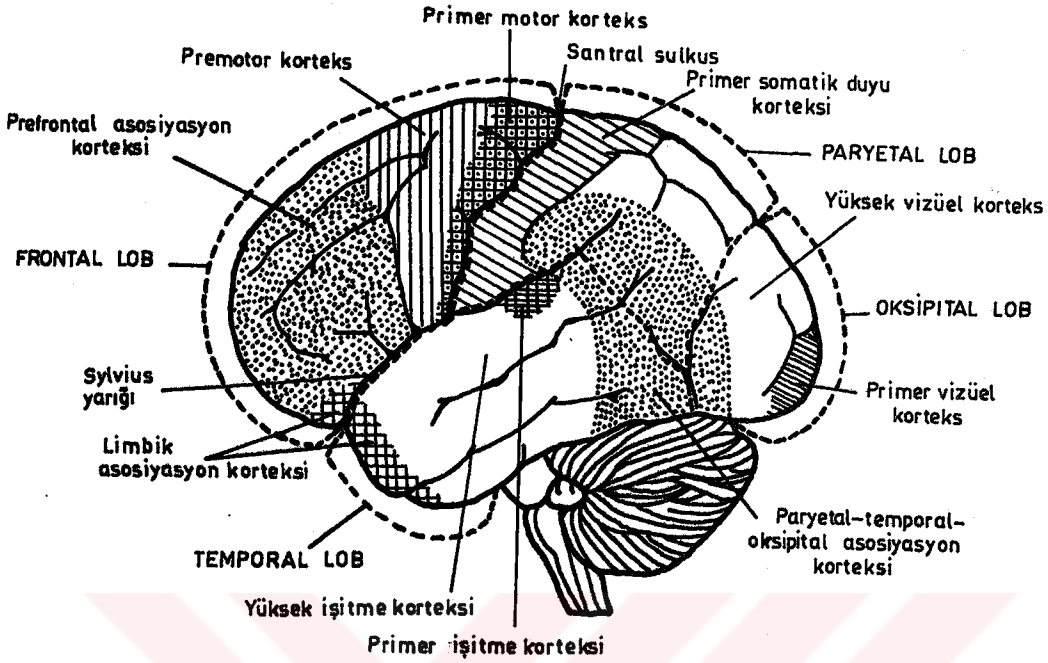
Dışarıdan bakıldığında görülen neokorteks 4 büyük loba ayrılmaktadır. Her loba üzerini örten kafatası kemiğinin ismi verilmiştir (Şekil 5).

1) Frontal lob

2) Paryetal lob

3) Oksipital lob

4) Temporal lob



Şekil 5. Beyin korteksinin bölümleri (Schmidt, 1989'dan).

1. Frontal Lob

Beynin ön ucundan başlayarak arkada santral sulkusa, yanda Sylvius yarığına kadar uzanır. Bu lob histolojik olarak granüler (açıkça görülebilen IV. tabaka var) veya agranüler (IV. tabaka yok); fonksiyonel olarak da primer motor, premotor ve suplemer motor ile prefrontal asosiyasyon diye sınıflandırılmaktadır (Zilles, 1990). Motor bölgeler agranülerdir halbuki prefrontal bölgelerin çoğunda (hepsi değil) IV. tabaka vardır. Frontal lobda bulunan Brodmann'ın 4. alanı primer motor, 6. alanı premotor bölgedir. 8. alan göz hareketlerini ve pupilladaki değişimleri yönetir. 9,10,11 ve 12. alanlar asosiyasyon bölgeleridir. Frontal lobun fonksiyonları arasında istemli motor hareket, motivasyon, davranış ve ruhi durumun düzenlenmesi yer almaktadır.

2. Paryetal Lob

Santral sulkustan paryeto-okspital fissura ve lateralde Sylvius yarığına kadar uzanır. Birçok duyu informasyonunun alındığı (koklama, işitme ve görme hariç) ve değerlendirildiği en büyük merkezdir. Paryetal lobdaki Brodmann'ın 3,1 ve 2. alanları primer duysal; 5. ve 7. alanları ise duysal asosiyasyon alanlarıdır.

3. Oksipital Lob

Paryeto-okspital fissurun arkasındaki kısımdır. Diğer loblardan belirgin biçimde ayrılmamıştır. Görme ile ilgili bilgilerin değerlendirildiği bir lobdur. 17. alan (striate korteks) görme ile ilgili primer alan, 18. ve 19. alanlar ise görme ile ilgili asosiyasyon alanlarıdır.

4. Temporal Lob

Sylvius yarığının alt kısmında yer alır. Paryeto-okspital fissurun seviyesinde arkaya doğru uzanır. İşitme ve koklama ile ilgili bilgiler alınarak bu lobda değerlendirilir. Ayrıca hafızada önemli bir rol oynamaktadır. Anterior ve inferior kısımlarının "psişik korteks" olduğu kabul edilmektedir. Temporal lobdaki 41. alan primer, 42. alan sekonder işitme merkezleridir. 38,40,20,21,22. alanlar asosiyasyon bölgeleridir.

Belirtilen bu loblardan başka beyin korteksinin iki alanı daha vardır:

Insular Korteks

Beynin yüzeyinden görülmez. Lateral sulkusun medyal duvarında bulunmaktadır.

Limbik Lob

Frontal, paryetal ve temporal lobların medyal kısımlarından ibarettir. Öğrenme, hafıza ve emosyonda önemli bir rol oynar (Kelly ve Dodd, 1991).

Neokorteksin bu lobları yapılan deneysel çalışmalar ile daha detaylı bir ayrıma tabi tutularak şu şekilde sınıflandırılmıştır (Masterton ve Berkley, 1974; Schmidt, 1989; Kupfermann, 1991).

- a) Motor korteks
- b) Somatik duyu (somatosensory) korteksi
- c) Görme (visuel) korteksi
- d) İşitme (auditory) korteksi
- e) Prefrontal asosiyasyon korteksi
- f) Limbik asosiyasyon korteksi
- g) Paryetal-temporal-okspital asosiyasyon korteksi

Piramidal Yola Lif Veren Korteks Bölgeleri

Primer Motor Korteks (Alan 4) :

Agranüler yapıda olup Betz hücrelerini ihtiva eden Brodmann'ın 4. alanı primer motor kortekse aittir. Alan 4 piramidal yola çok sayıda akson vermektedir, fakat piramidal yolun tek kaynağı değildir. Premotor, primer ve sekonder somatik duyu korteksleri de piramidal yola akson vermektedir (Brodal, 1969; Kuypers, 1958; Murray ve Coulter, 1981). Alan 4 ile alan 3 arasındaki sınır kolaylıkla ayırdedilebilir. Çünkü, beyin korteksinin IV. tabakası alan 4'te bulunmaz iken alan 3'te vardır. Alan 4 ile Betz hücrelerini ihtiva etmeyen alan 6 arasındaki sınır bugün için tartışma konusudur. Braak ve Braak (1976) Betz hücrelerini tespit etmek için histokimyasal lipofuksin boyama tekniğini kullandılar. Elde ettikleri sonuçlara göre Betz hücrelerinde görülen lipofuksin granülleri diğer piramidal hücrelerde görülmemekteydi. Aynı zamanda, Betz hücrelerinin çapının büyük ve orta tipte olan piramidal hücrelerinininkine benzediği tespit edildi.

Alan 4 talamus nukleusları (ventrolateral nukleusun kaudal kısmı, ventroposterolateral nukleusun rostral kısmı), primer somatik duyu korteksi, supleментар motor, premotor, paryetal ve temperooksipital alanlardan aferent lifler almaktadır. Ana eferentini ise piramidal lifler oluşturmaktadır. Piramidal yoldaki liflerin yaklaşık % 30'u alan 4'ün V. tabakasında bulunan büyük, orta ve küçük piramidal hücrelerden kaynaklanmaktadır. Bu lifler kranyal sinirlerin nukleusları (kortikonuklear yol), pons nukleusları (kortikopons yolu) ile omurilikteki (kortikospinal yol) alfa - motor nöronlar, aranöronlar ve (aranöronlar vasıtasıyla) gama-motonöronlar üzerinde sonlanır. Alan 4 proksimal ve distal kas gruplarının aktivitesini kontrol eder. (Zilles, 1990).

Baş parmak ile işaret parmağı arasında bir kuvvet transduserini sıkmayı öğrenmiş maymunda motor korteksten hücre aktivitesi kaydedilmiştir. Bunun sonucunda aktivite biçimine göre motor korteks nöronları üç gruba ayrılmıştır (Ghez, 1991).

- a) Dinamik nöronlar
- b) Statik Nöronlar
- c) Karışık nöronlar

Dinamik nöronlar kuvvetteki artışın oranını kodlarlar. Hayvan tarafından uygulanan kuvvet değiştirildiğinde bu nöronların aktivitesi de değişmektedir. Eğer kuvvet değişik yeni seviyesinde kalacak olursa dinamik nöronların deşarjı bir süre sonra sıfıra yaklaşır. Statik nöronlar kuvvetin kararlı durumunu kodlarlar. Bu nöronlar kuvvet uygulandığı sürece deşarja devam ederler. Karışık grupta deşarj şekli diğer iki gruptakinin ortasında bir özellik gösterir. Elde edilen sonuçlar, motor korteksin dinamik gruptaki hücreler vasıtasıyla hareketin hızını da düzenlemekte olduğunu göstermektedir.

Motor korteks nöronları ustalık isteyen istemli hareketleri kontrol ettikleri gibi, hareketlerin sonuçları hakkında duyu yolları vasıtasıyla bilgi alırlar. Somatik duyu korteksindeki hücrelerde olduğu gibi motor korteksteki nöronların da periferde reseptif alanları vardır. Motor kortekste bulunan nöronlar ya etkiledikleri kaslardan giriş alırlar (buna proprioseptif giriş denir) veya bu kasların fleksiyonuyla ilgili deri alanından dokunma duyusuna ait giriş alırlar.

Primer motor kortekste belirgin bir somatotopik organizasyon vardır (Woolsey, 1958). Hemisferin medyal yüzeyinde kontralateral ayak temsil edilmektedir. Ayakları üst kenarda bacaklar ve gövde takip etmektedir. Hemisferin lateral yüzeyindeki alan 4'ün üst yarısı elin temsil edildiği alandır. Alan 4'ün alt yarısında yüz ve özellikle dudaklar, dil, farinks ve larinks kasları temsil edilmektedir. Bir piramidal nöron birkaç kasın motor girişini kontrol etmesine rağmen, bir distal kas alan 4'te birkaç temsil alanına sahiptir. Bu yüzden her iskelet kası primer motor korteksteki ayrı yerlerden kontrol edilirler (Asanuma, 1973).

Betz hücreleri ile alan 4'ün diğer piramidal hücreleri arasında sadece morfolojik farklılık değil, onların bağlanma yapısında da farklılık vardır (Scheibel ve Scheibel, 1978). Betz hücreleri omurilikteki nöronları etkiler fakat onlardan direk rekurrent informasyon almaz. Bunun tersine piramidal hücreler, çoğunlukla en küçük piramidal hücreler etkileri hakkında rekurrent informasyon alan bir feedback sisteminin parçalarıdır.

İnsan motor korteksindeki metabolik araştırmalar sonucu, primer motor korteksin istemli davranış esnasında aktive olduğu gösterilmiştir (Roland, 1985). Basit stereotip tekrarlanan parmak hareketleri primer aktivasyonla ilgilidir (suplementer ve premotor korteksle değil). Karmaşık bir işlem gerektiren istemli davranışta diğer motor alanlar da devreye girmektedir. Bu nedenle primer motor korteks herhangi bir istemli davranış süresince aktiftir.

Alan 4'ün zayıflaması motor fonksiyonun bozulmasına yol açacaktır. Jackson tipi epilepsi, motor aktivitenin bozulmasına neden olan örneklerden biridir. Bazen bir kas grubunda klonik sarsılar başlar ve nöron aktivitesi primer motor kortekste somatotopik sıraya göre yayılır. Alan 4'ün tamamı veya bir kısmı tahrip olursa istemli hareketler bozulur, özellikle bu bozulma ince hareketlerden sorumlu bir kas grubunda (monoplegia) veya vücudun bir tarafında (hemiplegia) görülür. Bu durumda tipik olarak kontralateral taraf etkilenmiştir. Başlangıç devresinde kas tonusu ve refleksler kaybolur. Fakat daha sonra bazen refleksler geri gelir ve kas tonusu spastisite oluncaya, hiperrefleksi meydana gelinceye kadar yükselir (Zilles, 1990).

Primer Olmayan Motor Korteks :

Primer motor korteksin önünde yer almaktadır. Rostralinde yer alan prefrontal korteksten IV. tabakanın bulunmaması nedeniyle kolaylıkla ayırdedilir. Prefrontal kortekste granüler IV. tabaka vardır. Fakat primer motor korteksle olan sınırı daha önce belirtildiği gibi tartışmalıdır.

Arkitonik ve fizyolojik çalışmalar primer olmayan motor korteksin iki alt alandan, premotor ve suplemer motor alandan meydana geldiğini desteklemektedir (Zilles, 1990).

Suplemer (Tamamlayıcı) Motor Alan :

Hemisferlerin medyal kısmında bulunan tamamlayıcı motor alan karmaşık hareketlerin önceden programlanmasıyla ilgilidir. Tamamlayıcı motor alanı uyarak hareket elde edebilmek için uzun süreli ve daha şiddetli uyaranları kullanmak gerekir. Tamamlayıcı motor alan kaba bir somatotopik organizasyona sahiptir. Buna rağmen, uyaranlar elin açılıp yumulması ve vücudun oryantasyonu gibi oldukça karmaşık hareketlere sebep olur. Genel olarak hareketler bilateraldir. Proksimal kasların hareketini tamamlayıcı motor alandan beyin sapına ve omuriliğe inen direkt aksonlar sağlar. Distal

kasların doğrudan doğruya değil motor korteks üzerinden etkilendiği sanılmaktadır. Çünkü, motor korteks çıkarıldığında tamamlayıcı motor alanın uyarılmasıyla distal kaslarda görülen hareketler artık gözlenemez. Tek hücre kayıtları da hareketlerin kontrolünde tamamlayıcı motor alanın çok global bir role sahip olduğunu göstermiştir. Tamamlayıcı motor alandaki bazı nöronlar her iki el hareket ettiğinde aktivite göstermektedir (Ghez, 1991).

Tamamlayıcı motor alanın kompleks sıralı hareketlerin programlanmasında rol oynadığına dair en önemli delilleri beyin kan akımını çalışan P. Roland (1984) elde etti. Bir bölgede nöron aktivitesi artınca bölgeye olan kan akımı da artmaktadır. Roland fizyolojik suda çözölen radyoaktif Xenonu (Xe^{133}) intravenöz olarak verdikten sonra korteksin çeşitli bölgelerindeki lokal serebral kan akımını ölçtü. Ölçüm kafatasına yerleştirilen bir radyoaktif dedektör ile yapıldı. Bu esnada denek'e çeşitli hareketler yaptırıldı. Mesela, baş parmak ile işaret parmağı arasında bir yayı sıkıştırılmış vaziyette tutma gibi basit bir hareket esnasında karşı yarıkürenin hem motor hem de duyu korteksinde elin temsil edildiği alanda kan akımının aşırı ölçüde arttığı göröldü. Premotor alanda kan akımı önemli bir artış göstermiyordu. Diğer taraftan, kişi bütün parmakların işe karıştığı daha kompleks bir hareket yaptığında, belirtilen bölgelere ilave olarak tamamlayıcı motor alanda da beyin kan akımı artıyordu. Üstelik buradaki artış bilateralı. Roland ve arkadaşları (1980) tarafından yapılan çalışmaların daha enterasan bir sonucu vardır ki o da deneğe kompleks bir hareketi zihinden prova etmesi, onu yapıyormuş gibi düşünmesi fakat yapmaması söylendiğinde sadece tamamlayıcı motor alanda kan akımı arttığıının görölmesidir. Bu sonuç tamamlayıcı motor alanın birbirini izleyen hareketleri programladığını göstermektedir. Tamamlayıcı motor alanın fonksiyonu maymunlarda lezyon çalışmalarıyla da araştırılmıştır. Maymunda tamamlayıcı motor alanda lezyon meydana getirildiğinde iki önemli yetmezlik gözlemlendi. Hayvan küçük bir oyuğa yerleştirilmiş fıstıkları parmaklarıyla kavrayıp çıkarmakta acemice davranıyor ve güçlük çekiyordu. İkinci olarak hayvan iki

elini birden kullanamıyor ve bunda da güçlük çekiyordu. Normal bir maymun iki elini koordineli olarak kullanıp bir delik veya oluktaki besini çıkarabilir, böyle bir işi yaparken eller arasında iş bölümü olur. Tamamlayıcı motor alan tek taraflı olarak tahribedilince eller arasında koordinasyon ve iş bölümü yapılamamaktadır. Aksine iki el aynı işi yapmaya çalışmaktadır (Ghez, 1991).

Tamamlayıcı motor alanın en önemli girişi bazal gangliyonlardan gelmektedir. Bu durum hem bazal gangliyonların fonksiyonu hem de kompleks sıralı hareketlerin programlanması konusunu açıklayan bir ipucu olabilir.

Premotor ve tamamlayıcı motor alanın korteksin 5. ve 7. alanlarından giriş aldıkları daha önce biliniyordu. Son yıllarda bu iki bölgenin çeşitli korteks altı bölgelerden de giriş aldıkları gösterildi. Tamamlayıcı motor alan en önemli inputu talamusun ventral lateral nükleusunun rostral kısmından almaktadır. Talamusun bu bölgesi globus pallidusun etkisindedir. Premotor korteks ise ventral lateral nükleusun diğer kısımları yoluyla serebellumun etkisinde kalır. Tamamlayıcı motor alan ile premotor alanın beynin farklı bölgelerinden giriş almaları, hareketin düzenlenmesinde bu iki bölgenin farklı görevler yüklendiği anlamına gelir (Ghez, 1991).

Premotor Korteks (Alan 6) :

Premotor korteksin yeri yarı kürenin lateral kısmıdır. Esas görevi proksimal kasları innerve eden motonöronları etkilemektir. Alınan duylara göre yapılan ekstremitelerdeki hareketlerindeki rolü önemlidir. Motor kortekse projeksiyon veren korteks alanları içinde fonksiyonu en az bilineni premotor kortekstir.

Premotor korteks beyin sapının medyal inisi sistemlerini meydana getiren kısmı ile omuriliğin proksimal ve aksiyal kasları yöneten kısmına önemli miktarda akson vermektedir. Diğer taraftan, premotor korteks posterior pariyetal alandan giriş almaktadır. Bu bağlantılara dayanarak premotor

korteksin proksimal ve aksiyal kasların kontrolü ile vücudun ve kolların belli bir hedefe yöneltilmesi için gerekli olduğu ileri sürülmüştür (Ghez, 1991).

Premotor korteksin dokunma ve diğer periferik uyarılara karşı verilen cevabın hazırlanmasında rol oynadığını gösteren delillerde vardır. Mesela, eğer insanda veya maymunda premotor bölgede lezyon varsa dokunmayla ilgili çok sayıda istem dışı cevaplar serbestlenir. Bunlardan en çok görüleni kavrama cevabıdır. Elin iç yüzüne dokunulduğunda kavrama hareketi görülür. Bazen de parmakların ekstensör kasları gerilir. M. Weinrich ve S. Wise (1982) kol aniden ışıktandırılan bir alana doğru uzatılırken premotor kortekste bazı nöronların hareket esnasında aktivite gösterdiklerini diğer bir kısmının da sadece ışığın verildiği anda deşarj yaptığını gösterdiler. Bu araştırmacılar premotor kortekste belli bir cevabın hazırlanmasını sağlayan başka nöronlar da buldular.

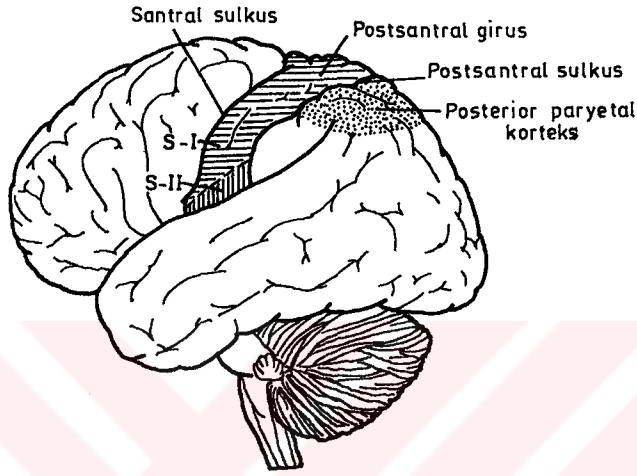
Paryetal Korteks :

Dokunma, proprioepsiyon, sıcaklık ve ağrı ile ilgili duyu alıp beyin korteksine taşıyan çıkıcı iki ana sistem vardır. Bunlar anterolateral ve dorsal kolon - medyal lemniskus sistemidir.

Korteks altı yapılardan gelen somatik girişler paryetal korteksin anterior kısmındaki çeşitli bölgelere dağılmaktadır.

Primer duyu korteksi (SI) postsantral girusta bulunur ve santral sulkusun derinliklerine kadar uzanır (Şekil 6). Hücre yapısı ve hücrelerinin organizasyonu bakımından (cytoarchitectonic) 4 alana ayrılır. Bunlar Brodmann'ın 3a, 3b, 1 ve 2. alanlarıdır. 4 alandan her biri somatik duyu alımının farklı yönleri bakımından önemlidir. Sulkus lateralis serebri (Sylvian sulkus) 'nin üst sınırında bulunan ve primer duyu korteksinin yan - arka tarafına düşen kısım sekonder somatik duyu korteksidir (SII). SII, Brodmann'ın 2. alanının preinsula kısmına tekabül eder. Hem SI hem de SII somatotopik olarak organize olmuştur. SI'ye gelen aferent girişler tamamen vücudun karşı tarafından kaynaklanırlar. Fakat SII'ye gelen inputlar bilateral kaynaklıdır. Somatik duyu bilgisi insular bölgede

sulkus lateralis serebrinin derinliklerine de yayılır. Posterior pariyetal lobda somatik inputları alan üçüncü bir bölge daha bulunur. Burası da Brodmann'ın 5. ve 7. alanlarıdır. Somatik asosiyasyon alanları diye adlandırılan bu kısım gelen duyu bilgisini birleştirip yorumlamakla görevlidir (Martin ve Jessell, 1991).



Şekil 6. Primer ve sekonder somatik duyu korteksinin lokalizasyonu

Primer Duyu Korteksi

Sitoarkitektonik bakımdan 4 alana ayrılmaktadır:

- a) Alan 3b
- b) Alan 1
- c) Alan 2
- d) Alan 3a

a) Alan 3b

Vücudun deri reseptörlerinin ayrı ve komple bir haritasını ihtiva etmektedir. Vücudun temsili, medyal kortekste ayaktan başlayıp lateral kortekste yüz ve dile kadar devam eder; alan 1' in sınırına yakın avuç içi ve ayak tabanı bulunur. Alan 3b'nin nöronları talamusun ventral posterior nukleusundaki hızlı adaptasyon gösteren tip I (RA-I Meissner korpüskülleri) ve

yavaş adaptasyon gösteren (SA I ve SA II, sırasıyla Merkel diskleri ve Ruffini korpüskülleri) aferentlerle aktif hale gelirler. RA-I ve SA IV. tabakada ayrı kolonlara input vermektedir. Ventral posterior nukleustaki nöronların en azından % 70'i alan 3b'ye projeksiyon vermektedir. Alan 3b en çok alan 1, alan 2 ve SII'ye projeksiyon verirken yine bu alanlardan da feedback inputlar alır. Kallozal lifleri vasıtasıyla karşı hemisferdeki 3b, 1 ve 2. alanlar ile SII'ye bağlanmıştır. 3b alanının inaktivasyonu ya da lezyona uğraması şekil, büyüklük ve dokunma duyularının ayrılmasında yetmezliğe sebep olmaktadır (Kaas, 1990).

b) Alan 1

Vücut, alan 1 de de alan 3b'deki gibi sistematik bir şekilde temsil edilmektedir. Alan 1'deki nöronların çoğu hızlı adaptasyon gösterirler ve RA-I deri reseptörleriyle irtibatlıymış gibi cevap verirler. Nöronların az bir kısmı (belki de % 5) hızlı adaptasyon gösteren tip II (RA-II, Pacini korpüskülleri) aferentleri tarafından aktive ediliyormuş gibi cevap verirler. Alan 1'deki nöronlar alan 3b'ninkilerden daha büyük ve daha kompleks reseptif alana sahiptir. Bazı nöronlar derideki hareketin yönünü kodlarlar. Alan 1'deki nöronların (alan 3b'dekiler değil) çoğunun aktivite modeli uyarandan sonra hangi motor davranışın yapılacağına göre modifiye edilmektedir. Alan 1 ventral posterior nukleustan (VP) ve alan 3b'den güçlü, aktive edici girişler alır. Daha çok alan 2 ve S II'ye kortikal çıkış vermektedir. Bu alandaki lezyonlar özel olarak dokunma duyusunda (bir objenin yapısını-dokusunu anlama) yetmezliğe sebep olmaktadır (Kaas, 1990; Kandel ve Jessell, 1991).

c) Alan 2

Alan 2 deri (cutaneous) ve deriden gelmeyen reseptörlerin kompleks bir temsiline sahiptir. Buradaki nöronlar deri ve derin reseptörlerle etkilenmektedir. Alan 2'nin el ve yüz ile ilgili kısımları daha çok deri uyarana cevap

vermektedir. Vücutun temsili alan 3b ve 1'deki gibidir. Ancak bu organizasyon alan 3b ve 1'dekinden daha komplekstir. Bazı vücut kısımları birden fazla temsil yerine sahiptir (Pons ve ark. 1985). Alan 2 nöronlarının reseptif alanı alan 3b ve 1'inkilerden (her zaman değil) daha büyük ve komplekstir. Nöronların çoğu en iyi hareketin yönü ya da şekilli uyaranlarla aktive olmaktadır. Alan 2'ye gelen inputlar büyük oranda kas içcikleriyle irtibatlı derin reseptörlerdir. Bu nedenle alan 2'nin aktif dokunma süresince dokunma (tactile) bilgisiyle kol ve parmak pozisyonu hakkındaki bilgiyi kombine ettiği önerilmektedir. Alan 2'ye en yoğun input, talamusun ventralposterior süperior nukleusundan gelmektedir. Seyrek olarak da ventral posterior nukleusun el bölgesinden gelmektedir. Kortikal inputları ise alan 3a, 3b ve 1'den almaktadır. Posterior pariyetal kortekse ve S II'ye lif göndermektedir. Alan 2'deki nöronlar sadece kontralateral vücutta eksitator reseptif alanlara sahiptir. Alan 2'de meydana gelen lezyonlar objelerin şekil ve büyüklüklerinin ayırdedilmesinde yetmezliğe sebep olmaktadır (Kaas, 1990; Kandel ve Jessell, 1991).

d) Alan 3a

Alan 3a çoğunlukla kas içciği ve diğer derin reseptörlerle uyarılmaktadır. Fakat bazen özellikle elle ilgili deri bölgesinden de aktive edilmiştir. Vücutun temsili alan 3b'dekine paraleldir, fakat detayları bilinmemektedir. Alan 3a nöronları hareket süresince aktiftir ve bir davranışa yönelince de etkilenirler. Alan 2'ye gelen inputların çoğu ventral posterior superior (VPS) nukleus kaynaklıdır. VPS nöronlarının yaklaşık yarısı hem alan 3a 'ya hem de alan 2' ye projeksiyon vermektedir. Alan 3a alan 2'ye, motor kortekse, S II'ye ve diğer alanlara projeksiyon verir. Kollozal bağlantıları gayrimuntazamdır, fakat el bölgesinin kollozal bağlantısı alan 3b'dekinden daha yoğundur.

Somatik duyu korteksinin sıralanan bu 4 alanı aşağıdaki subkortikal yapılara çok sayıda projeksiyon göndermektedir.

Talamusun ara durak nukleusları

Bazal gangliyonlar

Anterior pulvinar

Pons

Dorsal kolon nukleusları

Omurilik

Bu projeksiyonların duyuların aferent akışını ve motor davranışı modifiye etmede görev yaptığı tahmin edilmektedir (Kaas, 1990).

Sekonder Somatik Duyu Korteksi (S II) :

Sulkus lateralis cerebri (Sylvian sulkus)'nin üst sınırında ve primer duyu korteksinin (S I) yan-arka tarafında bulunmaktadır (Şekil 6). S II Brodmann'ın 2. alanının preinsula kısmına tekabül etmektedir (Martin ve Jessell, 1991).

S II'de vücut somatotopik bir organizasyon göstermektedir. Yüz bölgesi rostralde yer almaktadır. El yüzün kaudalinde, gövde, bacak ve ayak sulkusun derin kısmında temsil edilmektedir. S II'deki nöronlar deri uyaralarıyla uyarılmaktadır. SI'deki nöronlar kontralateral vücut yüzeyinden giriş alırken, S II bilateral giriş almaktadır. Nöronların çoğu dokunma veya kıl hareketine karşı hızlı adaptasyon gösterir. Nöronların az bir kısmı ise derin reseptörlerle irtibatlı olabilir ve bazıları da Pacini benzeri cevaplar gösterir.

S II talamusun ventral posterior inferior nukleusu, alan 4,3,2,1,7 ve insular korteksten giriş almaktadır. Giriş aldığı bu yerlere tekrar çıkış vermektedir.

S II'nin uyarılması sonucu büyük oranda ilgili vücut yüzeyinde uyuşukluk veya karıncalanma duyusu meydana gelir. Bu etkiler ipsilateral ve bilateral yüzeyde arasına görülür. S II'nin çıkarılmasıyla belirgin duyu veya motor bozukluğun oluşmadığı düşünülmektedir (Kaas, 1990). Maymunlarda (Murray ve

Mishkin, 1984) S II tamamen lezyona maruz bırakıldığında yapı ve şekil ayırmaya dayanan öğrenmede zayıflığın ve kaba ayırma eşiğinin arttığı görüldü.

Posterior Paryetal Korteks (Alan 5 ve 7) :

Paryetal lobun posterior kısmındaki lezyonlar premotor kortekstekilere benzer sonuçlar doğurur. Her iki durumda, hayvan hareketlere ait doğru bir strateji tayin etmek için çevreden alınan karmaşık duyu informasyonundan faydalanamaz. Bu durum insanda *frontal asosiyasyon* veya paryetal kortekste lezyon olduğu *apraxia* (belli hareketleri doğru olarak yapamama) durumlarına benzer. Böyle hastalar çatal veya bıçakla yemek yeme, bir kapıyı açma gibi basit hareketleri yapamazlar. Kinestetik apraxia denen ve hem paryetal hem de frontal bölgede lezyon olduğu anda görülen bir hastalıkta, hastanın hareketleri çevredeki eşyalarla uyum göstermez. Hasta bir cisme uzanarak onu almaya çalışınca çoğu zaman bunu beceremez (Ghez, 1991).

Premotor korteks ile posterior paryetal korteks arasında anatomik bağlantı olduğu için bu iki bölgedeki lezyonların sonuçları birbirine benzemektedir.

Hem deneysel hem de klinik çalışmalar bir gayeye yönelik hareketleri doğuran duyu uyarılarının manalandırılmasında posterior paryetal korteksin önemli rolü olduğunu göstermiştir. Bu bölgede lezyon olduğunda hasta, kontralateral taraftaki görme alanına ve vücudun karşı tarafına gelen uyarıları cevaplamada güçlük çeker. Lezyon genel olarak dominant olmayan yarıkürede olunca belirtiler daha bariz olur. Duyu alınması tamamen normal olduğu halde hasta ellerine verilen kompleks bir objeyi tanıyamaz ve üç boyutlu yapılarını çizemez. Demek ki çevreleri ile ilgili informasyonu alıyor fakat özellikle kontralateral informasyonu asimile edemiyorlar. Mesela, posterior paryetal korteksinde lezyon olan bir hasta bir saatin resmini çizerken, bütün rakamları bir tarafa yerleştirebilir. Diğer taraf tamamen boş kaldığı halde çizimin hatalı olduğuna dikkat etmez.

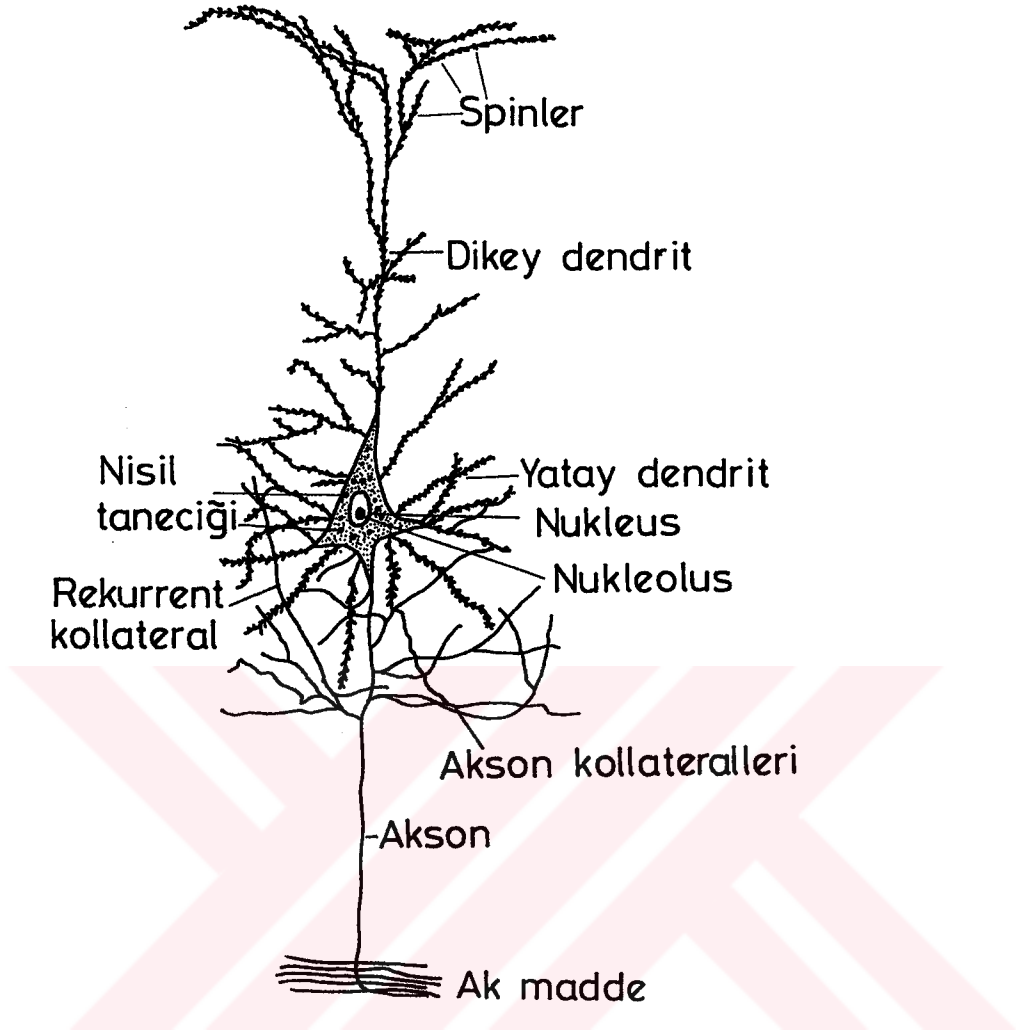
Alan 5 ve 7'de bulunan nöronlardan özellikle iki çeşidi hareketlerin başlatılması bakımından önemlidir. Mountcastle'ın (1975) maymundaki çalışmalarına göre bu nöron gruplarından birisi, sadece hayvan çevresindeki besini elde ettiği anda deşarj yapar. Besin olmadığı anda kol besinin varlığındaki hareketin aynısını yapsa bile bu nöronlar aktivite göstermez. Birinci grup nöronlara kol projeksiyon nöronları denir. 5. alanda bulunan ikinci grup nörona da maniplasyon nöronları adı verilir. Bunlar sadece hayvan ilgilendiği bir cismi elleriyle yoklarken aktivite gösterir.

Alan 7'de görme uyarıları, göz hareketleri ve diğer hareketlerle ilgili nöronların bulunduğu tesbit edilmiştir. Mesela, buradaki hücrelerden bazıları gözler belli bir hedefe yönelik olarak hareket ederken veya hareket etmeden önce deşarj yapar, fakat spontan göz hareketleri esnasında veya karanlıkta deşarj yapmazlar. Hayvan her iki gözünü aynı anda bir hedefe yöneltip ona ulaştığı an, el ile gözü koordine eden nöronların deşarj frekansı en yüksek seviyeye ulaşır (Ghez, 1991).

II. PİRAMİDAL YOLUN VE PİRAMİDAL HÜCRELERİN MORFOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Piramidal Hücreler

Hücre gövdesi piramit, hücre yüzeyi de üçgen veya yamuk şeklindedir. Hücrenin tepe kısmı korteks yüzeyine tabanı alta doğru yerleşmiştir. Tepe kısmından ve tabanın üst köşelerinden dendritler, taban kısmından da akson çıkar. Akson beyin ve omuriliğin çeşitli kısımlarına kadar uzanır. Dendritler yatay ve dikey olmak üzere iki çeşittir (Şekil 7).



Şekil 7. Bir piramidal hücrenin şematik görünümü.

Yatay dendritler tabana bağlı köşelerden çıkarlar ve hücreden ayrıldıktan sonra dallanırlar. Tepe kısmından çıkan dikey dendrit ise korteksin en dış tabakasına kadar uzanır ve yüzeye paralel dallar verir. Sinir sisteminde rastlanan dendritlerin en uzununu (2 mm kadar olabilir) ve en kalını olan bu dendritlerin çapları 5-20 μm arasında değişir (Martin, 1991). Yatay dendritlerin çapları 6-8 μm 'dir. Bunlar dikey dendritler kadar diken taşımazlar (Shepherd, 1974). Dikey dendrit ile ondan ayrılan yatay dallar çok sayıda diken denen postsinaptik çıkıntılar taşırlar. Piramidal nöronlarda bulunan sinapsların çoğu dendritik dikenlerin üzerinde bulunur. Sinaptik aralıkları geniştir. Hücre

gövdesinde bulunan sinapsların sayıları azdır ve bunların sinaptik aralıkları dar, sinaptik kalınlaşma bölgeleri simetriktr (Gray, 1959; Colonnier, 1968).

Büyüküklerine göre küçük, orta ve büyük diye üçe ayrılan piramidal hücreler aksonlarının gittikleri yerlere göre de asosiyasyon ve projeksiyon hücreleri diye de sınıflandırılırlar. Akson hücrenin taban kısmından çıkar. Aksondan ayrılan dallara kollateral denir. İki çeşit kolateral vardır.

1. Kısa olan yatay kollateral : Aksonun aşağı doğru inerken çeşitli seviyelerde verdiği kollaterallerdir. Bunlar 1 mm uzunlukta olabilirler (Asanuma ve ark. 1976).

2. Rekurrent kollateral : Aksondan ayrıldıktan sonra geriye doğru korteksin üst seviyelerine kadar yükselir. Rekurrent kollaterallerin dallanma dereceleri, yükselme seviyeleri, dallanma alanlarının genişlikleri çok farklıdır. Piramit şeklindeki bazı hücrelerin aksonları korteksi terketmezler. Geriye dönerek yüzeysel tabakalardaki diğer hücrelerin dendritlerinde sonlanırlar. Korteksi terkeden aksonların hemen hepsi rekurrent kollateral verir. Piramidal nöronlarda hücre gövdesi 15 x 10 µm den 120 x 90 µm'ye kadar değişen farklı büyüklükler gösterir. Hatta motor kortekste bulunan dev piramidal hücreler (Betz hücreleri) daha da büyük olabilirler. Hücre gövdesine orantılı olarak akson çapları da 1 µm'den 20 µm'ye kadar değişir (Haggqvist, 1937; Verhaart, 1970; Biedenbach ve ark. 1986; Barr ve Kiernan, 1988).

Piramidal (Kortikospinal) Yolun Fonksiyonel Yapısı

Medulla oblogatanın piramitlerinden longitudinal olarak geçen bütün liflerin meydana getirdiği yola " *piramidal yol* " denir. Piramidal yol, istemli hareketlerin yönetiminde rol oynayan ve memelilere has olan bir sistemdir (Ghez, 1991). Piramidal yolu meydana getiren liflerin kaynağı, hücre gövdeleri beyin korteksinde bulunan piramidal nöronlardır. Piramidal yoldan medulla seviyesinde ayrılan bazı lifler, kranyal sinir nükleuslarında sonlanırlar (Asanuma, 1981). Piramidal lif demetinin varlığı uzun zamandan beri

bilinmekteydi. Ancak Marchi metodunun bulunmasından sonra piramidal yoldaki liflerin orijini ve yönü hakkında çok sayıda çalışma yapıldı. Köpek ve maymunların motor korteksindeki bacak ve kol alanında lezyonlar meydana getirildikten sonra, lumbal veya servikal genişliklerin altında dejenerasyona uğrayan lif sayısının belirgin bir şekilde azaldığı bulundu (Sherrington, 1885; 1889). Bu metodu kullanan birçok araştırmacı tarafından tekrarlanan deneylerden sonra; liflerin çoğunluğunun alan 4'ten (primer motor korteks), ayrıca alan 6 ve primer duyu korteksinden (alan 1,2 ve 3) kaynaklandığı ortaya çıktı (Asanuma, 1981).

V. Betz 1874 yılında, presantral girusta çapları 50-80 mikron olan piramit biçiminde dev hücrelerin bulunduğunu gösterdi. Bu en büyük piramidal hücrelere, şimdi Betz hücreleri denmektedir. Betz hücrelerinin aksonları, piramidal (veya kortikospinal) yolda seyrederek. Önceleri piramidal yolun sadece Betz hücreleri tarafından meydana getirildiği ve uyarılma sonucu meydana gelen hareketlerden sadece bu hücrelerin sorumlu olduğu sanılmıştı. Fakat, daha sonra Betz hücrelerinin 30.000 kadar olduğu, her medulla piramidinde ise 1.000 000 dolayında (insanda) akson bulunduğu anlaşıldı. En son çalışmalara göre kortikospinal yolu V. tabakada bulunan büyük, orta ve küçük olmak üzere üçe ayrılan piramidal hücreler meydana getirmektedir (Armand, 1982; Murray ve Coulter, 1981; Groos ve ark. 1978; Ghez, 1991).

Beyin korteksinden omuriliğe inen motor sinyallerin takip ettiği iki ana yol vardır :

- a) Kortikobulbar yol
- b) Kortikospinal yol

Kortikobulbar yol, kranyal sinirlerin nükleuslarını innerve eden motor nöronları kontrol eder. Kortikospinal yol da omurilik segmentlerindeki motor nöronları etkiler. Her iki sistem, motornöronları ya direkt veya aranöronlar

yoluyla kontrol altında tutar. Bu iki sistem, retikülospinal ve rubrospinal yollar başta olmak üzere beyin sapı inici sistemlerini de etkiler. Kortikospinal yolun ventromedyal kolu aksiyal kasları, dorsolateral kolu ise distal kasları etkilemektedir.

Kortikobulbar lifler, korteksten orijinlenerek medullada sonlanır. Kortikospinal lifler ise beyin korteksinden başlayarak omurilikte sonlanırlar. Kortikospinal lifler, medullada medulla piramitlerini meydana getirirler. Bundan dolayı çoğu zaman piramidal yol terimi, kortikospinal yolun eş anlamlısı olarak kullanılır. Halbuki medulla piramitlerinden ayrılan çok sayıda lif, beyin sapı nukleuslarına yayılmaktadır. Bu nedenle, kortikospinal ve piramidal terimleri tamamen eş anlamlı terimler değildir (Ghez, 1991).

Kortikospinal Yolun Organizasyonu

İnsanda kortikospinal liflerin yaklaşık % 30'u motor korteksten (alan 4) kaynaklanır. Korteksin bu bölgesi, düşük eşikli elektriksel uyarılarla uyarıldığında vücudun ilgili kısmında hareketler görülür. Liflerin % 30'u motor korteksin önünde yer alan Brodmann'ın 6. alanından çıkar. Geriye kalan % 40'ı da paryetal lobdan (özellikle somatik duyu korteksinin 3,1 ve 2. alanlarından) orijinlenir. Kortikospinal lifler internal kapsülün posterior kolunu izleyerek orta beynin ventral kısmına ulaşırlar. Orta beynin alt kısmındaki pons bölgesinde kortikospinal lifler, tek bir demet halinde devam etmez; küçük lif demetlerine ayrılırlar. Küçük demetlerden bir kısmı ponstaki nukleuslara dağılır. Medullaya ulaşan lifler ise tekrar bir araya yığılarak medulla piramitlerini meydana getirirler. Medulla ile omuriliğin sınırında kortikospinal liflerin büyük çoğunluğu çaprazlaşarak orta hattı geçer. Çaprazlaşma yerine *decussatio pyramidum* denir. Çaprazlaşan lifler, lateral kolonların dorsal kısmında (dorsolateral kolonlar) aşağı inerler. Çaprazlaşmayan lifler de ventral kolonlarda seyrederek ventral kortikospinal yolu meydana getirirler.

Kortikospinal yolun lateral ve ventral kollarının sonlanması Şekil 8'de görülmektedir. İnsanda lateral kortikospinal yol, arka boynuzdaki duyu nöronlarına (Redex'in IV. ve V. tabakalarına), ara bölgenin nöronlarına ve distal kasları innerve eden motonöronlara lif verir (Şekil 9 ve 10). Arka boynuzda sonlanan lifler ile ön boynuzda ve arabölgede sonlanan liflerin kortekste ki kaynakları farklıdır (Şekil 8 - A) Lateral kortikospinal yoldan inip arka boynuzda sonlanan lifler, postsantral girustaki somatik duyu korteksinden (3, 1 ve 2. alanlar) çıkarlar. Arabölge ile distal kasları innerve eden motonöronlarda sonlanan liflerin hücre gövdeleri ise motor kortekte (alan 4) bulunur.

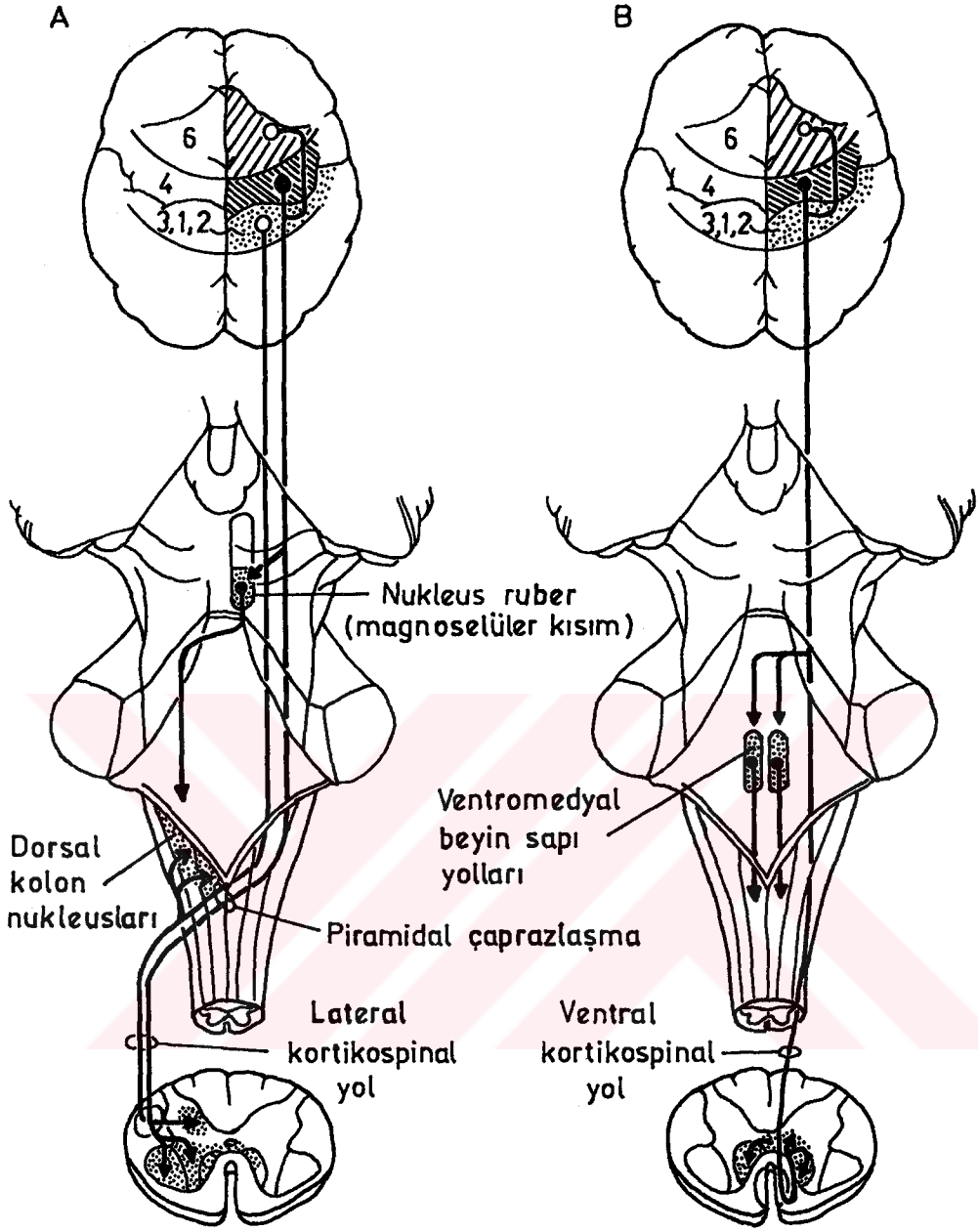
Ventral kortikospinal yol, aksiyal ve proksimal kasları innerve eden motonöron gölcükleri ile bunlara komşu olan arabölge nöronlarında sinaps yapar. Ventral kortikospinal yola ait bilateral liflerin hücre gövdeleri, presantral girusun aksiyal ve proksimal kasları yöneten kısımları ile alan 6'da bulunur (Ghez, 1991) (Şekil 8 - B).

Piramidal Liflerin Kaynağı, Sayısı ve Özellikleri

Piramidal yolu meydana getiren lifler medulla oblongata seviyesinde biraraya toplanmıştır. Bu yüzden piramidal liflerin sayısını ve çap dağılımını bu seviyede tespit etmek çok uygun görünmektedir.

Piramidal yoldaki liflerin orijini ise değişik metodlarla araştırılmıştır.

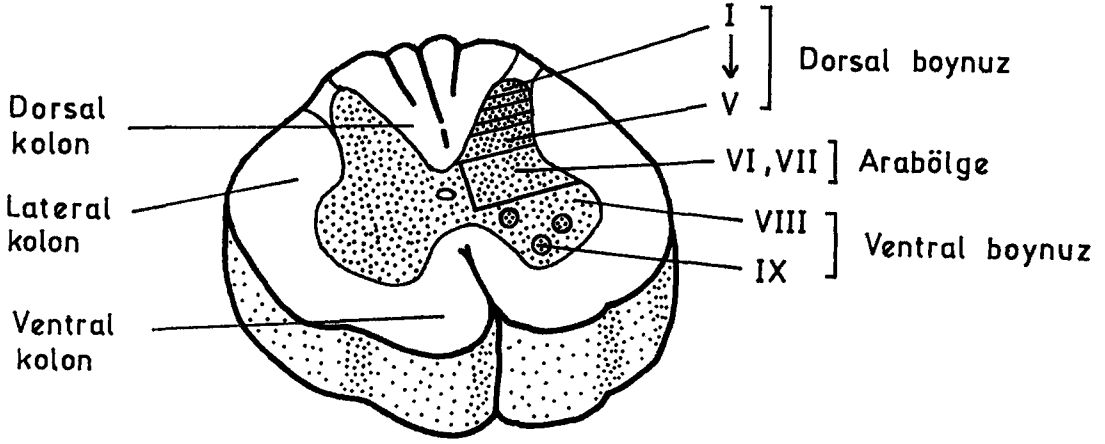
Çeşitli memeli türlerinde yapılan çalışmaların sonuçlarına göre bir piramitteki toplam lif sayısı beyin ve vücut ağırlığı ile doğru orantılı görünmektedir (Towe, 1973). Ancak kortikospinal yolu tüm omurilik boyunca uzanan memelilerdeki (primatlar, karnivorlar ve rodentler) lif sayısı, kortikospinal yolu servikal veya orta toraks seviyesine kadar uzanan memelilerdeki (ungulatlar ve keseliler) lif sayısından (vücut ağırlığının tersine) dört kat daha fazladır (Towe, 1973). Bu memeli grupları arasında çap dağılımı bakımından fark vardır (Armand, 1982).



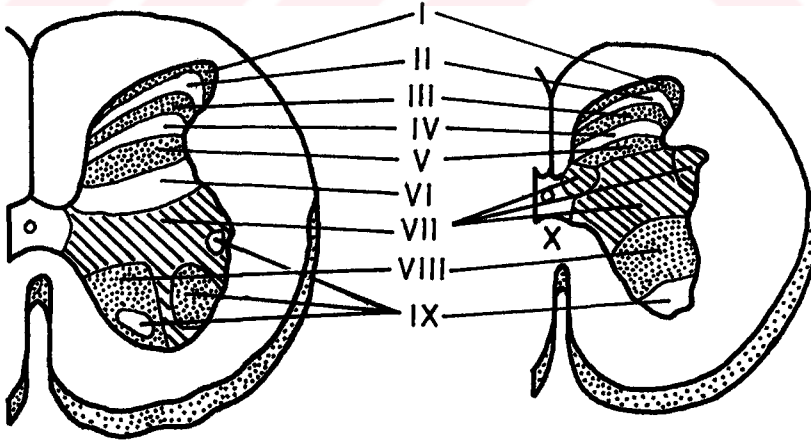
Şekil 8. Kortikospinal yolun organizasyonu.

A. Lateral kortikospinal yol

B. Ventral kortikospinal yol



Şekil 9. Omuriliğin enine kesitinde ak ve boz maddenin bölgeleri



Şekil 10. Omuriliğin enine kesitinde Rexed'in tabakaları

Lumbal (ve sakral) segmentlerdeki boz maddenin alanı toraks segmentlerindekiinden daha fazladır. Toraks segmentlerinde VI. tabaka yoktur.

Ağaç faresinde (*Tupaia glis*) kortikospinal lifler çok incedir ve en büyük lif çapı 2 μm 'ye ulaşmaktadır. Fil 'de de lif çapı dağılımı yeknesak olup 3 ila 5 μm arasında değişmektedir (Verhaart, 1963). Diğer önemli deney hayvanlarındaki bu özellikler aşağıda anlatılmaktadır.

a) Tavşanda

Lassek ve Rasmussen (1940) gümüş boyama metodu kullanarak ışık mikroskopuyla tavşan piramidal yolunda 101 700 lif bulunduğunu tespit etti. Franson ve Hildebrand'a (1975) göre bir medulla piramidindeki lif sayısı 90000 olup en büyük lif çapı da 5 μm 'ye ulaşmaktadır. Bu çalışmaya göre miyelinli liflerin % 77.05'i 1.76 μm 'den, % 91.2'si de 2.32 μm 'den daha incedir. Ancak % 8.32'si 2.32 μm 'den daha kalındır. Ayyıldız ve ark. (1991) ışık mikroskobu ile bir medulla piramidinde ortalama 101 800 miyelinli lif; Marangoz ve ark. (1991) ise elektron mikroskopuyla 145 000 miyelinli, 47000 miyelinsiz lif tespit ettiler. Işık mikroskobu sonuçlarına göre en ince lifin çapı 0.58 μm , en kalın lifin çapı 6.37 μm , ortalama lif çapı da 1.894 μm 'dir. Liflerin % 90'ı 3.2 μm 'den, % 10'u 1 μm 'den, % 63.3'ü 2 μm 'den daha inceyken % 1'i 4.6 μm 'den daha kalındır. Bir piramidin alanı ortalama 0.526 mm^2 'dir. Bu çalışmada piramidin lateralindeki liflerin (1.96 μm) medyaldekilerden (1.84 μm); dorsaldekilerin de (1.97 μm) ventraldekilerden (1.84 μm) daha kalın oldukları bulunmuştur. 100 μm^2 alanda ortalama 19.35 lif yerleşmiştir (Ayyıldız ve ark. 1991).

Elektron mikroskopuyla miyelinsiz liflerin çapının 0.11 - 0.5 μm arasında değiştiği, ortalama çapın 0.24 μm olduğu bulundu. Miyelinli liflerde çap 0.32 - 5.09 μm arasındayken, ortalama çap 1.5 μm 'dir. Miyelinli liflerin % 76.18'inde çap 2 μm ve daha ince, % 10'u 2.8 μm 'den daha kalındır (Marangoz ve ark. 1991).

Tavşan medulla piramitlerinin elektrofizyolojik yöntemle uyarılması sonucunda elde edilen cevabın haritası korteksin 1/3 anterior kısmında bulunuyordu (Chen ve Towe, 1984). Elektrofizyolojik bulgulara göre piramidal yola katkıda bulunan hücrelerin somatotopik biçimde motor ve duyu

kortekslerinde yerleştigi gösterildi (Woolsey, 1958). Gould (1986) vücut yüzeyinin somatik duyu korteksindeki temsilini mikroelettrot multi-unit kayıt tekniğı ile araştırdı. Medyalden laterale doğru kuyruk - genital organlar, arka bacak, gövde, ön bacaklar, boyun ve baş şeklinde bir temsil alanının varlığını gösterdi.

b) Sıçanda

Sıçan piramidal yolunda Dunkerley ve Duncan (1969) 111600 miyelinli; Leenen ve ark. (1982) 91000 miyelinli, 133000 miyelinsiz; Harding ve Towe (1985) 200000 miyelinli, 10000 miyelinsiz; Leenen ve ark (1985) 103000 miyelinli, 140000 miyelinsiz lifin bulunduğunu tespit ettiler. Leenen ve ark (1985) 'na göre miyelinsiz liflerin çapı 0.05-1.21 μm (ortalama 0.18 μm); miyelinli liflerin çapı da 0.25 - 6.03 μm arasında değişmektedir. Harding ve Towe (1985)'a göre piramidal yolun alanı 0.293 - 0.313 mm^2 , miyelinsiz liflerin çapı 0.1 - 0.3 μm , miyelinli liflerin çapı da 0.2 - 5 μm arasındadır.

Joosten ve Gribnau (1988) beyin korteksine HRP vererek, servikal seviyeden kesitler aldılar ve beyin korteksinden omuriliğe inen miyelinsiz aksonların varlığını gösterdiler. Miyelinsiz kortikospinal aksonların oldukça sabit bir çapa (0.2 μm), miyelinlilerin de 0.5 μm 'den 3 μm 'ye kadar değiştiğini tespit ettiler.

Leenen ve ark. (1989) medulla piramitlerinde ve ikinci servikal segmentteki kortikospinal liflerin sayısına yaşın etkisini araştırdılar. Medulla seviyesinde sol piramidal yolda 2 aylık sıçanlarda 91000, 14 aylık olanlarda 118000; sağ piramitte ise 2 aylıklarda 114000, 14 aylıklarda 115000 miyelinli lif tespit ettiler. Servikal seviyede 2 aylıklarda 43000, 14 aylık olanlarda 60000 lif bulundu. Medulladaki miyelinsiz lif sayısında 140000'den (2 aylık) 95000'e (14 aylık) düşen bir azalma görüldü. Servikal seviyede de benzer bir azalma (35000'den 28000'e) gözlemlendi. Piramidal yolun alanı piramitlerde 0.40 mm^2 , servikal seviyede ise 0.15 mm^2 olarak tespit edildi.

Wise ve ark. (1979) retrograd HRP metoduyla omuriliğin lumbal seviyelerinde sonlanan aksonların, arka bacağı temsil edildiği S I ve M I; servikal genişlemede sonlananların da ön bacağı temsil edildiği S I ve M I ile gövdenin temsil edildiği S I'nin ventrolateral kısmından orijinlendiğini gösterdiler.

Miller (1987) kortikospinal yola projeksiyon veren beyin korteksi bölgesinin daha geniş olduğunu HRP tekniği ile gösterdi. Ona göre sıçanda kortikospinal yola projeksiyon veren korteks bölgeleri şunlardır: En fazla alan 4, alan 6/8'in rostrali, alan 3'ün medyali, alan 2'nin kaudali; daha az yoğunlukta posterior parietal alan, 14,39 ve 40. asosiyasyon alanları, rostral oksipital vizüel 18a ve 18b alanları, anterior singulat ve prefrontal (24a, 24b 32) alanlar.

c) Kedide

Gümüş boyama ile Lassek ve Rasmussen (1940) kedinin bir piramidinde 180000 akson sayarken, Haggqvist boyama tekniği kullanan Crevel ve Verhaart (1963) ortalama 80000 akson saydı. Biedenbach ve ark. (1986) elektron mikroskobu tekniği kullanarak kedinin bir piramidinde ortalama 415000 lif tespit etti. Bu liflerin % 88'i miyelinli, %12'si miyelinsizdir. Miyelinli lif çapı 0.25 μ m'den 23 μ m'ye kadar değişmektedir. Miyelinli liflerin %90'ının çapı 0.5 - 4.5 μ m, % 1'i ise 9 μ m'den büyüktür. Miyelinli liflerin ortalama çapı 1.98 μ m'dir. Diğer taraftan medyaldeki liflerin (1.85 μ m) lateraldekilerden (2.09 μ m) ince oldukları bulundu. Miyelinsiz lif çapının 0.05 - 0.6 μ m (ortalama 0.18 μ m) arasında değiştiği gösterildi (Biedenbach ve ark. 1986).

Kedide piramidal sistemi oluşturan aksonların % 46'sı alan 4, % 18'i alan 6, % 17'si alan 3-1,2, % 6'sı alan 5 geriye kalan % 13'lük kısımda ektosilviyan girus, orbital sulkus ve presilviyan sulkusun lateral duvarından orijinlenmektedir (Biedenbach ve DeVito, 1980).

Groos ve ark. (1978) servikal genişlemeye projeksiyon veren nöronların % 50'sinin alan 4, % 26'sının alan 3a, % 6'sının alan 3b, % 6'sının alan 1-2, %

17'sinin alan 5, % 5'inin alan 2 pre-insularisden; lumbal genişlemeye projeksiyon verenlerin de % 67'sinin alan 4, % 25'inin alan 3a, % 2'sinin alan 3b, % 4'ünün alan 1-2 ve % 2'sinin de alan 5'ten orijinlendiğini tespit ettiler.

d) Maymunda

Haggqvist (1937) *Macacus rhesus*'un piramitlerinden geçen liflerin çoğunluğunun 1-3 μ m, kalan kısmının da 6-7 μ m çapında olduğunu buldu. Lassek (1952), piramidal liflerin 2/3'ünün ön bölgeden orijinlendiğini gösterdi. Daha sonraki araştırmacılar, medulla piramitlerinden geçen liflerin % 31'inin motor korteksten (alan 4), % 29'unun premotor korteksten (alan 6) ve % 40'ının da paryetal (somatik duyu) korteksten orijinlendiğini tespit ettiler (Russel ve DeMyer, 1961). Her piramitte ortalama 400000 akson bulunur. Bunların yaklaşık % 38'i miyelinsizdir (DeMyer ve Russel, 1958). Ralston ve ark. (1987)'nin elektron mikroskopuyla yaptıkları bir çalışmanın sonucuna göre, makak maymunundaki miyelinsiz liflerin daha önce bildirilenlerin aksine bütün piramidal aksonların % 1'inden daha az olduğu bulundu. Miyelinsiz lif olarak kabul edilen yapıların gerçekte glia uzantıları olduğu bildirilmektedir.

Maymun kortikospinal yolunu oluşturan aksonların Brodmann'ın 6., 4., 3., 1., 2., 5., 31., 32., 7. ve insula alanlarından orijinlendikleri tespit edilmiştir (Biber ve ark. 1978; Murray ve Coulter, 1981; Toyoshima ve Sakai, 1982). HRP metoduyla omuriliğin birinci servikal segmentine kontralateral hemisferden 74710, ipsilateral hemisferden de 3130 lif geldiği gösterildi (Toyoshima ve Sakai, 1982).

e) İnsanda

Yapılan farklı sayımlara rağmen , insanda ortalama her piramitten 1000000 lifin geçtiği kabul edilmektedir (Lankamp, 1967; Wiesendanger, 1969). Bunların % 87.9'u 4 μ m'den daha ince, % 10.77'si 4-10 μ m arasında ve % 1.4'ü de 10 μ m'den daha kalın olan liflerden meydana gelmiştir (Keyserlingk ve

Schramm, 1984). Rhesus maymununda en büyük lif çapı 12 μ m iken, şempanze ve insanda bu 20 μ m'ye ulaşmaktadır (Haggqvist, 1937; Lassek, 1954; Verhaart, 1970).

Kortikospinal Liflerin Omurilikteki Seyri

Kortikospinal yolun omurilikteki seyri, türden türe önemli değişiklikler göstermektedir.

Keseliler sınıfında, kortikospinal liflerin çoğu arka kordonun ventral kısmında bulunur. Polyprotodontidae (çok ön dişliler) ve diprotodontia (iki ön dişliler) alt takımlarında bu durum görülmektedir (Bautista ve Matzke, 1965; Martin ve Fisher, 1968; Martin ve ark. 1970, 1972; Rees ve Hore, 1970; Watson, 1971). Kirpi ve köstebek gibi inektivor (böcekçil) memelilerde, piramidal liflerin büyük bir kısmı ventral funikulus içinde çaprazlaşmadan iner (Broere, 1971). Ağaç faresinde (*Tupaia glis*) ise piramidal yol dorsal funikulus içinde seyretmektedir (Jane ve ark. 1965; Verhaart, 1966; Shriver ve Noback, 1967).

Sıçan, bataklık kunduzu (*Myocastor coypus*), su kobayı (*Hydrochoerus capybara*) gibi kemirgenlerde, piramidal liflerin en büyük kısmı dorsal funikulus içinde (Goodman ve ark. 1966; Goldby ve Kacker, 1963; Brown, 1971; Broere, 1971; Donatelle, 1977), tavşanda ise lateral funikulus içinde seyretmektedir (Haarsten, 1962).

Kedi, köpek ve rakun gibi karnivor memelilerde kortikospinal yol, dorsolateral funikulus içinde seyretmektedir (Nyberg-Hansen ve Brodal, 1963; Buxton ve Goodman, 1967; Armand ve Kuypers, 1980). Aynı durum, prosimiae (yarımaymunlar) ve simiae (gerçek maymunlar) alt takımlarındaki primatlarda da görülmektedir (Verhaart, 1970). Ayrıca çeşitli türlerde, dört ayrı kortikospinal yola rastlanmaktadır (Armand, 1982). Bunlar çaprazlaşmış ve çaprazlaşmamış ventral yol ile çaprazlaşmış ve çaprazlaşmamış dorsolateral yollardır. Kedide bu dört tip yolun bulunduğu gösterilmiştir (Wallberg ve Brodal, 1953; Kuypers, 1958; Glees, 1961; Niimi ve ark. 1963; Nyberg-Hansen ve Brodal, 1963). Servikal

6. (C6) ve 7. (C7) segment seviyesindeki dorsolateral kortikospinal liflerin % 92'si çaprazlaşmış, % 8'i çaprazlaşmamıştır. Ventral kortikospinal liflerin ise % 63'ü çaprazlaşmış, % 37'si çaprazlaşmamıştır (Armand ve Kuypers, 1980).

Kortikospinal Liflerin Sonlanma Modeli

Memeli türlerinde kortikospinal liflerin rostrokaudal dağılım şekli ve omurilik boz maddesi içindeki sonlanma alanı farklıdır. Bu bakımdan memeliler dört gruba bölünmektedir (Kuypers, 1981).

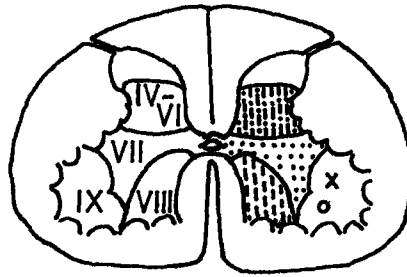
1. Kortikospinal lifleri dorsal boynuzda sonlanan memeliler :

Bu grupta bulunan memelilerde kortikospinal yol servikal veya orta toraks seviyesine kadar uzanmaktadır. Kortikospinal yoldaki sonlanmaların çoğu servikal genişlikte (C5-C8) yoğunlaşmıştır. Lifler genellikle kontralateral olarak dorsal boynuzda (Rexed'in IV., V. ve VI. tabakalarının medyal kısımlarında) sonlanır. Bu lifler ara bölgenin daha dorsolateral kısmında (V. ve VI. tabakanın lateral kısımlarında) ve bazı türlerde de daha az olarak VII. tabakada sonlanmaktadır. Keçi, fil, tavşan, ağaç faresi, yakalı tembel hayvan ve kemerli hayvanda bu tür sonlanmalar gösterilmiştir (Haarsten, 1962; Verhaart, 1963, 1966; Jane ve ark. 1965; Haarsten ve Verhaart, 1967; Shriver ve Noback, 1967; Strominger, 1969; Dom ve ark. 1971) (Şekil 11).

Keseliler sınıfında, kortikospinal liflerin omurilik boz maddesi içindeki sonlanma alanı ventral yöne doğru yavaş yavaş artmaktadır. Kanguru ve keseli sıçan gibi polyprotodontidae alt takımına giren keselilerdeki kortikospinal lifler, beşinci toraks (T5) segmentinden daha ileriye gitmez (Bautista ve Matzke, 1965; Martin ve Fisher, 1968; Watson, 1971). Her iki türde de sonlanma alanı, dorsal boynuzun medyal kısmında (III-VI. tabakaların medyal kısımlarında) yoğunlaşmıştır. Ufak kanguru (*Setonix brachyurus*), *Potorous apicalis* ve tilki kuskusu (*Trichosurus vulpecula*) gibi diprotodontia alt takımına giren keselilerde kortikospinal lifler, sırasıyla T7,T12 ve T 10 segmentine kadar

uzanmaktadır (Watson, 1971; Martin ve ark. 1970, 1972; Rees ve Hore, 1970). Bu türlerde sonlanma alanının büyük çoğunluğu dorsal boynuzun medyal kısmındadır. *Potorous apicalis*'deki birkaç lif VII. tabakada sonlanmaktadır. *Trichosurus vulpecula* (tilki kuskusu) da ise kortikospinal liflerin sonlanma alanı IV., V., VI. ve VII. tabakaların lateral kısımlarına ve muhtemelen de VIII. tabakanın medyal kısmına kadar yayılmaktadır (Martin ve ark. 1970; Rees ve Hore, 1970).

	Yakalı Tavşan	tembel hayvan	Keçi	Ağaç faresi	Keseli sıçan	Ufak kanguru	<u>Potorous</u>	Tilki kuskusu
Servikal	—	—	—	—	—	—	—	—
Toraks	—	—	—	—	—	—	—	—
Lumbal	—	—	—	—	—	—	—	—
Sakral	—	—	—	—	—	—	—	—



Şekil 11. Kortikospinal lifleri dorsal boynuzda sonlanan memeliler.
 — : IV-VI. tabakayı ; : VII. tabakayı;
 — : VIII. tabakayı; x : IX. tabakanın dorsolateral
 ve o : IX. tabakanın ventromedyal motonöron hücre
 gruplarını göstermektedir.

Polyprotodontidae ve diprotodontia alt takımlarında kortikospinal sonlanmaların ventrolateral yayılımı ve gittikçe kaudale doğru uzanması, bu türlerin artan motor kapasiteleriyle ilgilidir (Armand, 1982). Potorous apicalis keseli sıçandan (*Didelphys virginiana*) farklı olarak, ön pençeleriyle besini tutarak (ön pençelerini genellikle toprağı kazmak için kullanır) ve arka bacaklarıyla da zıplayarak zeminde hızlı bir şekilde hareket etme yeteneğine sahiptir (Martin ve ark. 1970). Ağaçlarda yaşayan tilki kuskusu (*Trichosurus vulpecula*) da besinleri tutarak tırmandığında, ekstremitelerinin ağaca sarılma kabiliyeti oldukça fazladır (Martin ve ark. 1970; Rees ve Hore, 1970). Bununla birlikte bu türler parmaklarını tek tek hareket ettirme kabiliyetine sahip değildir (Rees ve Hore, 1970; Martin ve ark. 1972).

2. Kortikospinal lifleri arabölge ve dorsal boynuzda sonlanan

memeliler :

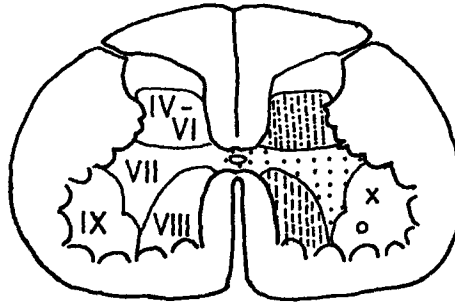
Bu grupta bulunan memelilerdeki kortikospinal lifler bütün omurilik boyunca uzanmaktadır. Liflerin sonlanma alanı, dorsal boynuz ile arabölgenin medyal ve lateral kısımlarıdır. Bu grubu temsil eden türler kedi, köpek, ipek maymun (*Oedipomidas oedipus*) ve sıçandır.

Hamsterdeki kortikospinal lifler bütün omurilik boyunca seyretmekte fakat dorsal boynuzda sonlanmaktadır (Kalil, 1984; Stanfield, 1992).

Kedide, çaprazlaşan dorsolateral kortikospinal lifler (% 92) IV. - VII. tabakalar üzerinde yelpaze biçiminde sonlanır (Niimi ve ark. 1963; Nyberg - Hansen ve Brodal, 1963). Çaprazlaşmayan dorsolateral lifler (% 8), aynı taraftaki aynı alanlarda sonlanır (Walberg ve Brodal, 1953; Manghi, 1956; Glees, 1961; Armand ve Kuypers, 1980). Çaprazlaşan (% 63) ve çaprazlaşmayan (% 37) ventral kortikospinal lifler VII. ve VIII. tabakalar arasında bilateral olarak sonlanmaktadır (Nyberg-Hansen ve Brodal, 1963; Flindt - Egebak, 1979; Armand ve Kuypers, 1980). Köpekte, kediden farklı olarak birçok kortikospinal lif VIII. tabakada sonlanmaktadır (Buxton ve Goodman, 1967).

Kedide primer ve sekonder somatik duyu korteksi, omurilik boz maddesinin dorsomedyal (IV. tabaka ile V ve VI. tabakaların medyal) kısımlarına lif vermektedir (Chambers ve Liu, 1957; Nyberg-Hansen ve Brodal, 1963). Primer ve sekonder somatik duyu korteksinden kaynaklanan kortikospinal lifler, çaprazlaştıktan sonra dosolateral funikulus içinde aşağıya doğru seyretmektedir (Biedebach ve DeVito, 1980; Armand ve Kuypers, 1980) (Şekil 12).

	Kedi	Köpek	Sıçan
Servikal			x
Toraks			x
Lumbal			
Sakral			



Şekil 12. Kortikospinal lifleri dorsal boynuz ve arabölgede sonlanan türler

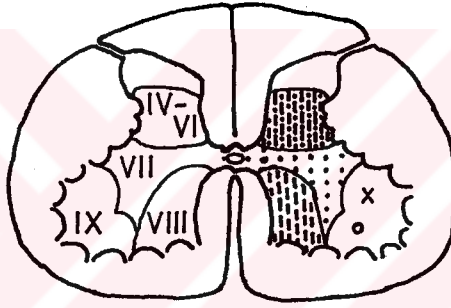
Sıçanda kortikospinal liflerin servikal ve lumbal seviyelerdeki ana sonlanma yeri V.,VI. ve VII. tabakaların lateral kısmıdır (Gemma ve ark. 1987; Gribnau ve Dederen, 1989). Ancak IX. tabaka motonöron kolonlarına doğru yayılmakla birlikte, VIII. tabakada da sınırlı bir sonlanma alanı tespit edildi. Kortikospinal liflerin sonlanması IX. tabakaya kadar ulaştığı için sıçan ön pençelerindeki digital yetenek (besini elle idare etmek gibi) çok gelişmiştir; oysa bu duruma kedide rastlanılmaz (Gemma ve ark. 1987).

3. Kortikospinal lifleri dorsal boynuz, arabölge ve lateral motonöron

hücre gruplarının dorsolateral bölgelerinde sonlanan türler :

Memelilerin bu grubunda kortikospinal lifler tüm omurilik boyunca uzanmakta ve ara bölge ile dorsal boynuzda sonlanmaktadır. Bu grupta birçok kortikospinal lif bilateral olarak ventral boynuzun ventromedyal (VII. tabaka) kısımlarına; bazı lifler de dorsolateral motonöronlara dağılmaktadır. Birkaç insanımsı maymunu ihtiva eden bu gruba, karnivor olan rakun ve küçük ayı (*Potos flavus*) da dahildir (Petras ve Lehman, 1966; Buxton ve Goodman, 1967; Wirth ve ark. 1974) (Şekil 13). Bu grupta bulunan türlerde, kortikal liflerin dorsolateral motonöron hücre grupları üzerine kontralateral dağılımı, muhtemelen parmakları tek tek hareket ettirebilme kapasitesiyle ilgilidir. Bu durum rakunun ön pençesindeki parmakların dikkat çekici hareketliliğine de uygunluk göstermektedir (Armand, 1982). Prosimiae (yarımaymunlar) alt takımından ağır lori (*Nycticebus coucang*) ve senegal galagosu (*Galago senegalensis*) da bu gruba dahil edilebilir (Campbell ve ark. 1966; Goode ve Haines, 1975). Bu hayvanlarda kortikospinal lifler, bütün omurilik boyunca ventral boynuzun ventromedyal kısımlarında sonlanmaktadır.

	Rakun	Ağır lori	Senegal galagoşu	Rhesus maymunu
Servikal	x x x	x x x	x x x	x x x x
Toraks				
Lumbal				
Sakral	x	x x x	x x x	x x x x



Şekil 13. Kortikospinal lifleri dorsal boynuz, arabölge ve dorsolateral motonöron hücre gruplarında sonlanan türler.

İnsanımsı maymunlar içinde, Yeni Dünya ve Eski Dünya maymunları bu grubun tipik kortikospinal sonlanmasını göstermektedir (Liu ve Chambers, 1964; Petras, 1968; Harting ve Noback, 1970; Tigges ve ark. 1979). Rhesus maymununda kortikospinal lifler, iki ayrı grup halinde sonlanma göstermektedir (Kuypers, 1958;1960). Birinci gruptaki lifler, nukleus proprius ve dorsal boynuzun internal basilar bölgesinde kontralateral olarak sonlanmaktadır. İkinci gruptaki lifler de dorsal boynuzun eksternal basilar bölgesi ile arabölgenin dorsolateral ve ventromedyal kısmında sonlanmaktadır. Ayrıca dorsolateral motonöron hücre grubunda da kontralateral sonlanmalar vardır

(Kuypers, 1960; Liu ve Chambers, 1964). Nukleus proprius ve dorsal boynuzun internal basilar bölgesinde sonlanan kortikospinal lifler, somatik duyu korteksinden (alan 3b, 1, 2 ve 5) orijinlenir. Dorsal boynuzun eksternal basilar bölgesi ile arabölgede sonlanan kortikospinal lifler ise primer motor korteks ve alan 3a'dan orijinlenir (Kuypers, 1958, 1960; Coulter ve Jones, 1977). Santral sulkustaki lateral ve medyal alanlar, servikal ve lumbosakral genişlemedeki arabölgenin kontralateral dorsolateral kısmında sonlanan projeksiyonlara kaynaklık eder. Ayrıca bu alanlar kontralateral dorsolateral motonöron hücre gruplarına yakın olan kısımlara da lif dağıtmaktadır.

Bu gruptaki memelilerin lifleri, ikinci gruptakilerden farklı bir ventral yayılıma sahiptir. Kortikospinal sonlanma alanı, kontralateral olarak (dorsolateral motonöron hücre grubunda olduğu gibi) bilateral bir şekilde arabölgenin ventromedyal kısmını ihtiva etmektedir. Rhesus maymununda parmakları tek tek hareket ettirme kabiliyeti, bu grubun gelişen kapasitelerine uygunluk göstermektedir. Karnivor olan rakun ve küçük ayı ile simiae (gerçek maymunlar) alt takımındaki hayvanlar (Prosimiae alt takımında olduğu gibi) yürüme ve postür esnasında tabanlarına basarak hareket ederler. Ayrıca kılsız ayakları, pençeleri ve beş parmaklı kolları vardır (Schultz, 1968; Petras, 1969). Prosimiae alt takımındaki hayvanlarda kortikospinal lifler, motonöronların hücre gövdelerine ulaşamamaktadır. Bu hayvanlarda herhangi bir cisim tutulurken tam bir kavrama hareketi görülmez (Bishop, 1964). Simiae alt takımındaki hayvanlarda kortikospinal lifler dorsolateral motonöron hücre grubunun başından sonuna kadar dağılmaktadır. Bu hayvanlarda ise herhangi bir cisim tutulurken kavrama hareketi tamdır ve başparmak diğer parmakların karşısında bağımsız bir şekilde hareket edebilmektedir (Phillips, 1971).

4. Kortikospinal lifleri dorsal boynuzda, arabölgede ve lateral motonöron hücre gruplarının ventromedyal ve dorsolateral kısımlarında sonlanan türler :

Kortikospinal lifler bu grupta da bütün omurilik boyunca uzanıp lateral motonöron hücre grubu, arabölge ve dorsal boynuzda sonlanmaktadır. Bu gruptaki kortikospinal lifler, motonöronlar üzerine üçüncü gruptakilerden daha fazla dağılım göstermektedir. Bu lifler, Rhesus maymunundaki gibi sadece distal ekstremiteler kaslarının motonöronlarına dağılmayıp, proksimal ekstremiteler kaslarının motonöronları ve onları çevreleyen diğer motonöronlara da dağılır. Bu gruba uzun kollu maymun (Familya : Hylobatidae), şempanze ve insan gibi yüksek primatlar dahildir (Kuypers, 1964; Petras, 1968; Schoen, 1964,1969) (Şekil 14).

Kortikospinal liflerin çoğunluğu direk olarak motonöronlar ile değil, ara nöronlar ile sinaptik bağlantı yapar (Szentagothai - Schiemert, 1941; Chambers ve Liu, 1967). Primatlarda kortikospinal aksonların % 10-20 gibi az bir kısmı direk olarak motonöronlarda, geri kalan kısmı (% 80-90) ara nöronlarda sonlanır (Kuypers, 1960; Liu ve Chambers, 1964; Henneman, 1974).

Landgren ve ark. (1962), maymunda motor korteksin yüzeyini uyararak motonöronlardan intraselüler kayıtlar aldılar. Motor fonksiyonların kortekste lokalizasyonunu aydınlatmak için sürdürdükleri çalışmada bir grup kortikal nöron ile motonöronlar arasında monosinaptik bir bağlantı olduğu sonucuna vardılar. Direk kortiko-motonöronal bağlantılar daha çok ön ekstremitelerin distal kısımlarını innerve eden motonöronlardır (Preston ve Whitlock, 1961; Phillips ve Porter, 1977).

Monosinaptik kortiko-motonöronal bağlantının en fazla insanda bulunduğu kabul edilmekle birlikte (Kuypers, 1958), bu özelliğin sadece primatlara has olmadığı açıktır (Elger ve ark. 1977). Fare ve Raccon (bir karnivor) gibi ön ekstremitelerini ustalıkla kullanabilen hayvanlarda direk

Benzer çalışmalara dayanılarak denebilir ki ventral piramidal yol esas olarak ön ekstremiteleri, lateral piramidal yol da arka ekstremiteleri etkilerler. Kuypers (1960), çaprazlaşmayan liflerin daha çok ön boynuzdaki proksimal kasları yöneten motonöronlara uzandıklarını ve postural düzenleyici olarak görev yaptıklarını ileri sürdü. Korteksin herhangi bir noktası ile vücudun aynı tarafındaki bazı hareketlerin arasında yakın bir ilişki vardır. Fakat bu ilişki sadece çaprazlaşmayan piramidal liflerle açıklanamaz. Çünkü aynı ilgi ekstrapiramidal yollarla da açıklanabilir (Wiesendanger, 1969).

III. PİRAMİDAL YOLUN VE PİRAMİDAL HÜCRELERİN FİZYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Piramidal sistemin görevi motor kontrolü düzenlemektir. İstemli hareketleri, kas tonusunu ve postürü piramidal sistem ile ekstrapiramidal sistem birlikte sağlar.

Medulla piramitlerinin uyarılmasından sonra motor korteksin yüzeyinde oluşan antidromik piramidal nöron cevapları Woolsey ve Chang (1947) tarafından araştırıldı. Rosental ve ark. (1967) korteks yüzeyini uyararak piramidal nöronları direk yoldan eksite etmeyi başardılar. Bu araştırmacılara göre yüzeyel uyarılma, önce akson kollaterallerini eksite etmekte, bu yolla hücre gövdesinin aktivasyonuna neden olmaktadır. Kedide piramidal lif popülasyonunun ileti hızı yönünden iki gruba ayrıldığı, birinci grubun ortalama 60 m/sn, ikinci grubunda 20m/sn'lik ileti hızlarına sahip oldukları tespit edilmiştir (Brookhart ve Morris, 1948; Bishop ve ark. 1953; Lance, 1954; Lance ve Manning, 1954). Lloyd (1941) büyük liflerin ileti hızının 63.5m/sn olduğunu ve bu liflerin omuriliğin ön boynuzundaki hücrelerin deşarjını durdurucu bir etkiye sahip olduklarını buldu.

Brookhart (1950), ileti hızı yüksek olan büyük liflerin distal kasları, dolayısıyla fazik hareketleri yönettiklerini, ileti hızı düşük olan küçük liflerin de tonik hareketleri ve ekstremitelerin proksimal kaslarını yönettiklerini ileri sürdü. Böylece piramidal hücreler aksonal ileti hızlarına göre hızlı (fast) ve yavaş (slow) diye iki gruba ayrıldı (Bishop ve ark. 1953; Lance, 1954; Towe ve ark. 1963; Takahashi, 1965). Aksonal ileti hızı yüksek olan liflerin genellikle korteksin V. tabakasından, düşük olan liflerin de yüzeyel tabakalardan orijinlendikleri gösterildi (Towe ve ark. 1963).

Piramidal Hücrelerin Membran Karakteristiği

Takahashi (1965), Lux ve Pollen (1966), nembotal ile anestezili kedilerin motor kortekslerindeki piramidal nöronların membran dirençlerini ve zaman sabitelerini (time constant) araştırdılar. Takahashi; istirahat membran potansiyelleri - 58 mV'dan fazla olan hızlı piramidal nöronların membran dirençlerini $5.9 \pm 2.8 \text{ M}\Omega$ ve aynı özellikteki yavaş nöronlarınkini $10.1 \pm 2.5 \text{ M}\Omega$ olarak tespit etti. Bu iki tip hücrenin zaman sabiteleri arasında açık bir fark yoktu. Lux ve Pollen'in vardığı sonuçlar Takahashi'ninkilere yakındı. Elde edilen değerler daha önce motonöronlar için saptanan değerlerin 3-5 misli kadardı. Lux ve Pollen büyük Betz hücrelerinin spesifik membran kapasitelerini 2.5 - 5 mikron farad/cm² buldu. Belirtilen değerler piramidal hücrelerde membran direncinin büyüklüğüne bağlı olduğunu, hücre yüzeyi arttıkça direncinin azaldığını gösteriyor.

Deşarj Özelliği

Merkez sinir sisteminde bulunan birçok hücre gibi piramidal hücrelerde de -50 ile -70 mV arasında istirahat potansiyeli ve 100 mV kadar olan aksiyon potansiyeli görülür. Piramidal hücreler, ard potansiyelleri bakımından omurilik motonöronlarından farklıdır. Motonöronlarda çok belirli hiperpolarize ard potansiyelleri görülür. Bunlar motonöronun deşarj frekansını düşürerek sabit

ve kararlı bir seviyede tutarlar. Muhtemelen, belirtilen biyofizik özellik innerve edilen kasların mekanik özellikleriyle uygunluk göstermektedir. Motonöronların aksine, kaslara değil, diğer nöronlara akson vermekte olan piramidal nöronların deşarj frekansı pek sınırlandırılmaz. Piramidal nöronlarda ancak çok küçük hiperpolarize ard potansiyeller görülür ve bundan dolayı deşarj frekansları saniyede 100'e kadar çıkabilir. Hatta hipokampusta bulunan bazı piramidal hücrelerde depolarize ard potansiyelleri de görülür. Bu hücreler kısa ve yüksek frekanslı böstler şeklinde deşarj yaparlar (Martin, 1991).

Maymun (Herman ve ark., 1985) ve kedide (Ghosh ve Porter, 1988) kortikokortikal sinaptik etki (elektrofizyolojik yoldan) ile piramidal nöronların kısa bir latense sahip oldukları gösterilmiştir. Kedide korteksin III. ve V. tabakasında bulunan piramidal nöronların premotor korteksin uyarılmasıyla 1.1 - 4.0 msn, somatik duyu korteksinin uyarılmasıyla da 1.1 -6.5 msn'lik bir kısa latensten sonra uyarıldıkları (Ghosh ve Porter, 1988) ve bunun sonucunda elde edilen potansiyellerin eksitator postsinaptik potansiyeller (EPSP) olduğu gözlemlendi. Piramidal nöronların bu kısa latensli cevabını 50-200 msn kadar süren uzun bir inhibitör cevap izliyordu.

Piramidal Nöronlara ait Transmitterler ve Sinapslar

Kortekste ki nöronların kullandıkları transmitter maddelerin hepsi tam olarak tespit edilememiştir. Piramidal nöronların uyarıcı hücreler oldukları bilinmektedir. Piramidal hücrelerin amino asit transmitterlerden glutamik asit veya aspartik asit serbestleyerek etkilerini gösterdikleri düşünülmektedir (Schmidt, 1989; Martin, 1991). Piramidal hücrelerin kortekse çıkan apikal dendritleri eksitator sinapslar yapar ve aranöronlar ile diğer birçok aferentten giriş alır (aksodendritik sinaps). Aksona yakın olan bazal dendritler ise inhibitör sinapslar kurmaktadır. Genel olarak duraklatıcı sinapslar, uyarıcı sinapslara göre hücre gövdesine daha yakın olurlar. Bu durum informasyonun hazırlanması bakımından son derece önemlidir. Örneğin beyin korteksindeki

sepet hücresi piramidal nöronun gövdesinde duraklatıcı sinapslar (GABA'yı kullanarak) yapar. Böylece piramidal hücrenin trigger bölgesinde bir potansiyelin meydana gelmesini daha yakından ve en etkili biçimde kontrol eder; gerektiğinde önleyici etkisini gösterir (Schmidt, 1989; Martin, 1991).

Hızlı ve Yavaş Piramidal Nöronlar

Hızlı piramidal nöronlar genellikle korteksin V. tabakasındadır. Çoğunluğu pia yüzeyinin 1100 - 1700 mikron altında bulunur. Ortalama antidromik latensleri 1.5 msn, akson çapları 7-20 mikron kadardır (Towe ve ark.1963). Hızlı piramidal nöronları yavaş piramidal nöronlardan ayıran antidromik latens sınırı 2.3 msn'dir (Takahashi, 1965; Endo ve ark. 1973; Calvin ve Sybert, 1976). Latensi 2.3 msn'den fazla olanlar yavaş, az olanlar hızlı nöronlardır. Yavaş piramidal nöronlar yüzeyel tabakalarda bulunurlar. Towe ve ark. (1963), yavaş piramidal nöronlar için en uzun antidromik latensi 10 msn olarak buldular. Bu değere göre ince liflerin çapı 1 mikron, ileti hızı ise 6m/sn civarında olmalıdır. Diğer çalışmalarda yavaş piramidal nöronlar için maksimum antidromik latens 5.2 msn olarak tespit edildi (Takahashi, 1965; Yoshida ve ark. 1966; Calvin ve Sybert, 1976). Bu değer lif kalınlığının 2 mikron, ileti hızının da 13 m/sn olmasını gerektirir. Maymunlarda yapılan çalışmaların sonuçları (Evarts, 1965) yukarıdaki sonuçlara uymaktadır.

Koike ve ark. (1970)'na göre yavaş piramidal nöronlarda rheobase hızlı piramidal nöronlarınkinden düşüktür. Fakat aksonlar için durum bunun tersidir. Yani, ince lifleri eksite etmek için medulla piramitlerine uygulanan uyarının şiddeti, kalın lifleri eksite eden uyarının şiddetinden fazladır (Wiesendanger, 1969). Diğer taraftan histolojik çalışmaların verilerine göre, ince liflerin sayısı kalın liflerin sayısından daha çoktur (Wiesendanger, 1969; Ayyıldız 1989). O halde, yavaş hücre oranının elektrofizyolojik çalışmalarda bulunan miktarlardan daha çok olması gerekir. Muhtemelen ince aksonların hücreleri çok küçük olduklarından ve yüzeyel tabakalarda yerleştiklerinden dolayı bunların bir

kısmını mikroelektrofizyolojik, özellikle intraselüler kayıt yöntemleriyle izole etmek mümkün olmamaktadır. Nitekim intraselüler teknikle çalışan Calvin ve Sybert (1976)'e göre medulla piramitlerinden geçen liflerin % 81'i hızlı, % 19'u yavaş hücrelere aittir. Fakat ekstraselüler yöntemi tercih eden Towe ve Harding (1970)'e göre lif popülasyonunun % 52'si hızlı, % 48'i de yavaş hücrelerden kaynaklanmaktadır.

Takahashi'nin (1965) ileti hızı 21m/sn altındaki piramidal lifleri yavaş; 21-90m/sn arasında olanları hızlı diye iki gruba ayırmasından sonra, Deschenes ve ark. (1979) kedide bu liflere kaynaklık eden hücrelerin morfolojik özelliklerini Golgi impregnasyon ve intraselüler HRP metoduyla araştırdılar. Hızlı piramidal nöronların büyük hücre gövdelerine sahip olduklarını, bazal ve apikal dendritlerinin tanjantal planda geniş bir alana yayıldıklarını gösterdiler. Diğer taraftan yavaş piramidal nöronların apikal dendritleri sonlanırken fazla sayıda dallanma gösterirken ve orta derecede spin taşıırken; hızlı piramidal nöronların terminal apikal dendritleri az dallanma ve düz bir yapı gösterir. Her iki tip nöronda uzun inisi antiapikal ve oblik dendritlere sahiptir. Ancak hızlı piramidal nöronların antiapikal ve oblik dendritleri daha uzak mesafelere gittiği için bu yönüyle de yavaş piramidal nöronlardan ayrılmaktadır (Deschenes ve ark. 1979).

Periferik Sinirlerin ve Subkortikal Yapıların Piramidal Nöronlar ile Etkileşimi

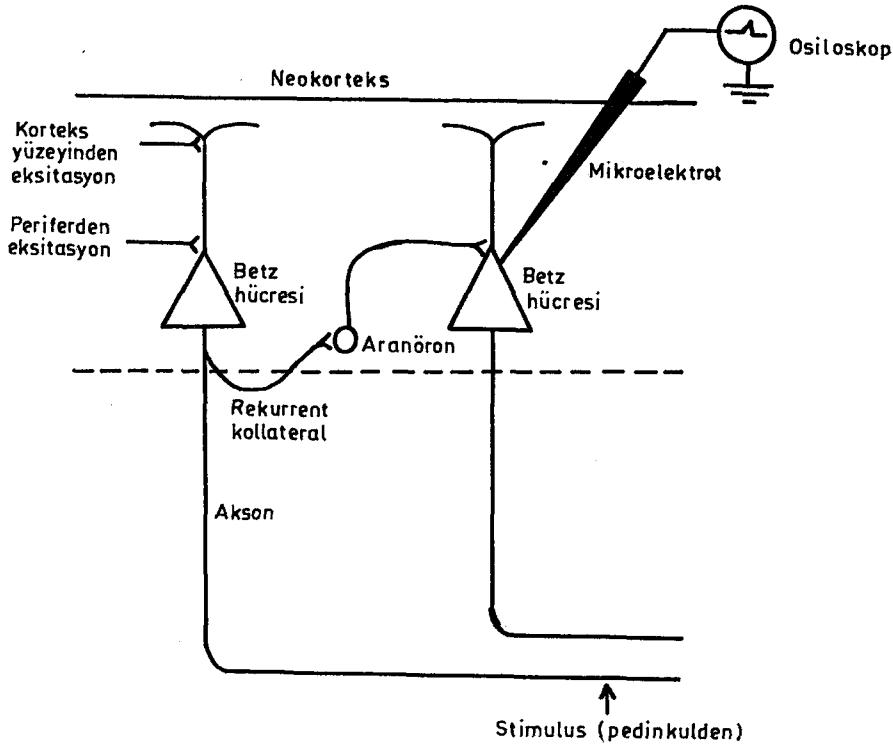
Towe ve Kennedy (1961), piramidal sistemdeki nöronların aktive edilmesinde; kasları innerve eden sinirlerin uyarılmasının, deri sinirlerinin uyarılması kadar etkili olduğunu buldular. Swett ve Bourassa (1967) grup la aferentlerini uyararak piramidal nöronları eksite etmeyi başardı. Adı geçen araştırmacılar Grup la aferentlerinin, motor korteksin posterior sınırına kadar uzandıklarını biliyorlardı (Hassler ve Muhs-Clement, 1964). Bu bilgiye dayanan çalışmanın sonunda, Grup la 'ların uyarılmasının piramidal hücrelere kolaylaştırıcı bir etki gösterdiği açıklandı. Ayrıca SII (anterior ectosylvian gyrus)

bölgesinin küçük bir kısmında da la aferentlerinin etkisi gözlemlendi (Andersen ve ark. 1964; Landgren ve Wolsk, 1966).

Kedide, talamusun spesifik çekirdeklerinden olan nukleus ventralis lateralis'in stimülasyonu sonunda yavaş piramidal nöronların polisinyaptik, hızlı piramidal nöronların ise monosinyaptik yoldan aktive oldukları gösterildi (Yoshida ve ark. 1966).

Rekurrent Kollaterallerin Hızlı ve Yavaş Piramidal Nöronlara Etkisi

Rekurrent kollateraller daha çok korteksin V. ve VI. tabakalarında bulunan büyük piramidal hücrelerin aksonlarından ayrılırlar (Cajal, 1909; Sholl, 1956). Rekurrent sinaptik etkiyi ilk defa Chang (1955) araştırdı. Daha sonra, antidromik uyarı sonunda oluşan eksitator ve inhibitör postsinyaptik potansiyeller tanımlandı. İnhibitör sinapsların genellikle piramidal nöronların somatik kısımlarında (Kubota ve ark. 1965) eksitator sinapsların ise apikal dendritlerde lokalize oldukları gösterildi (Eccles, 1966). Rekurrent inhibitör ve eksitator mekanizmanın açıklanmasında Eccles (1966)'ın piramidal nöronları kollateralleri yoluyla, eksitator ve inhibitör ara nöronlar üzerinden birbirlerini etkiledikleri şeklindeki hipotezinin doğru olduğu gösterildi. Takahashi ve ark. (1967) ince lifli piramidal nöronların kalın lifli piramidal nöronlara rekurrent kollateralleri yoluyla eksite edici etki yaptıklarını buldular. Pedinkulusun uyarılmasının Betz hücrelerinde 50-100 ms'n'lik uzun bir inhibisyona neden olduğu gösterildi (Suzuki ve Tukahara, 1963) ve bu inhibisyon Betz hücrelerinin rekurrent yoldan inhibisyonuna bağlandı (Şekil 15).



Şekil 15. Suzuki ve Tukahara (1963) 'ya göre bir Betz hücresinin rekurrent kollateral yoluyla diğerini inhibe etmesi.

Maymunda hızlı piramidal yol hücrelerinin yaklaşık % 20'si, yavaş piramidal hücrelerin ise % 8'i nukleus rubere (red nukleus) kollateral göndermektedir. Maymunda motor korteksin çıkarılmasından sonra subkortikal ak madde ve piramidal yolun uyarılmasıyla nukleus ruber nöronları üzerinde fasilitatör etkiler gözlenmiştir (Asanuma, 1981). Piramidal akson kollateralleri subkortikal motor nukleuslara ve duyu aradurak nukleuslarına uzanarak oradaki nöronları uyarmakta ya da duraklatmaktadır.

Creutzfeldt ve ark. (1966), korteks içi inhibisyonun tamamen veya kısmen inhibe edici sistemle iletildiği fikrini savundular. Krnjevic ve ark. (1966), piramidal yol hücrelerinin inhibisyonunda korteksin uyarılmasının antidromik uyarılmadan daha etkili olduğunu belirttiler. Rekurrent kollateral sistemin, aferent impulslara karşı piramidal nöronların eksitabilitesini düzenlediği ve bu nedenle korteksin outputunu şekillendirdiği söylenebilir (Brooks, 1965).

Piramidal Sistemin Fleksör ve Ekstensör Kaslara Etkisi

1896'da (Wertheimer ve Lapage) medulla piramitlerinin ventral yüzeyine uygulanan elektriksel uyarının fleksör bir hareket oluşturduğu tespit edildi. Daha sonra piramidal stimülasyonun fleksörleri aktive, ekstensörleri inhibe ettiği gösterildi (Mettler ve Mettler, 1940; Laursen ve Wiesendanger, 1966).

Motor korteksin uyarılması ile kedi arka ekstremitelerindeki fleksör kasların ve bu kasları innerve eden motonöronların uyarıldıkları, fakat aynı impulsların ekstensör motonöronları ve ekstensör kasları inhibe ettiği kesin olarak ortaya çıkarıldı (Preston ve Whitlock, 1963; Uemura ve Preston, 1965; Bannister ve Porter, 1967). Kırmızı ve fazik bir kas olan gastrokinemius, ilgili kortikal bölgenin uyarılması sonucu kasılır. Beyaz ve tonik soleus kası ise gevşer (Preston ve Whitlock, 1963). Bu nedenle piramidal sistemin tonik aktiviteyi azalttığı, fazik aktiviteyi arttırdığı düşünülebilir.

Piramidal Sistemin Renshaw Aranöronlarına Etkisi

Renshaw aranöronları antidromik olarak uyarılınca deşarj yaparlar. İşte böyle bir deşarj anında pericruciate korteks uyarılırsa Renshaw aranöronlarının deşarjı azalır ya da durur. Eğer piramitler kesilecek olursa aranöronların korteks tarafından inhibe edilmediği görülür (Wilson, 1966; MacLean ve Leffman, 1967).

Gama Motonöronlarına ve Kas İçciklerine Piramidal Sistemin Etkisi

Gama motonöronları ile kas içcikleri de supraspinal merkezlerin etkisindedir. Piramidal sistemin fusimotor sisteme olan etkisini göstermek için, piramitlerin dışında tüm beyin sapı enine olarak kesilmiş ve piramidal ya da kortikal uyarımın kas içcikleri sistemine etkisi araştırılmıştır.

Fidone ve Preston (1967), kedide arka ekstremitenin fleksör ve ekstensör gama motonöronlarına motor korteksin etkisini açıklamak için çalıştılar. Onlara göre; pericruciate korteksin uyarılması fusimotor sistemde fleksör

motonöronların resiprokal aktivasyonuna ve ekstensör motonöronların resiprokal inhibisyonuna neden olur. Kas kontraksiyonu esnasında motor korteks uyarılacak olursa kas içiği molası azalır veya tamamen kaybolur.

Primatlarda piramidal liflerin gama - motonöronlarla monosinaptik bağlantı yaptıkları gösterildi (Asanuma, 1981). Kortikofusimotor bağlantıların elektrofizyolojik yöntemle incelenmesinden sonra kortikal seviyede gama - temsiline varlığı anlaşıldı (Asanuma, 1981).

Kedide motonöronlar ile piramidal sistemin etkileşimi Lloyd (1941)'a göre aranöronlar aracılığı ile olur. Primatlarda ise motonöronların bir kısmı direk yani monosinaptik bir yol ile kontrol edilir (Bernhard ve Bohm, 1954). Wall (1967)'a göre omuriliğin arka kökündeki nöronların, derinin uyarılmasına veya ekstremitelerin pasif hareketlerine karşı verdikleri cevaplar supraspinal merkezlerin etkisi altındadır. Nyberg-Hansen ve Brodal (1963)'a göre, kedide arka boynuzun dorsal kısmındaki hücre tabakaları postcruciate ve ventral kısmındakiler de precruciate kortekste bulunan piramidal nöronlar tarafından etkilenirler.

Antidromik Kortikal Yüzey Potansiyelleri ile Piramidal Sistem Arasındaki İlişki

Piramidal yolun medulladan veya diğer bir bölgeden uyarılması kortekste yüzey potansiyelleri oluşturur (Lance ve Manning, 1954). Jabbur ve Towe (1961), duysal motor korteksten aldıkları kayıtları inceleyerek memelilerde antidromik kortikal cevabın iki komponentten oluştuğunu gösterdiler. Onlara göre kısa latensli birinci komponent (alfa komponenti) hızlı piramidal nöronların cevabıdır ve ileti hızı 55 m/sn'dir. Uzun latensli ikinci komponent (beta komponenti) yavaş piramidal nöronların cevabıdır ve ileti hızı 17-25 m/sn arasındadır. Beta komponentinin süresi alfaninkinden daha uzundur. Takahashi (1965), Jabbur ve Towe'ı doğrulayarak kortikal yüzey potansiyellerinin alfa ve beta diye iki dalgadan oluştuğunu ve bunların herbirisinin farklı ileti hızlarına

sahip olan iki grup lifi temsil ettiklerini gösterdi. Bu araştırmacıya göre birinci dalga (alfa) için ileti hızı 64 m/sn, ikinci dalga (beta) için ileti hızı 13.3 m/sn'dir. Takahashi aynı çalışmada piramidal uyarılmaya karşı tek nöron cevabını mikroelettrot yardımı ile kaydettiğinde iki negatif dalga izledi (N_1 ve N_2). 100 / Hz'lik repetitif uyarım bunların durumunu değiştirmiyordu. Bu nedenle N_1 ve N_2 dalgalarının antidromik orijinli olduklarına ve piramidal nöronların iki grubunu temsil ettiklerine karar verdi. Stone (1972), farelerde yaptığı çalışmaların sonunda beta dalgasının yavaş piramidal nöronlara ait olmadığını gösterdi. Bu araştırmacıya göre, beta dalgası 200/Hz'lik repetitif uyarımdan sonra kaybolmaktadır. Ayrıca beta dalgasının latensi yavaş piramidal liflerin direk yoldan saptanan latenslerine uymamaktadır. Bu nedenle beta dalgasının kaynağı yavaş piramidal nöronlar olamaz. Bu dalganın kaynağı için aynı noktaya bağlı iki olasılık vardır :

1. Stimulus medial lemniskusa (ML) yayılmaktadır.

2. Dorsal kolon nukleusunda bulunan ve medial lemninkusun orijini olan hücreler, piramidal liflerin kollateralleri tarafından sinaptik olarak aktive edilirler. Bu durumda yine beta dalgası medial lemniskusu temsil etmektedir. Nitekim medial lemniskusun kesilmesinden sonra beta dalgasının kayboluşu belirtilen olasılıkları doğrulamaktadır (Stone, 1972). Stone (1972)'a göre alfa dalgası V. kortikal tabakada bulunan piramidal nöronların cevabıdır. N_1 ve N_2 dalgaları da sırası ile hızlı ve yavaş piramidal hücrelerin aktivitesini temsil etmektedir.

1978 yılında Marangoz kedilerde beynin somatomotor korteksinde bulunan piramidal nöronları ekstraselüler mikroelettrot tekniği kullanarak aksonal ileti hızlarına göre yeniden sınıflandırdı. İpsilateral piramide elektriksel uyarı vererek piramidal nöronların antidromik aksiyon potansiyellerini kaydetti. Sonuçta piramidal nöronları ileti hızlarına göre hızlı (24-100 m/sn), yavaş (11-24 m/sn) ve çok yavaş (6-11 m/sn) olmak üzere üç gruba ayırdı. Elde

edilen bu bulgular piramidal yola katkıda bulunan V. tabaka nöronlarının büyük, orta ve küçük diye üç morfolojik tipte olabileceğini göstermektedir.

Piramidal Traktusun Yan Dalları

Büyük piramidal hücrelerin aksonlarından ayrılan ve ulaştıkları kortikal bölgelerde eksitasyona ya da inhibisyona neden olan rekurrent kollaterallerden ayrı olarak, subkortikal yapılara inen diğer yan dallar da vardır. Bunların başlıcaları şunlardır.

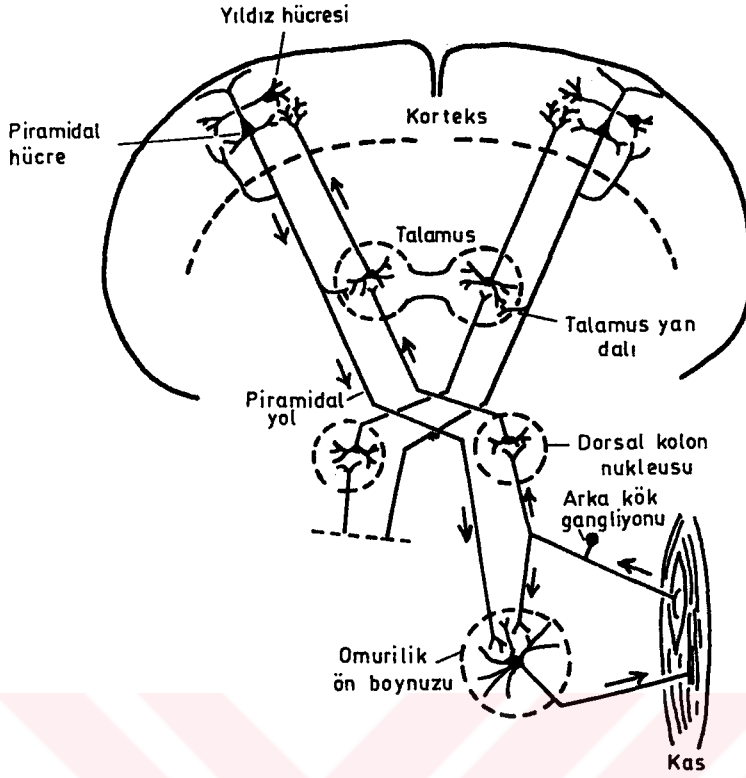
1. Talamusa inen yan dallar. Clare ve ark. (1964)'na göre bazı piramidal aksonlar talamusa kollateraller verir (Şekil 16) ve kortikal uyarım esnasında bu kollateraller talamusta fasilitasyona neden olurlar.

2. Beyin sapındaki retiküler yapıya inen yan dallar ile dorsal kolon nukleusuna ve trigeminal komplekse ayrılan yan dallar vardır (Kuypers, 1958; Valverde, 1966).

3. Pons çekirdeklerine inen yan dallar. Çok sayıdadırlar. Bu nukleustan serebelluma lifler uzandığı için, kortikospinal yol ile omuriliğe geçen impulsların bir kısmı pons çekirdekleri yoluyla serebelluma geçer (Asanuma, 1981).

4. Substantia nigraya ve red nukleusa inen yan dallar. Bunlardan bir kısmı retiküler formasyona geçerek omuriliğe ulaşır (Asanuma, 1981).

5. Nukleus caudatusa ve putamene inen yan dallar. Sayıları fazladır. Bir kısmı ekstrapiramidal yolları izleyerek beyin sapına ve oradan da omuriliğe geçer (Armand, 1982; Zilles, 1990).



Şekil 16. Piramidal sistemin bazı subkortikal yapılar ile ilişkisi.

EEG'nin Oluşumuna Piramidal Nöronların Katkısı

Beynin dışında, kafatası üzerinden kaydedilen beyin dalgalarına elektroensefalogram (EEG) denir. EEG dalgalarını oluşturan önemli etkenlerden birisi de piramidal nöronlardır. Bu nöronların apikal dendritleri birbirlerine paralel olarak uzar ve korteks yüzeyine yaklaştıklarında yüzeye paralel seyreden son dallarını verirler (Creutzfeldt, 1974). İnhibitör sinapslar piramidal nöronun gövdesinde veya gövdeye yakın kısımlarda, eksitator sinapslar ise apikal dendritlerde lokalize olmuştur (Kubota ve ark. 1965; Eccles, 1966; Creutzfeldt, 1974; Martin, 1991).

Piramidal nöronlarda potansiyel değişimleri başlayınca, belirtilen morfolojik yapı nedeni ile kortekste açık akım alanları oluşur. Açık akım alanlarındaki değişiklikler korteks yüzeyinden ya da başın derisinden kaydedilebilir. Alınan kayıtlar korteks içi EPSP (eksitator postsinaptik

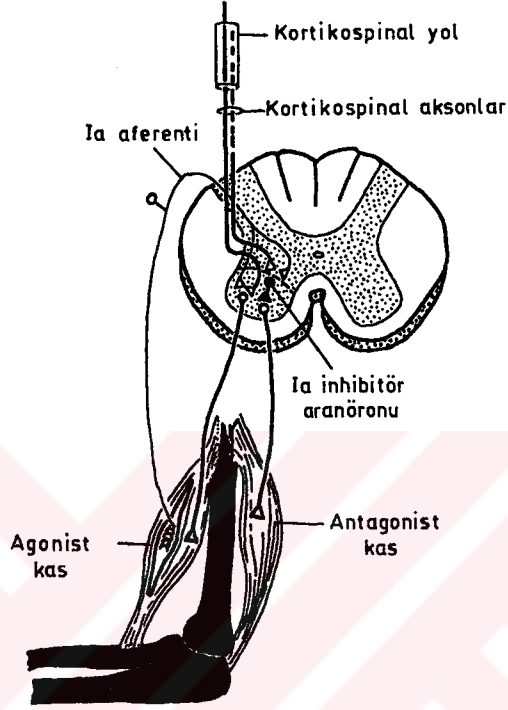
potansiyel) ve IPSP (inhibitör postsinaptik potansiyel)'lerin cebirsel toplamından ibarettir. Yüzeyel tabakalardaki nöronal yapıların EPSP'leri, EEG dalgalarının negatif kısımlarını; derin kortikal yapıların EPSP'leri de EEG dalgalarının pozitif kısımlarını oluştururlar. Diğer taraftan yüzeyel IPSP'ler EEG dalgalarının pozitif kısımlarının, derindekiler ise negatif kısımlarının oluşumuna katkıda bulunurlar (Creutzfeldt, 1974; Martin, 1991). Marangoz (1978), ekstraselüler mikroelettrot tekniği ile kedide yaptığı çalışmada, yüzeyel potansiyellerin oluşumuna tek piramidal nöron aktivitesinin de katkıda bulunduğunu göstermiştir.

Kortikospinal Nöronlar İle Motonöronların Bağlantısı

Preston ve Whitlock (1961) ile Phillips ve Porter (1977) primatlarda kortikospinal nöronlar ile omurilikteki alfa motonöronlar arasında direk bağlantılar olduğunu gösterdiler. Bu araştırmacılar motor korteksi uyarıp motonöronlardan eksitatör postsinaptik potansiyelleri (EPSP) kaydettiklerinde, EPSP'lerin monosinaptik bir latense sahip olduklarını buldular. Latensin kısa oluşu bağlantının direk olduğu anlamına gelir. Buna ilave olarak, motor kortekste alfa motonöronları uyaran bazı bölgelerin aynı zamanda gama motonöronları da uyardığı fakat gama motonöronlara olan etkinin polisynaptik olduğu tespit edilmiştir.

Kortikospinal nöronların sadece bir kısmı motonöronları doğrudan doğruya etkilemektedir. Diğer taraftan bu hücrelerin büyük çoğunluğu omurilikteki aranöronlar yoluyla motonöronları ve hareketleri kontrol eder. A.Lundberg (1975), kortikospinal aksonların omuriliğin refleks devrelerinde bulunan aranöronlarla sinaps yaptığını buldu. Böyle bir organizasyon sayesinde motor korteks refleksleri kontrol altında tutarak kasların ince ve kompleks hareketlerini yönetir. Neticede, kortikospinal sistemin direk etkisi ile aranöronlar üzerinden olan etkisi birleşerek birbirini tamamlar. E. Jankowska (1976) ve arkadaşları, kortikospinal hücrelerin bazı motonöronları monosinaptik

yoldan uyardıklarını fakat antagonist kasları innerve eden motonöronlarda disinaptik inhibisyona sebep olduklarını buldular (Şekil 17). İki sinapslı bu inhibisyon Ia inhibitör aranöronları ile iletilir.



Şekil 17. Kortikospinal nöronların Ia inhibitör aranöronlar üzerinden antagonist kaslara etkisi (Ghez, 1991).

Beyin korteksi, beyin sapı aranöronları yoluyla omurilikteki devreleri dolaylı yoldan da etkiler. Mesela rubrospinal nöronlar küçük kortikospinal hücrelerden ve alan 6'da bulunan bazı kortikorubral nöronlardan direk sinapslar alır. Aynı şekilde, motor ve premotor kortekslerde bulunan bazı hücreler retikülospinal, vestibular ve diğer beyin sapı nöronlarına akson verirler. Sonra belirtilen nöronların aksonları da omuriliğe uzanır. İşte bu bağlantılar sayesinde beyin korteksi postür ve ekstremitelerin proksimal

kaslarıyla ilgili hareketler gibi beyin sapında organize olan birçok otonom cevabı düzenleyebilir.

Piramidal Sistemin İstemli Hareketlere Etkisi

Motor korteksteki tek hücrelerin normal hareketleri nasıl etkilendiği 1960'lı yıllara kadar pek bilinmiyordu. 1966 yılında E. Evarts, besini elde edebilmek için belli hareketleri yapmak üzere eğitilmiş hayvanlarda motor hareketler yapılırken beyindeki tek hücrelerin aktivitesini kaydetti.

Evarts önce bilek ekleminde fleksiyon ve ekstensiyon yapmak üzere eğitilmiş maymunda presantral kortekste bulunan ve piramidal yola akson veren nöronların deşarj şeklini araştırdı. Motor korteksteki bileğin temsil edildiği alanda bulunan piramidal hücrelerin deşarjı bilek ekleminde meydana gelen hareketin yönüne göre değişmekteydi. Bazı nöronların deşarj frekansı fleksiyon esnasında artarken diğerleri ekstensiyon esnasında aktivite göstermekteydi. Ayrıca, nöron deşarjı kasın kasılmasından daha önce başlamaktaydı.

Evarts (1968) daha sonra piramidal nöron aktivitesiyle hareketin hangi özelliğinin kodlandığını araştırdı. O, hücre deşarjıyla ekstremite pozisyonunun mu, yoksa ekstremite kasları tarafından uygulanan kuvvetin mi kodlandığını merak ediyordu. Eğer nöronlar kuvveti değil de sadece ekstremite pozisyonunda istenen değişmeyi kodluyorsa o zaman kaslar tarafından tatbik edilen kuvvet değiştiğinde hücre deşarjı değişmemeliydi. Bunun aksine eğer hücreler kasların uyguladığı kuvveti kodluyorsa o zaman ekstremite pozisyonu değişirken nöronal aktivite aynı kalmalı, fakat kasa vurulan yükün miktarına bağlı olarak değişmeliydi.

Belirtilen ihtimaller denendikten sonra deşarj frekansının , kolun pozisyonundan çok, kolun hareketine karşı koyan kuvvete bağlı olarak değiştiği bulundu. Yani, piramidal hücre deşarjı kas tarafından gösterilmesi gereken kuvveti kodlamaktaydı. Fleksörün yükü artınca nöronun deşarj frekansı

artmakta, fakat ağırlık fleksiyonu kolaylaştıracak, ekstensiyona karşı gelecek şekilde ayarlanınca nöronun deşarjı durmaktadır. Bileğin ekstensör ve fleksör kaslarından alınan kayıtlar, fleksiyonun sadece antagonist ekstensör kasların gevşemesiyle başarıldığını göstermiştir. Eğer yük fleksiyona karşı koyar ve hayvan bileğin fleksör kaslarını daha büyük bir kuvvetle kasarsa hücre deşarjı yüksüz devredeki göre daha yüksek frekans göstermektedir.

Kortikal Ekstrapiramidal Yollar

Korteksin frontal, parietal, temporal ve kısmen oksipital loblarından kaynaklanırlar. Beyin sapı retiküler formasyonu dahil subkortikal yapıların geniş bir kısmına inerler. Bu yolların taşıdığı impulslar omuriliğe ulaşır (Ruch ve Patton, 1965). Ekstrapiramidal yolların vücuttaki görevi piramidal sisteminkine benzer ve motor kontrolün sağlanmasında piramidal sistemle paralel çalışır. Kortekste hücreslerden başlayıp subkortikal yapılara uzanan ekstrapiramidal yolların piramidal yollardan önemli farkı vardır (Ruch ve Patton, 1965; Seeley ve ark. 1989; Kennedy, 1990; Ghez, 1991).

1. Ekstrapiramidal yollardaki lifler korteksten omuriliğe kadar uzanmazlar. Bazal gangliyonlara, beyin sapı nukleuslarına veya retiküler formasyona kadar uzar, buralarda sinaptik bağlantılar yaparlar.

2. Ekstrapiramidal yollar medulladan geçmezler. Bulbusta daha dorsal seviyeden seyrederler. Ekstrapiramidal yolların başlıcaları şunlardır:

1. Retikülospinal yollar
2. Rubrospinal yollar
3. Tektospinal yollar
4. Vestibulospinal yollar

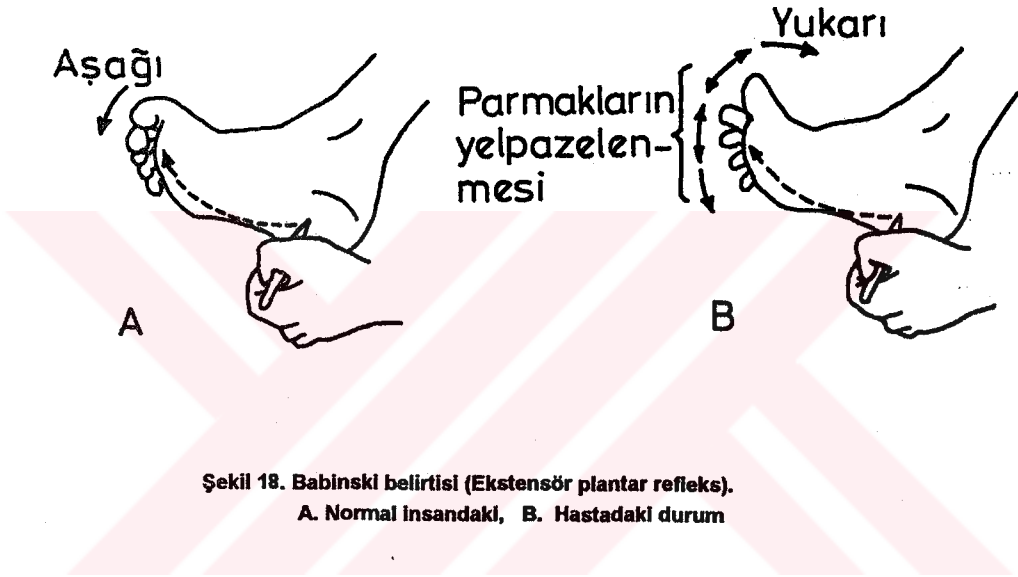
Piramidal (veya Kortikospinal) Lezyonların Etkisi

Kortikospinal aksonlar beyin korteksinden başlayıp beyin sapından geçerek omuriliğe uzandıklarından, yani çok geniş bir alanda yayıldıklarından dolayı, bu sistemle ilgili nöropatolojik tablolara sık rastlanır. Kortikospinal sistemi tutan lezyonların en genel sebebi vasküler hastalıklardır. Özellikle, internal kapsül ile korteksin lateral yüzeyine kan veren orta serebral arterin veya beyin sapını kanlandıran vertebrobasiler arterin tıkanması kortikospinal sistemde lezyonlara sebep olur. Tümörler, travma ve miyelin bozulmasına sebep olan hastalıklar çok rastlanan diğer sebeplerdendir.

Hughlings Jackson, kortikospinal sistemde lezyon olması halinde iki çeşit anormallik veya belirti görüldüğünü, bunlara pozitif ve negatif belirtiler denebileceğini ileri sürdü (Jakson, 1932). Kortikospinal sistem normal kontrol yeteneğini yitirdiğinde negatif belirtiler görülür. Bir lezyondan sonra anormal motor davranışlar görülmesine veya uyaranlara karşı anormal cevaplar verilmesine de pozitif belirtiler denir. Serbestlenme fenomenleri diye de adlandırılan pozitif belirtilerin sebebi, aranöron şebekelerine giden duraklatıcı etkilerin ortadan kalkması olabilir. Kortikospinal sistemin lezyonlarında görülen negatif belirtilerden birisi izole kas gruplarını ayrı ayrı hareket ettirememedir. Bu yetmezliğin sebebi kortikospinal nöronlar ile motonöronlar arasındaki özel direk bağlantıların kaybolmasıdır. Omurilik nöronlarına olan kolaylaştırıcı etkiler ortadan kalkınca görülen diğer önemli negatif belirtiler, kasların normalde olduğu gibi hızlı kasılamaması ve kas zaafiyetidir. Lezyondan hemen sonra çok belirgin olan kas zaafiyeti zamanla azalabilir (Ghez, 1991)

Kortikospinal sistemi tutan bir lezyondan sonra görülen serbestlenme fenomenleri içinde yer alan ve klinik nörolojide de çok kullanılan önemli birisi Babinski belirtisi veya diğer bir deyişle plantar reflekstir. Bu belirti 1896 yılında nörolog Joseph Babinski tarafından frengili bir hastada keşfedildi. Frenginin bir çeşidi olan meningovasküler frengi, beyinde vasküler lezyonlara sebep olur. Belirtilen lezyonlar sıklıkla kortikospinal yolu etkiler. Babinski, sert bir cisimle

ayak altı çizildiğinde, sağlıklı kişilerde görülmeyen ayrı bir refleksi tanımladı. Normal insanlarda böyle bir uyaran ayak parmaklarının hepsinde fleksiyona sebep olur (Şekil 18 A). Kortikospinal sistemde lezyon olunca ayak baş parmağında ekstensiyon görülür. Diğer parmaklar da yelpaze gibi açılarak ona eşlik eder (Şekil 18 B). İşte bu cevaba ekstensör plantar refleks veya Babinski belirtisi denir (Ghez, 1991).



Şekil 18. Babinski belirtisi (Ekstensör plantar refleksi).
A. Normal insandaki, B. Hastadaki durum

Daha sonra Landau ve Clare (1959), ekstensör plantar refleksin gerçekte artmış bir fleksiyon refleksi olduğunu, piramidal lezyondan dolayı serbestlendiğini ve vücut kısımlarını zararlı uyaranlardan uzaklaştırmaya yarayan geri çekme refleksleri familyasına girdiğini buldu.

Marshall (1936), piramidotomiden sonra kedide istemli hareketlerin yavaşladığını gösterdi. Laursen ve Wieselanger (1966), kedide bulbus seviyesinde piramitlerin tek yanlı kesilmesinin şartlı ve şartsız kaşınma reflekslerini etkilemediğini, şartsız reflekslerin piramidotomiden önce ve sonra aynı eşik değere sahip olduklarını belirttiler. Gene aynı çalışmaya göre tek taraflı piramidal lezyonlar, tonik fleksör aktivitenin azalmasına sebep olur. Tabii

ve elektriksel uyarıların oluşturduğu fazık fleksör refleksler de tek taraflı piramidal lezyonlardan etkilenererek depresyona uğrarlar.

Lateral kortikospinal yoldaki lezyonlar diştal kol kaslarının kontrolünde zayıflığa yol ağar. Diğer taraftan aksiyal kasları etkileyen ventral kortikospinal yoldaki lezyonlar denge, yürüme ve tırmanmada yetersizliğe sebep olur (Ganong, 1991). Suplementer motor alandaki lezyonlar insanda istemli hareketlerin azalması, akinezi ve spontan konuşmada dikkat çekici bir güçlüğün ortaya çıkmasıyla kendini gösterir (Wiesendanger, 1986). Piramidotomiden sonra kas tonusu ve deri reflekslerinde azalma görülür (Asanuma, 1981).



MATERYAL VE METOD

Deney Hayvanlarının Operasyonu, HRP Enjeksiyonu ve Kesitlerin Alınması

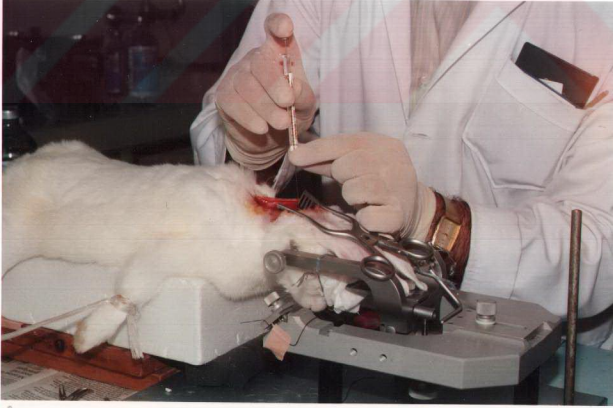
Deneyler ağırlığı 1.3 - 2.5 kg arasında değişen 11 adet Yeni Zelanda ırkı erkek albino tavşanda (*Oryctolagus cuniculus*) yapıldı (Şekil 19). Hayvanlara anestezik olarak 1.2 gr/kg üretan (i.p.) verildi. Ayrıca solunum yollarının tıkanmaması için salgıyı azaltmak amacıyla atropin sülfat (1mg/kg i.m.) verildi. Tavşanlar daha sonra bir stereotaksik (David Kopf Instrument) alete yerleştirildi. Servikal seviyede laminektomi yapıldı. Duramaterde 1 mm genişliğinde bir delik açıldı. Atlas kemiğinin alt kısmı arka kök sinirlerinin giriş hizasına kadar kırılarak kaldırıldı. Beyin korteksindeki kortikospinal nöronları retrograd yolla işaretlemek için horseradish peroxidase enziminin (HRP, Sigma Type VI) % 50'lik çözeltisi kullanıldı. HRP çözeltisi uç çapı 150- 200 µm olan, 10 µl kapasiteli bir Hamilton mikroenjektör yardımıyla 10 dakikalık bir zaman içinde verildi. Her enjeksiyonda kullanılan HRP çözeltisi 3 µl idi(Şekil 19 B).Enjeksiyon seviyesi C1 (birinci servikal segment)' de omuriliğin sağ ve/veya sol yarısının tam ortası; derinlik ise 2mm kadardı. HRP 7 hayvanda sağ C1'e verildi. Bunların 5'inden koronal; 2'sinden parasagittal kesit alındı. Sol C1 seviyesine HRP verilen 2 hayvandan koronal kesit alındı. İki hayvanda ise C1 seviyesinde bilateral enjeksiyon yapıldı.

Enjeksiyondan sonra hayvanlar 24-30 saat yaşatıldı ve derin anestezi altında perfüzyona alındı. İntrakardiyal perfüzyona serum fizyolojik ile başlandı ve % 2,5'luk glutaraldehit (Merck), % 1'lik paraformaldehit (Merck) ihtiva eden 0.1 M fosfat tamponuyla (pH=7.2-7.4, +4°C) devam edildi. Toplam 1 lt olarak hazırlanan fiksatifin yarısı mümkün olduğu kadar hızlı, diğer yarısı ise total fiksatif akış süresi 30 dakika olacak şekilde yavaş verildi.

Beyin ile enjeksiyon yapılan omurilik segmenti hemen çıkarıldı (Şekil 20). Aynı fiksatif içinde 5-8 saat süre ile 0-4° C de buzdolabında bekletildi. Ardından beyin ve omurilik % 20 oranında sukroz ihtivâ eden 0.1 M fosfat tamponu



A

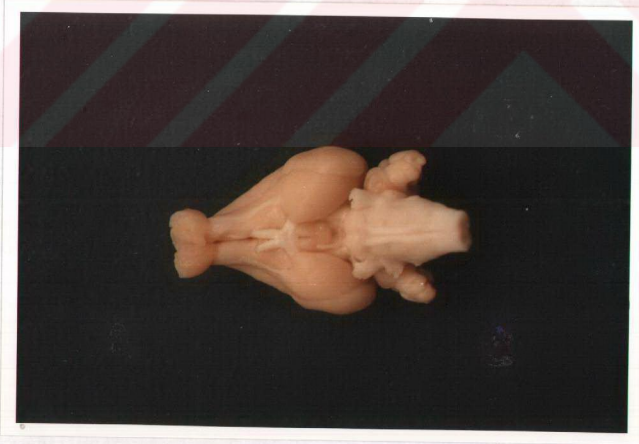


B

Şekil 19. A. Deneyde kullanılan bir albino tavşan. B. Omuriliğin birinci servikal segmentine HRP enjeksiyonunun yapılması



A



B

Şekil 20. Tavşan beyninin (A) dorsalden ve (B) ventralden görünümü

(pH 7.2 - 7.4) içine aktarılarak 2-3 gün süreyle 0-4°C de bekletildi. Fissura longitudinalis cerebri'den kesilerek sağ ve sol hemisfer ayırıldı ve 23-25°C de frozen mikrotomda donduruldu. Dokulardan Reichert Jung Cryocut E dondurma mikrotomu ile her 200 µm'de bir 40 µm kalınlığında kesitler alındı. Alınan kesitler içinde 0-4 °C 0.1 M fosfat tamponu bulunan pleksiglastan yapılmış 20-25 odacıklı kesit toplayıcısına aktarıldı (Şekil 21). Kesitler 1'den 25'e kadar numaralı odacıklara sırasıyla kondu. Sonra aynı şekilde ikinci, üçüncü ve dördüncü turlar yapıldı. Yani ikinci turda 26. kesit 1 nolu, 27. kesit 2 nolu, 50. kesit de 25 nolu odacığa gelecek şekilde sıralanarak yerleştirildi. Bu kesitler reaksiyondan önce 4°C de 0.1 M fosfat tamponunda 9-48 saat tutuldu. Tüm histokimyasal işlemler aşağıda tanımlandığı gibi tamponda serbestçe yüzen kesitlerde gerçekleştirildi.

Histokimyasal İşlemler (Mesulam, 1978)

1. Kesitler distile su ile 3 defa yıkandı (her seferinde 1 dakika süreyle)

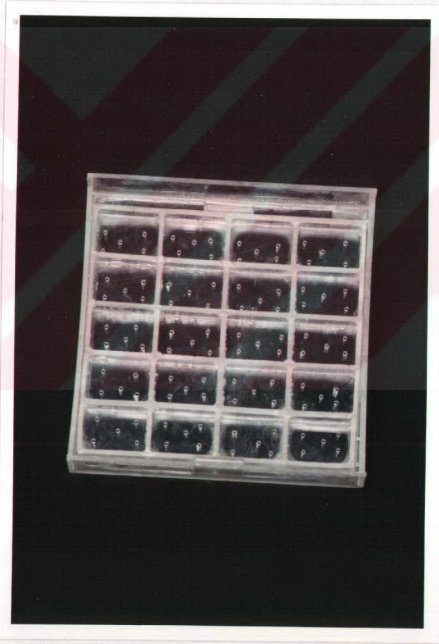
2 Oda sıcaklığında (19-23°C) 20 dakika süreyle reaksiyon öncesi ıslatma:

Kesitler bir masa üzerinde inkübasyon çözeltisine daldırıldı. Inkübasyon çözeltisi, A ve B çözeltilerinden " solusyonların hazırlanması" bölümünde belirtildiği şekilde hazırlandı. A ve B çözeltilerinin karışımı (inkübasyon çözeltisi) her defasında reaksiyon kabında ve reaksiyon başlarken yapıldı. Çözeltinin 20 dakika süreyle soluk kırmızı-kahverengi (veya açık zümrüt yeşili rengi)'ni korumasına özen gösterildi. Aksi halde kimyasal kirlenme olduğu kabul edildi.

3. Oda sıcaklığında (19-23°C) 20 dakika süreyle enzimatik reaksiyon :

Bu safhada, önce kesitler inkübasyon çözeltisinden çıkarıldı. Sonra, inkübasyon çözeltisinin 100 ml'sine 3 ml olacak şekilde % 0.3'lük H₂O₂ ilave

edildi. İnkübasyon çözeltisi ile H_2O_2 karıştırıldıktan sonra kesitler tekrar bu karışıma kondu. H_2O_2 'nin optimal miktarı deneyden deneye 2.5 - 4.5 ml arasında değişmekteydi. Bu yüzden belirtilen oranlar 5 ayrı denemeye denenerek ve en etkili miktar tayin edildi. Enjeksiyon bölgesinde neokortikal eferentlerin belirmesi hassasiyetin ölçüsü olarak alındı. Böyle bir belirti elde edildiğinde retrograd taşınmanın iyi olduğu sonucuna varıldı. Ancak, hassasiyetin iyi olduğu bazı durumlarda artefakt miktarı artmaktaydı. Artefaktı azaltmak için H_2O_2 miktarı düşürüldü. Fazla artefakt bırakmayan, fakat daha



Şekil 21. Beyin ve omurilikten alınan kesitlerin reaksiyona tabi tutulmasında kullanılan 20 (veya 25) odacıklı bir kesit toplayıcısı.

fazla HRP transportunu tespit etmeye yarayan H_2O_2 miktarı belirlenerek kullanıldı.

2. ve 3. basamaklar karanlık bir ortamda yapıldı.

4. 0-4°C de 20 dk. süreyle stabilizasyon :

3. safhadan sonra kesitler yıkanmadan 0 - 4°C deki bir stabilizasyon çözeltisine alındı. Bu çözeltinin 100 ml'sinde 45 ml distile su, 50 ml absölü alkol, 9 gram sodyum nitroferrisiyanid ve 5 ml pH'sı 3.3. olan asetat tamponu vardı. Stabilizasyonun ihmal edilmesi, sonucu değıştirmediği için deneylerimizde bu basamağı uygulamadık.

5. Oda sıcaklığında (19-23°C) durulama

Reaksiyon sonrası depo ve durulama çözeltisinde, her seferinde 1 dakika olmak üzere üç defa durulama yapıldı. Kesitler lamlara monte edilinceye kadar bu solusyonda tutuldu. Kesitler 0 - 4°C'deki çözeltide 24 saat tutuldu. Bu süre zarfında reaksiyon ürünü pek kaybolmadı.

6. Monta

Kesitler "reaksiyon sonrası depo ve durulama çözeltisi"nden çıkarılarak albumine daldırılmış lamlara monte edildi. Bu lamlar oda sıcaklığında 5-48 saat süreyle kurumaya terkedildi.

7. Zıt Boyama, Dehidratasyon, Beyazlatma ve Lamelle Kapama

Kesitler zıt boyamaya tabi tutuldu. Zıt boyanacak kesitler 3-4 dakika süreyle nötral red çözeltisinde tutuldu. Daha sonra bu kesitler şu sıraya göre dehidratasyona uğratarak beyazlatıldı.

a) distile suda	15 saniye
b) % 70'lik etanolde	15 saniye
c) % 95'lik etanolde	15 saniye
d) % 100'lük etanolde	15 saniye

- e) % 100'lük etanolde 15 saniye
- f) Kesitlerin üzerinden alkolün uçması beklendi
- g) Xylene de 1 dakika
- h) Xylene de 1-30 dk tutulduktan sonra üzerleri entellan (Merck) ve lamelle kapatıldı.

Kullanılan Solusyonların Hazırlanması

1. % 50'lik HRP Solusyonu:

2.5 mg HRP (Sigma, Tip VI) tartıldı ve 5µl serum fizyolojik içinde eritildi.

2. pH'sı 3.3 Olan Asetat Tamponu :

1M sodyum asetat (Merck) 200 ml alınarak 200 ml distile suya ilave edildi. Bu karışımın üzerine 1M HCl (BDH)'den 190 ml eklendi ve ardından solusyon distile su ile 1000 ml'ye tamamlandı. pH değeri 3.3'den bazik tarafa kaymışsa konsantre asetik asit, asidik tarafa kaymışsa konsantre sodyum hidroksit (Merck) titrasyonu ile (pH = 3.3'e) ayarlandı.

3. A Çözeltisi

92.5 ml distile su, 5 ml pH'sı 3.3 olan asetat tamponu ve 100 mg sodyum nitroferrisiyanid (Sigma) karıştırıldı. Çözeltilinin daha fazla hazırlanması için oranlar artırıldı.

4. B Çözeltisi

5 mg 3,3', 5,5' tetrametilbenzidin (TMB Sigma) 2,5 ml absölu etanole eklendi. TMB'i çözmek için 37-40°C de ısıtma işlemi uygulandı.

5. İnkübasyon Çözeltisi (A+B Çözeltisi)

2.5 ml B çözeltisi ile 97.5 ml A çözeltisi karıştırıldı. A ve B çözeltileri karıştırıldıkları zaman iki saatten daha eski olmamalarına dikkat edildi. İnkübasyon çözeltisi, inkübasyon kabında ve kesitler konmadan hemen önce hazırlandı.

6. Hidrojen Peroksit (H_2O_2) çözeltisi (Merck)

%35'lik H_2O_2 çözeltisinden distile su ilavesiyle % 0.3'lük H_2O_2 solusyonu hazırlandı.

7. Nötral Red (Sigma veya Merck) Çözeltisi

Bir litre % 1'lik sulu nötral red çözeltisine, pH'sı 4.8 olan asetat tamponundan 40 ml ilave edildi. pH'sı 4.8 olan asetat tamponunun hazırlanması için 500 ml 0.1M asetik asit ile 750 ml 0.1 N sodyum asetat karıştırıldı. Kullanmadan önce süzüldü.

8. Reaksiyon Sonrası Depo ve Durulama Solusyonu

95 ml distile suya pH'sı 3.3 olan asetat tamponundan 5 ml ilave edildi. Solusyon fazla hazırlandığında oranlar artırıldı.

Fosfat Tamponunun Hazırlanması

Aşağıdaki tablo 0.1 M sodyum fosfat tamponu hazırlamak için gerekli olan kantitatif değerleri göstermektedir (Kiernan 1981)

Fosfat Tamponu Hazırlanmasında Stok Solusyonlar :

Bu solusyonlar sodyum fosfatın su muhtevasına göre farklı şekillerde hazırlandı.

A. 0.1 M Sodyum dihidrojen fosfat (Sodyum fosfat, monobazik, sodyum asit fosfat) solusyonu :

- a) NaH_2PO_4 ten 12.40 gr tartılarak distile su ile 1000ml'ye tamamlandı.
- b) $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 'dan 13.80 gr tartıldı, distile su ile 1000 ml'ye tamamlandı.
- c) $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 'dan 15.60 gr tartıldı, distile su ile 1000 ml'ye tamamlandı.

Susuz (dehydrate) tipleri (Merck) tercih edildi. Çünkü hem higroskopik değildi hem de hava ile temas ettiğinde bozulmamaktaydı.

B. 0.1 M disodyum hidrojen fosfat (=sodyum fosfat, dibazik) solusyonu:

- a) Na_2HPO_4 'ten 14.20 g alınarak distile su ile 1000 ml'ye tamamlandı.
- b) $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ' dan 17.80 gr alınarak distile su ile 1000 ml'ye tamamlandı.
- c) $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 'dan 26.81 gr alınarak distile su ile 1000 ml'ya tamamlandı.

(Susuz olanları tercih edildi)

Tablo 3. Farklı Oranlarda Karıştırılarak Hazırlanan
0.1 M Fosfat Tamponu ve pH Değerleri

pH	A 0.1M NaH_2PO_4	B 0.1 M Na_2HPO_4
5.3	192	8
5.5	188	12
5.7	184	16
5.8	180	20
5.9	174	26
6.0	168	32
6.1	162	38
6.2	154	46
6.3	146	54
6.4	136	64
6.5	128	72
6.6	112	88
6.7	104	96
6.8	96	104
6.9	82	118
7.0	68	132
7.1	56	144
7.2	48	152
7.3	40	160
7.4	32	168
7.5	28	172
7.6	23	177
7.7	17	183
7.8	12	188
7.9	8	192

Kesit Haritalarının Hazırlanması ve Morfometrik İşlemler

Nötr kırmızısı ile boyanan kesitlerin haritaları kamera lusida (Nikon SM2 10) ile çizildi (Şekil 22). HRP ile işaretlenen hücreleri harita üzerindeki yerlerine yerleştirmek için binoküler bir mikroskop kullanıldı (Carl Zeiss. Laboval 4). İşaretleme işlemi 10x10 büyütme altında yapıldı.

Her 200 μm 'de bir alınan kesitler değerlendirmeye tabi tutuldu. Mikroskop yardımıyla her kesitteki hücre sayısı tespit edildi. Piramidal hücre çapları bir mikrometrik disk ile (10 x 40 büyütme) uzun ve kısa eksenlerinin ölçülüp, ortalamasının alınmasıyla hesaplandı.



Şekil 22. 200 mikron aralıklarla alınan seri kesitlerin haritalandırılmasında kullanılan kamera lusida.

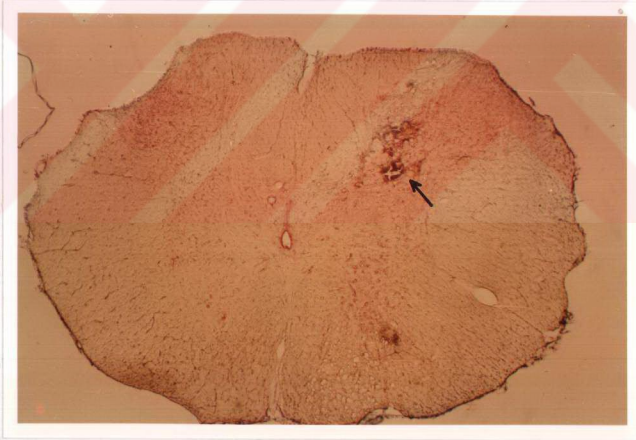
Korteksin çeşitli alanlarına ait sınırların tespitinde tavşan atlasları kullanıldı (Fleischhauer ve ark. 1980; Sheek ve ark. 1986).

Carl Zeiss Jenoval marka araştırma mikroskopuyla kesitlerden değişik büyütmelerde fotoğraflar çekildi. İstatistiksel değerlendirmelerde (çift yönlü t testi) ve histogram analizi yapılmasında "Minitab" paket programı kullanıldı.

BULGULAR

HRP'nin Omuriliğe Enjeksiyonu

Serum fizyolojik ile hazırlanan % 50'lik (2.5 mg HRP + 5 µl serum fizyolojik) HRP solusyonu tek taraflı (sağ veya sol) ve iki taraflı olarak omuriliğin birinci servikal segmentinde fissura longitudinalis posterior ile arka köklerin girdiği yerin orta kısmından 1.5 - 2 mm derinliğe 10 dakika içinde yavaşça enjekte edildi . Tek taraflı enjeksiyonlarda HRP'nin difüzyonla omuriliğin diğer yarısına geçmemesine özen gösterildi. HRP reaksiyon ürünleri omurilik enine kesitinde koyu kahverengi olarak görüldü (Şekil 23).



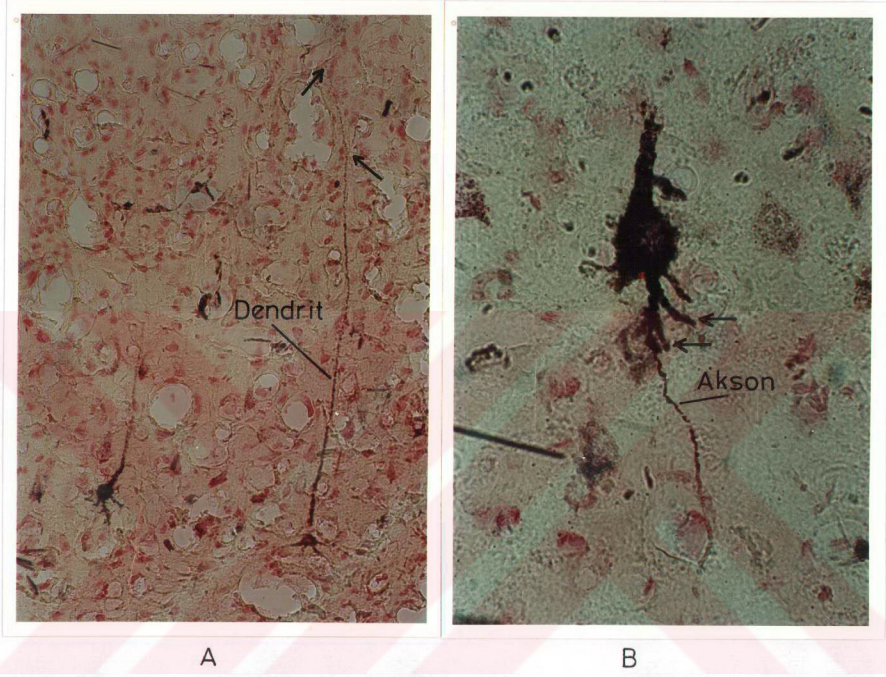
Şekil 23. Sağ servikal birinci omurilik segmentine HRP enjeksiyonu yapıldıktan sonra alınan enine kesit. (Orijinal büyütme 10 x 3.2) HRP'nin arka boynuza lokalize olduğu görülmektedir.

Kortikospinal Nöronların İşaretlenmesi

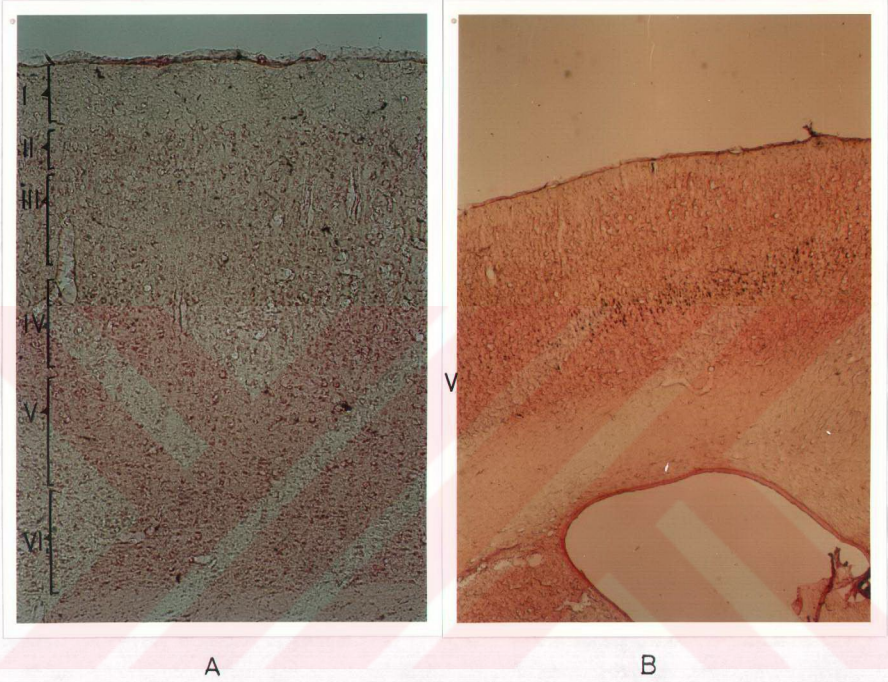
Omuriliğe verilen ve akson ucundan girerek retrograd yolla beyin korteksindeki hücre gövdelerine taşınan HRPnin işaretlediği kortikospinal nöronlara somatik duyu korteksi, motor korteks ve singular kortekste rastlandı. Mesulam (1978) tekniği kullanılan kesitlerde nukleus hariç bütün hücre gövdesi tipik siyah granüllü HRP reaksiyon ürünüyle doluydu. Bazı hücrelerde reaksiyon ürününün miktarı azdı. İşaretlenme sadece hücre gövdesiyle sınırlı değildi. Aynı zamanda piramidal hücrelerin aksonları ile apikal ve bazal dendritlerinde de gözlendi. Hatta bazı hücrelerde apikal dendritlerin III. kortikal tabakadaki bölümlerinde de HRP reaksiyon ürünleri tespit edildi (Şekil 24 A ve B).

Kortikospinal Nöronların Laminar Organizasyonu

Omuriliğe verilen HRP ile işaretlenen kortikospinal nöronların hepsi korteksin V. tabakasında gözlendi (Şekil 25 A,B). Bu hücrelerin tamamı tipik bir şekilde piramide benzemektedir (Şekil 26). İşaretlenen hücrelerin büyüklüğü değişiklik göstermekteydi. HRP alan kortikospinal nöronların iki, üç veya daha fazla hücreden meydana gelen gruplar şeklinde bir organizasyon göstermedikleri tespit edildi. İşaretli hücreler içerisinde Betz hücresi veya dev piramidal hücre denebilecek büyüklükte olanlara rastlanmadı. Hücreler V. tabakada tek bir düz hat üzerinde dizilmiş gibi görünmüyorlardı. Hatta hemisferin medyal kısımlarında çok tabakalı bir sıralanış tespit edildi. Çok tabakalı yapı hemisferin lateral kısımlarına gidildikçe tek tabakalı bir yapıya doğru yaklaşmaktadır (Şekil 27). Bu durum ek 2 ve 3 ' de yer alan seri kesitlerde de görülmektedir.



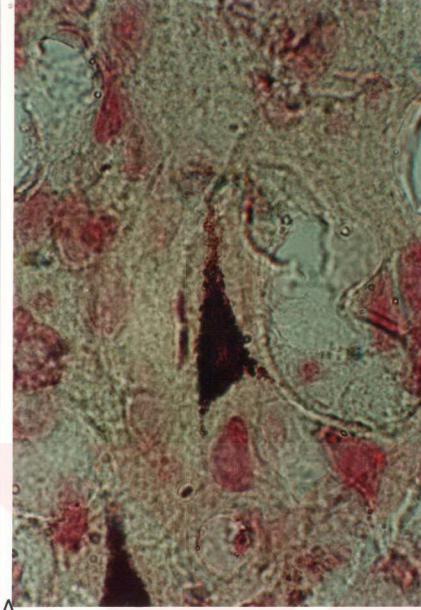
Şekil 24. Hücre gövdesi, akson ve dendritleri HRP ile işaretlenen kortikospinal nöronlar. A. Apikal dendrit III. tabakaya kadar uzanmakta ve çatallanmaktadır (Orijinal büyütme 12.5 x 25), B. aksondan ayrılan bir rekurrent kollateral görülmektedir (Orijinal büyütme 10 x 100).



Şekil 25. A. Tavşan beyin korteksinin tabakaları (Orijinal büyütleme 8 x 12.5)
B. İşaretlenen V. tabaka nöronları (Orijinal büyütleme 10 x 3.2)

Kortikospinal Nöronların Dağılımı

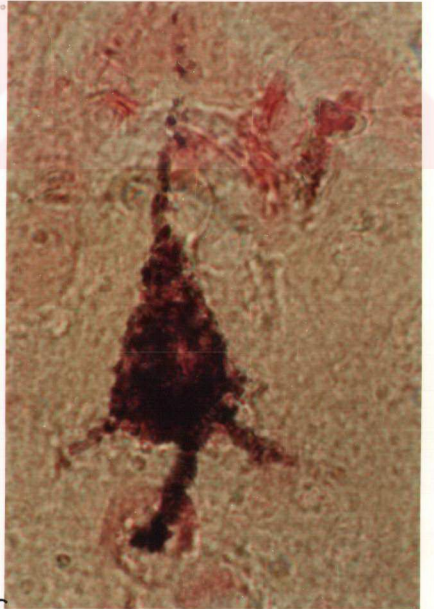
Omuriliğin sağ servikal birinci segmentine HRP verildikten sonra hem kontralateral hem de ipsilateral hemisferlerde akson, dendrit ve somasında HRP reaksiyon ürünü bulunan hücreler tespit edildi. Bu hücreler duyu (S I, S II), motor (alan 4 ve 6) ve singular kortekste (M II) bulunuyordu. Kontralateral hemisferde rostrokaudal (R-K) yönde HRP ile işaretlenmenin ilk başladığı yer 2. veya 3. mm; işaretlenmenin sona erdiği yer ise 17. veya 18. nadiren de



A

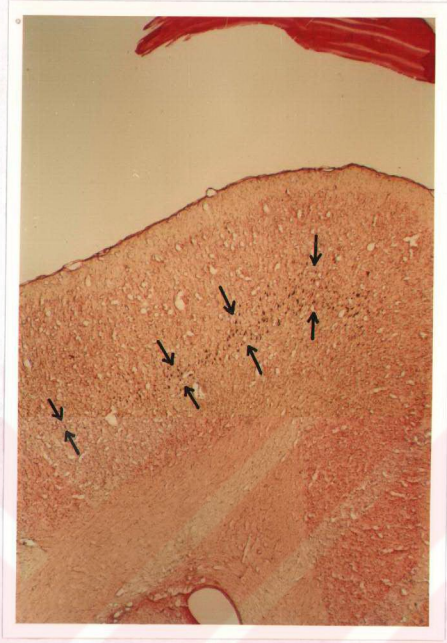


B



C

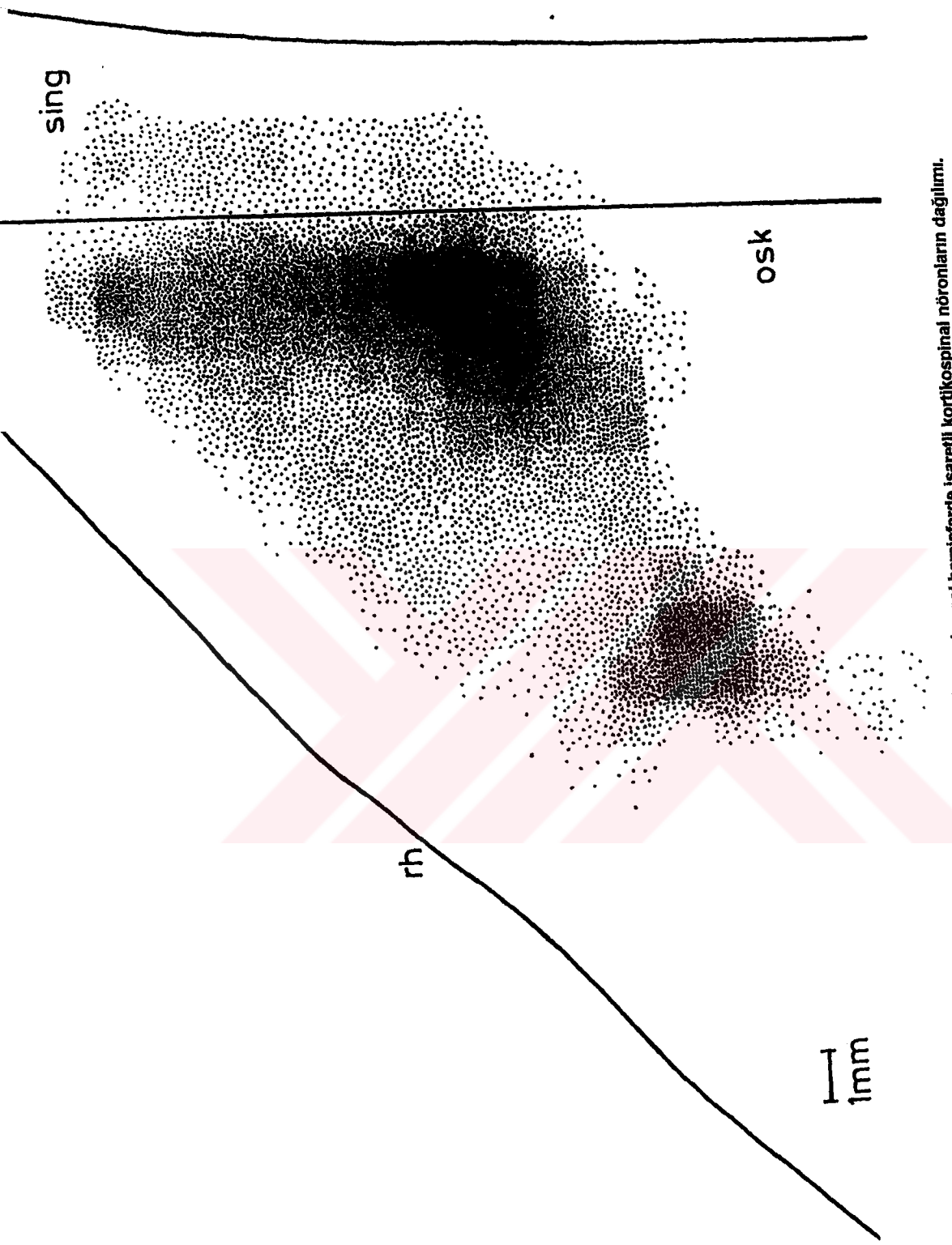
Şekil 26. Omuriliğe HRP enjeksiyonundan sonra beyin korteksinin V. tabakasında işaretlenen piramidal hücreler.
 A. Orijinal büyütme 10 x 100
 B. Orijinal büyütme 10 x 100
 C. Orijinal büyütme 12.5 x 100



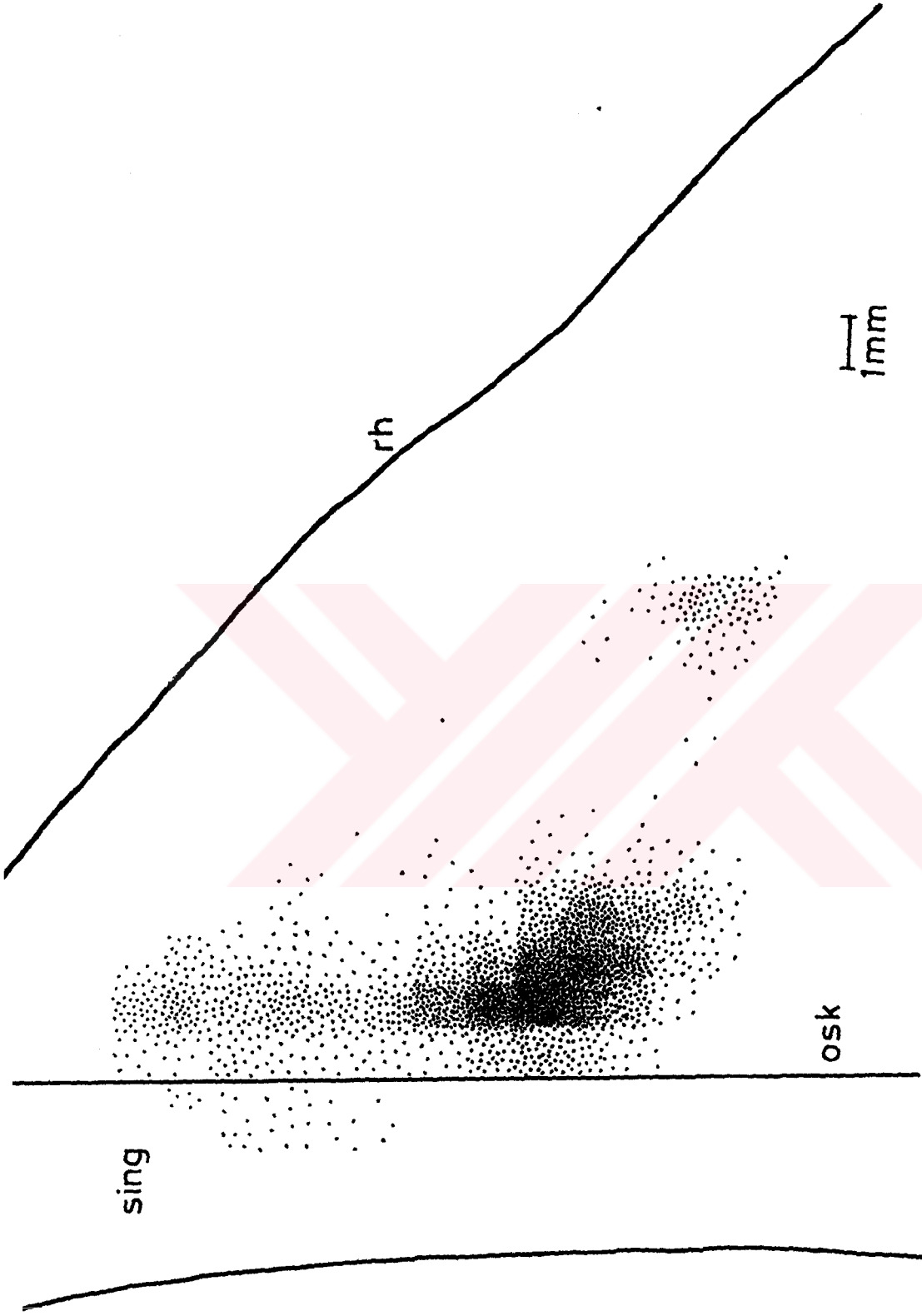
Şekil 27. Hemisferin medyalinden lateraline doğru gidildikçe HRP ile işaretlenen hücre tabakasındaki azalma. (Orijinal Büyütme 10 x 3.2)

19. mm'dir. Medyo-lateral (M-L) yönde ise HRP'li kortikospinal nöronlar hemisferin medyal yüzeyinden başlayıp lateralde 12.mm'ye kadar (her yerde değil) dağılım göstermektedir (Şekil 28) .

İpsilateral hemisferde R-K yönde HRP'li hücreler 3. veya 4. mm ile 15. veya 16. mm'ler arasında yer almaktadır. M-L yönde ise kontralateral hemisfere göre medyal yüzeyde daha az olmak üzere lateralde en fazla 11. mm'ye kadar hücre tespit edildi (Şekil 29).



Şekil 28. HRP enjeksiyonunun kontralateralinde yer alan sol hemisferde işaretli kortikospinal nöronların dağılımı.
rh , rhinal fissur; osk, orta sagittal konvekslik; sing, singular korteks.



Şekil 29. HRP enjeksiyonunun ipsilateralinde yer alan sağ hemisferde işaretli kortikospinal nöronların dağılımı.
rh, rhinal fissur; osk, orta sagittal konvekslik; sing, singular korteks.

Kortikospinal Nöronların Sayısı

Her 200 mikronda bir alınan 40 mikron kalınlığındaki kesitlerde, binoküler mikroskop yardımıyla HRP alan piramidal hücre sayısı tespit edildi. Bu şekilde sayım yapılarak kontralateral hemisferde ortalama 10467 hücre bulundu. Bu hücrelerin 4370'i motor kortekste, 5500'ü somatik duyu korteksinde ve 597'si de singular kortekste (M II) idi (Tablo 4).

İpsilateral hemisferde 1243 hücre motor, 1614 hücre somatik duyu ve 31 hücre de singular kortekste tespit edildi.

Tablo 4. HRP Enjeksiyonu Sonucu Kontralateral ve İpsilateral Beyin Korteksinde Tespit Edilen Hücre Sayısı

Hemisfer	Motor Korteks	Singular Korteks	S.Duyu Korteksi	Toplam
Kontralateral	4370	597	5500	10467
İpsilateral	1243	31	1614	2888
Toplam	5613	628	7114	13355

Elde edilen bu değerler beyin korteksindeki gerçek sayıyı göstermemektedir. Her beş kesitten bir tanesi incelendiğinden, elde edilen sayıların 5 katını almalıyız. Buna göre

Beyindeki toplam hücre sayısı (n) = işaretli hücre sayısı x 5 olacağından

Kontralateral

motor kortekste $4370 \times 5 = 21850$ hücre
singular kortekste $597 \times 5 = 2985$ hücre
somatik duyu korteksinde $5500 \times 5 = 27500$ hücre olmak üzere

Kontralateral hemisferde toplam 52335 hücre bulunduğu hesaplandı.

İpsilateral

motor korteksteki hücre sayısı = $1243 \times 5 = 6215$

singular korteksteki hücre sayısı = $31 \times 5 = 155$

somatik duyu korteksindeki hücre sayısı = $1614 \times 5 = 8070$ olacağından

İpsilateral hemisferdeki toplam hücre sayısının 14440 olduğu tespit edildi.

Elde edilen bu sayıların normalden fazla tahmin edilmesini önlemek için Abercrombie'nin (1946) düzeltme faktörü uygulandı.

Düzeltilme faktörü = $t/t+2r$

t = kesit kalınlığı

r = ortalama hücre yarıçapı

Beyin korteksindeki gerçek sayı = $n (t/t+2r)$

Düzeltilme faktörü uygulanarak beyin korteksinde elde edilen kortikospinal nöronların gerçek sayısı tablo 5' de görülmektedir .

Tablo 5 : Sağ 1. Servikal Segmente HRP Verildikten Sonra Kontralateral ve İpsilateral Hemisferlerde Tespit Edilen Kortikospinal Nöronların Gerçek Sayısı

Hemisfer	Motor korteks	Singular korteks	Somatik duyu korteksi	Toplam
Kontralateral	15513 (% 32.72)	2119 (% 4.47)	19525 (% 41.19)	37157 (% 78.38)
İpsilateral	4412 (% 9.31)	110 (% 0.23)	5729 (% 12.08)	10252 (% 21.62)
Toplam	19925 (% 42.03)	2229 (% 4.70)	25254 (% 53.27)	47409 (% 100)

Yukarıdaki tablodan da anlaşıldığı gibi her iki hemisfer bütün olarak ele alındığında C1 segmentine akson veren kortikospinal nöronların %78.38'i kontralateral, %21.62'si de ipsilateral hemisferde bulunmaktadır. Yani kortikospinal liflerin yaklaşık 1/5'i ipsilateral hemisferden gelmektedir. Diğer taraftan HRP'li hücrelerin %53.27'si somatik duyu (alan 3,1,2,5 ve 7), % 42'si motor (alan 4 ve 6) ve %4.70'i de hemisferin medyal yüzeyinde bulunan singular korteksten (suplementer motor alanın bir kısmı) gelmektedir.

Hemisferler tek tek değerlendirildiğinde kontralateral hemisferde toplam hücrenin (37157) % 41.75'i motor, % 5.70'i singular, % 52.55'i de somatik duyu korteksinde bulunuyordu.

İpsilateral hemisferde işaretlenen nöronların (10252) % 43.46'sının motor, %1.07'sinin singular, % 55.58'inin de somatik duyu korteksinde olduğu tespit edildi.

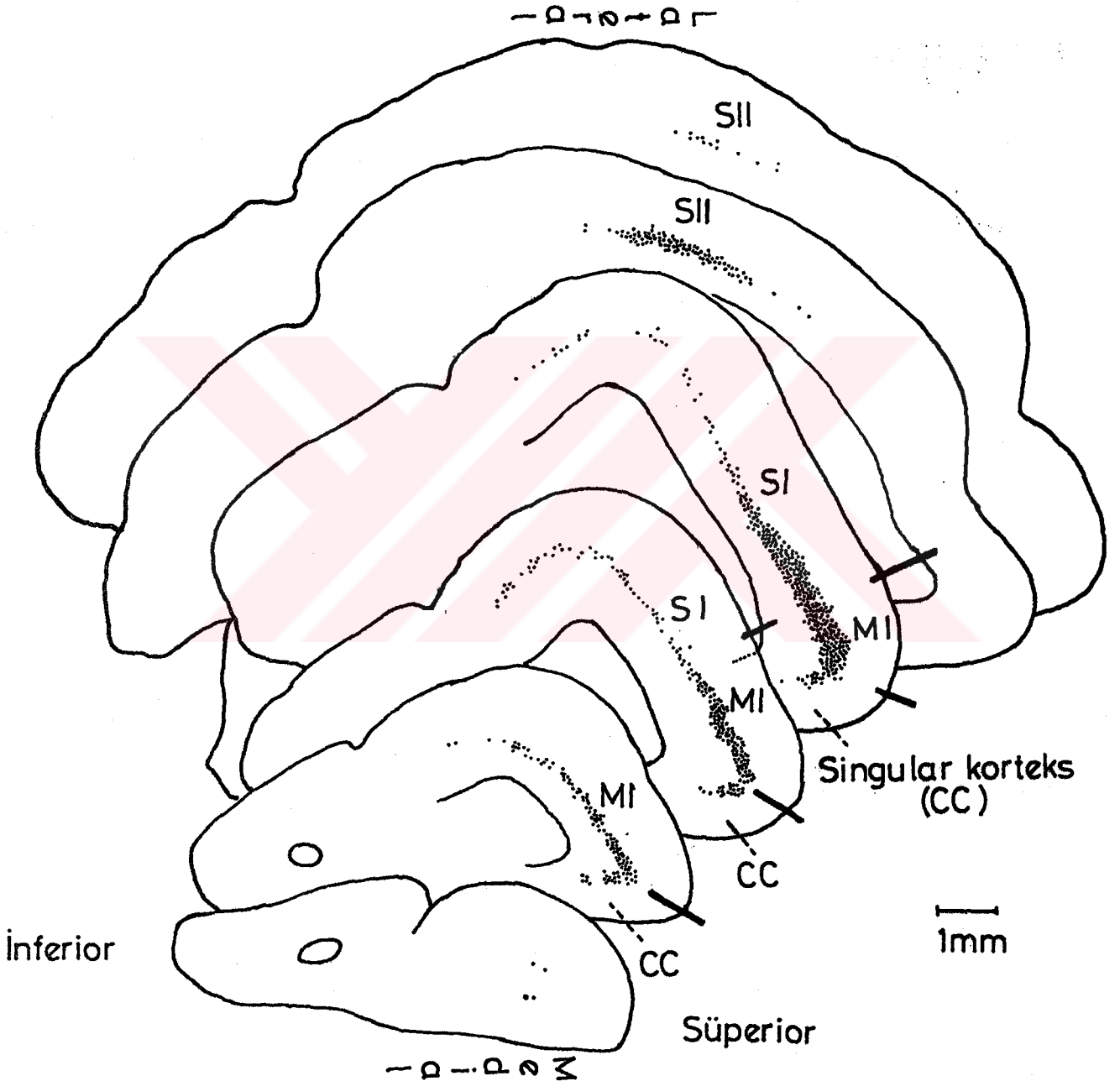
Hücre Yoğunluğu

Beyin korteksinin V. tabakasındaki kortikospinal nöronlar hem kontralateral hem de ipsilateral hemisferlerde, özellikle hemisferlerin medyal bölgelerinde daha yoğun olarak gözlemlendi (Şekil 30). Hemisferlerin lateral kısımlarına doğru gidildikçe işaretli hücre yoğunluğu azalmaktadır. Diğer taraftan, motor kortekste hücre yoğunluğu singular ve somatik duyu kortekslerindeki göre daha fazladır. Hücre yoğunluğu bölgeden bölgeye değişmektedir. HRP alan hücrelerin en yoğun olarak bulunduğu alanlar kontralateral hemisferde motor alanın M-L2, RK8; M-L2, RK9 ve M-L2, RK10. milimetreleri idi. Bu bölgelerdeki hücre yoğunluğu sırasıyla 330, 420 ve 500 nöron/ mm²'dir (Şekil 31).

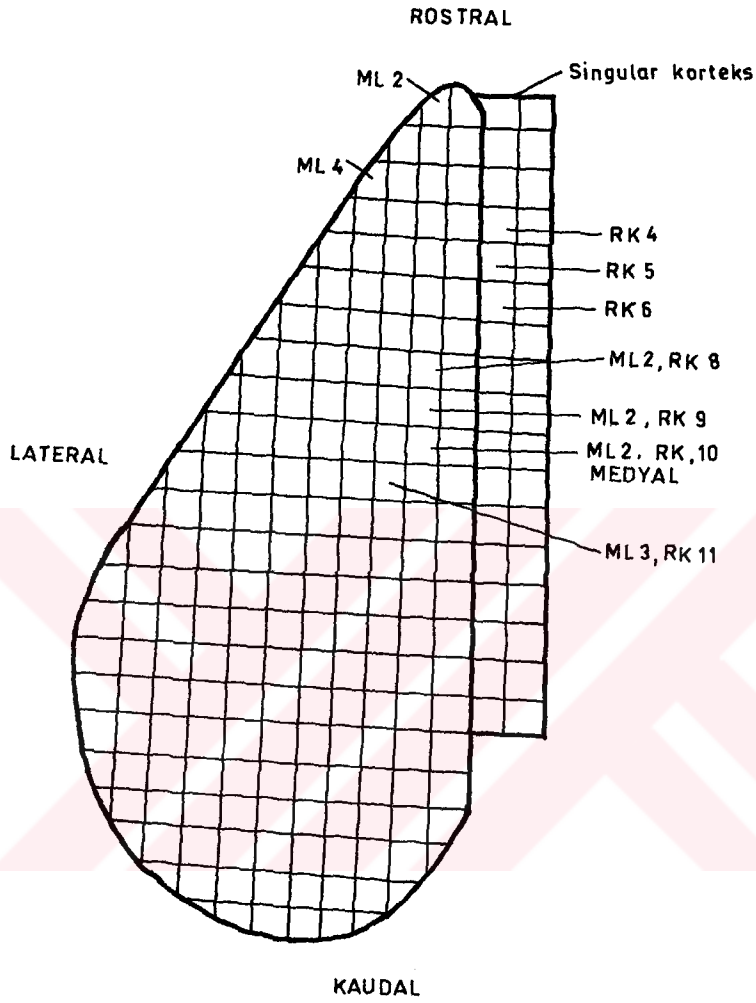
Somatik duyu korteksinde işaretli kortikospinal nöronların toplam sayısı motor kortekstekinden fazla idi, fakat yoğunluk daha azdı. Ancak, somatik duyu korteksindeki işaretli nöronlar motor kortekstekinden daha geniş bir alana yayılmıştır (Şekil 28). Somatik duyu korteksinde hücre yoğunluğunun

en yüksek olduğu yer M-L3, R-K 11. mm'nin kesiştiği bölge idi (386 kortikospinal nöron /mm²).

Singular kortekste ise yoğunluğun en yüksek olduğu yer R-K 4., 5. ve 6. mm' lerdeki bölgelerdi. Buradaki hücre sayıları da mm²'de 68, 61 ve 64 idi.



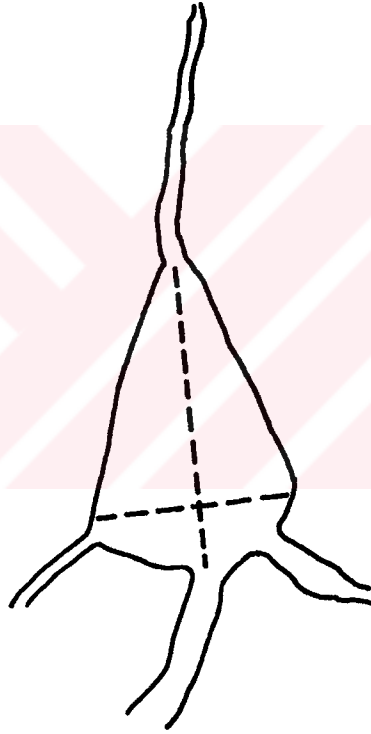
Şekil 30. Rostrokaudal yönde çeşitli seviyelerden alınan seri kesitlerde HRP alan kortikospinal nöronların dağılımı.



Şekil 31. Beyin korteksi rostralıden - kaudale ve medyalden - laterale doğru 1 mm'lik dilimlere ayrılarak işaretli hücre yoğunluğunun en yüksek olduğu yerler belirlendi.

Hücre Çapları

Somasında HRP granülleri bulunan ve hatları belirgin olan hücrelerin çapları mikrometrik disk yardımıyla 10x40 büyütme altında ölçüldü. Uzun ve kısa eksenlerin ölçülerek ortalamasının alınmasıyla (Rapisarda ve ark. 1985) hücre çapları tespit edildi (Şekil 32). Elde edilen sonuçlara göre kontralateral hemisferin motor korteksinde en küçük hücre 7.99 μm , en büyük hücre de 28.29 μm çapındadır. Bu değerler singular korteks için 9.84 μm ile 23.37 μm iken, somatik duyu korteksinde 7.99 ve 28.29 μm 'dir.



Şekil 32. Hücre çapının ölçülmesinde kullanılan kriterin şematik görünümü.

İpsilateral hemisferde en küçük ve en büyük hücre çapı motor kortekste 7.99 μm , 27.06 μm , singular kortekste 11.07 μm , 20.91 μm , somatik duyu korteksinde 9.84 μm , 24.60 μm 'dir.

Groos ve ark. (1978) ile Toyoshima ve Sakai (1982) kortikospinal nöronların çaplarına göre 15 μm den aşağı olanları küçük, 15-20 μm arasındakileri orta ve 20 μm 'den yukarı olanları da büyük olmak üzere üç gruba ayırdı. Aynı kriteri uyguladığımızda tavşanda HRP alan kortikospinal nöronların gruplara dağılımı Tablo 6'daki gibi olmaktadır.

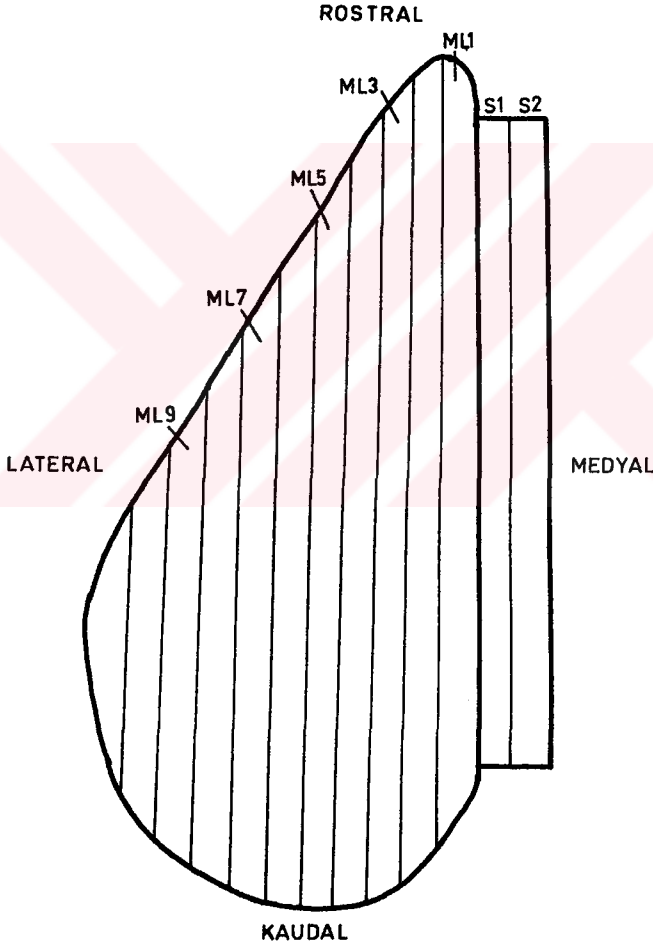
Tablo 6 : Servikal Omuriliğin Sağ 1. Segmentine HRP Enjeksiyonundan Sonra Beyin Korteksinde Tespit Edilen Kortikospinal Nöronların Çaplarına Göre Yüzde (%) Dağılımı

Bölge	Küçük ($< 15 \mu\text{m}$) %	Orta (15-20 μm) %	Büyük (20 $\mu\text{m} <$) %
Kontralateral (sol) Hemisfer	32.48	60.22	7.30
Somatik Duyu Korteksi	33.12	58.61	8.27
Motor Korteks	29.73	59.37	10.90
Singular Korteks	33.59	62.89	3.52
İpsilateral (sağ) Hemisfer	37.29	53.76	8.95
Somatik Duyu Korteksi	34.20	60.82	4.98
Motor Korteks	39.93	46.72	13.35
Singular Korteks	57.14	39.29	3.53
Sağ + Sol Hemisfer	33.19	59.27	7.54

Tablo 6'dan da anlaşıldığı gibi kontralateral (sol) hemisferden omuriliğin servikal (C1) seviyesine projeksiyon veren nöronların % 32.48'i küçük, % 60.22'si orta, % 7.30'u büyük hücrelerden ibarettir. İpsilateral (sağ) hemisferde ise hücrelerin % 37.29'u küçük, %53.76'sı orta ve % 8.95'i büyük çapa sahiptir. Sağ ve sol hemisferin her ikisi bütün olarak düşünüldüğünde küçük, orta ve büyük hücrelerin oranı (%) sırasıyla 33.19, 59.27 ve 7.54'dür. Bu sonuçlara göre

tavşan beyin korteksinde bulunan ve kortikospinal yola akson veren hücrelerin büyük çoğunluğu orta tipteki hücrelerden meydana gelmiştir.

Kontralateral ve ipsilateral hemisfer rostro-kaudal yönde şekil 33'de görüldüğü gibi 1 mm'lik dilimlere ayrıldı ve medyalden laterale doğru sıralanan her dilimde bulunan işaretli hücrelerin çapları ölçüldü . Her dilimde tespit edilen hücre sayısı ve bu hücrelere ait çapların ortalaması Tablo 7'de görülmektedir.



Şekil 33. Beyin korteksi medyalden laterale doğru 1mm'lik dilimlere ayrıldı ve her dilimde bulunan işaretli hücrelerin sayısı ile çapları belirlendi.

Tablo 7'den de anlaşıldığı gibi kontralateral hemisferin medyal bölgelerinde hücre çapları, ortalama olarak daha büyüktür. Özellikle M-L yönde 2., 3. ve 4. mm'lerde ortalama hücre çapı 16.83, 17.82 ve 17.37 μm iken M-L 11.12. ve 13. mm'lerde ortalama çap oldukça azalmıştır (15.09, 14.73, 13.78 μm). Medyal bölgelerde vücudun kuyruk, arka ayaklar ve bacakları temsil edilmektedir. Medyalden laterale doğru gidildikçe sırasıyla karın bölgesi, gövde, ön bacaklar, omuz ve baş bölgesinin temsil edildiği alanlar gelmektedir (Şekil 47).

Tablo 7 : Kontralateral Hemisferde Medyalden Laterale Doğru Rostrokaudal Uzunluk Boyunca Her mm'de Bulunan Hücre Sayısı ve Ortalama Hücre Çapları

Medyo-Lateral (ML) (mm)	Hücre sayısı (n)	Hücre çapı (μm) (Ortalama $\pm$ SD)
Singular 1	510	16.08 $\pm$ 2.29
Singular 2	29	16.20 $\pm$ 1.74
ML 1	659	16.71 $\pm$ 2.97
ML 2	2862	16.83 $\pm$ 2.89
ML 3	2428	17.82 $\pm$ 2.56
ML 4	1377	17.37 $\pm$ 2.63
ML 5	727	16.43 $\pm$ 2.42
ML 6	392	15.85 $\pm$ 2.11
ML 7	317	15.56 $\pm$ 2.23
ML 8	386	15.83 $\pm$ 2.17
ML 9	746	16.02 $\pm$ 2.42
ML 10	632	16.16 $\pm$ 2.45
ML 11	182	15.09 $\pm$ 2.19
ML 12	35	14.73 $\pm$ 1.82
ML 13	5	13.78 $\pm$ 1.41

Tablo 8 : Kontralateral Hemisferde Medyalden Laterale Doğru Rostrokaudal Uzunluk Boyunca Her mm'de Bulunan Hücre Sayısı ve Ortalama Hücre Çapları

Medyo - Lateral (ML) (mm)	Hücre Sayısı (n)	Hücre Çapı (µm) (Ortalama ± SD)
Singular 1	14	14.89 ± 2.08
Singular 2	16	15.49 ± 2.58
ML 1	159	15.67 ± 1.90
ML 2	782	16.05 ± 2.48
ML 3	544	17.09 ± 2.92
ML 4	253	17.14 ± 2.48
ML 5	45	15.38 ± 2.29
ML 6	10	17.59 ± 2.46
ML 7	5	15.01 ± 1.60
ML 8	6	16.60 ± 2.55
ML 9	23	15.66 ± 2.39
ML 10	54	15.65 ± 1.86
ML 11	5	15.59 ± 1.60

Kontralateral hemisferde olduğu ve Tablo 8'den de anlaşıldığı gibi ipsilateral hemisferin medyal bölgelerinde çap 16-17 µm civarındayken en lateral bölgelerde 15 µm'ye inmektedir.

Kontralateral tarafta hücre çaplarına ait en büyük ortalama değer M-L3'te iken; ipsilateral tarafta en büyük değer biraz daha lateralde, yani M-L6'da olduğu tespit edildi.

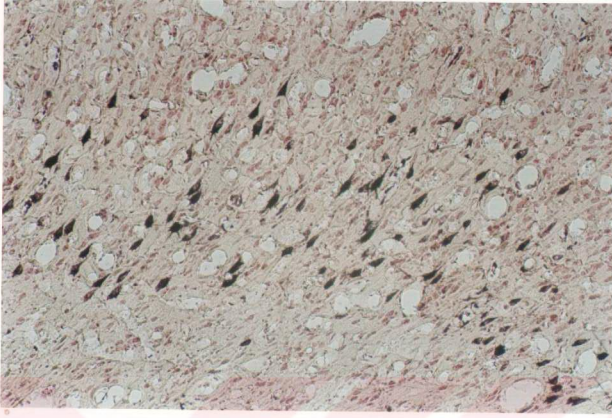
Tablo 9' da ışık mikroskopuyla elde edilen sonuçlara göre kontralateral ve ipsilateral sağ hemisferlerin medyal ve lateral kısımları hücre çapı bakımından karşılaştırılmaktadır.

Her hemisferde fissura longitudinalis cerebri den itibaren (hemisferin medyal yüzeyi hariç) medyalden laterale doğru ilk 4 mm medyal, geriye kalan ve HRP ile işaretlenmenin sona erdiği yere kadar olan kısım ise lateral bölge olarak kabul edildi.

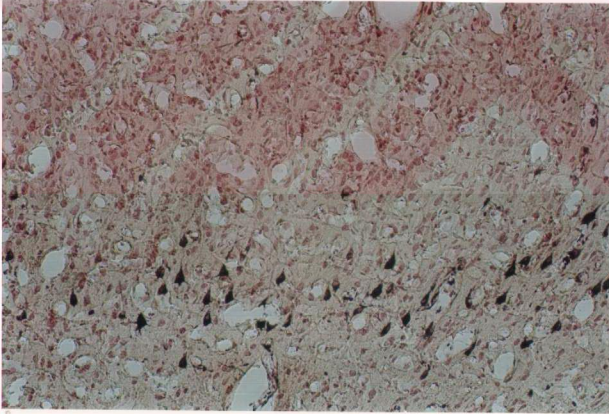
Tablo 9 : Enjeksiyon Bölgelerine Göre İpsilateral (Sağ) ve Kontralateral (Sol) Beyin Korteksinin Medyalinde Tespit Edilen Nöronlar ile Lateralinde Tespit Edilenlerin Çap Ortalamaları Bakımından Karşılaştırılması

	Hücre sayısı (n)	Hücre çapı (µm) (Ortalama ± SD)	p
Sol - Medyal	7865	17.17 ± 2.77	
Sol - Lateral	3410	15.98 ± 2.35	< 0.001
Sağ - Medyal	1768	16.48 ± 2.64	
Sağ - Lateral	137	15.76 ± 2.21	< 0.001
Sağ - Medyal	1768	16.48 ± 2.64	
Sol - Medyal	7865	17.17 ± 2.77	< 0.001
Sağ - Lateral	137	15.76 ± 2.21	
Sol - Lateral	3410	15.98 ± 2.35	> 0.05
Sol - Hemisfer	10142	16.64 ± 2.70	
Sağ - Hemisfer	1688	16.46 ± 2.68	< 0.01

Şekil 34'te kontralateral hemisferin medyal (A) ve lateral (B) bölgesinden alınan bir koronal kesitteki kortikospinal nöronlar görülmektedir. Tablo 9 ve Şekil 35'den de anlaşıldığı gibi sol hemisferin medyal kısmında yer alan hücrelerin çapları (17.17 ± 2.77µm) lateraldekilerden (15.98 ± 2.35µm) daha büyüktür. Bu iki bölgede bulunan işaretli nöronların ortalama çapları arasındaki fark istatistik açıdan ileri derecede anlamlıdır (P < 0.001).

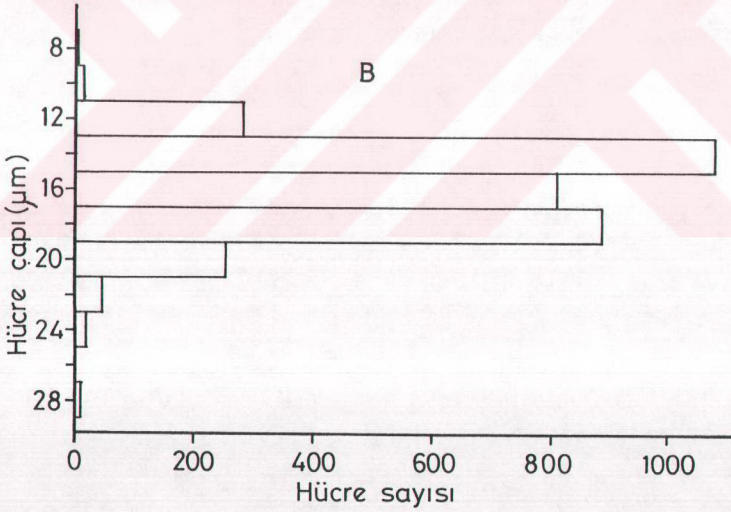
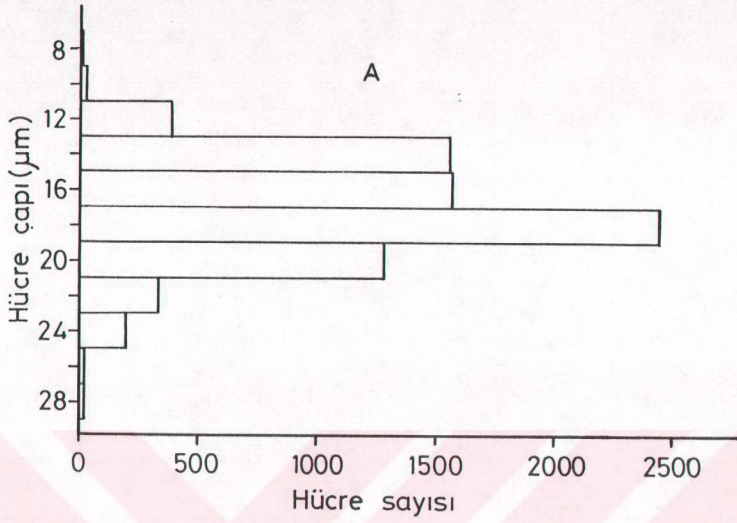


A



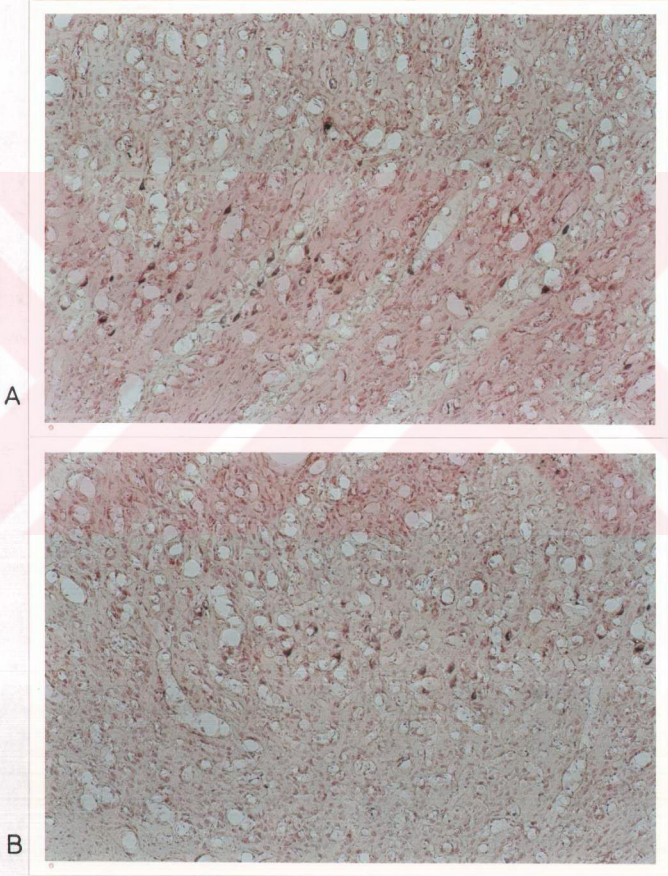
B

Şekil 34. HRP enjeksiyonunun kontralateralinde yer alan sol hemisferin medyal (A) ve lateral (B) bölgesindeki kortikospinal nöronlar (Orijinal büyütme 12.5 x 12.5) . Medyaldeki piramidal hücreler lateraldekilerden fazla ve çok tabakalı bir yapı göstermektedir.

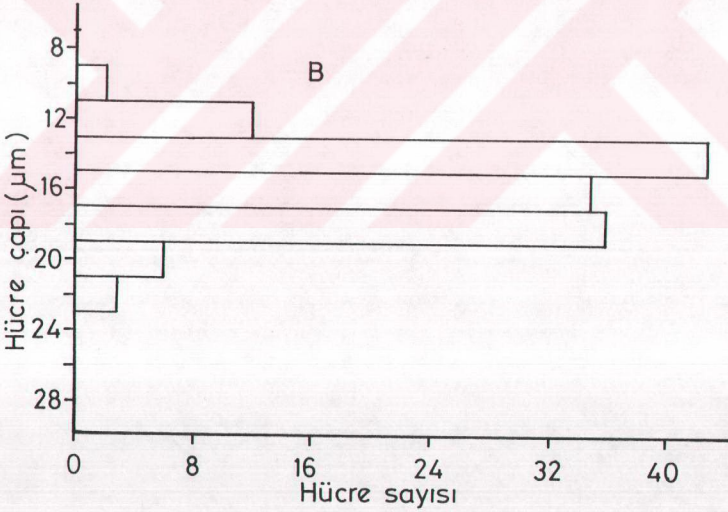
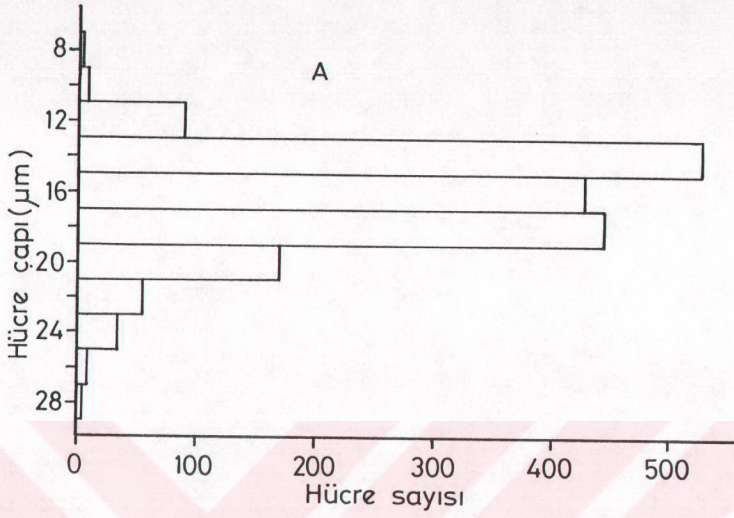


Şekil 35. Sol hemisferin medial (A) ve lateral (B) bölgesinde yer alan kortikospinal nöronların çaplarına göre dağılımı.

Kontralateral sol hemisferde olduğu gibi ipsilateral sağ hemisferde de medyaldeki işaretli nöronların ortalama çapları ($16.48 \pm 2.64 \mu\text{m}$), lateralde bulunanlardan ($15.76 \pm 2.21\mu\text{m}$) anlamlı ölçüde ($P < 0.001$) daha büyüktür (Tablo 9). İpsilateral sağ hemisferin medyal ve lateral bölgesindeki kortikospinal nöronlar ile bu nöronların çaplarına göre dağılımı Şekil 36 ve 37'de görülmektedir.



Şekil 36. HRP enjeksiyonunun ipsilateralinde kalan sağ hemisferin medyal (A) ve lateral (B) bölgesindeki kortikospinal nöronlar. Bu hemisferdeki nöronların nisbeten daha az HRP reaksiyon ürünü ihtiva ettikleri görülmektedir. (Orijinal büyüme 10×12.5).



Şekil 37. İpsilateral sağ hemisferin medyal (A) ve lateral (B) bölgesindeki kortikospinal nöronların çaplarına göre dağılımı.

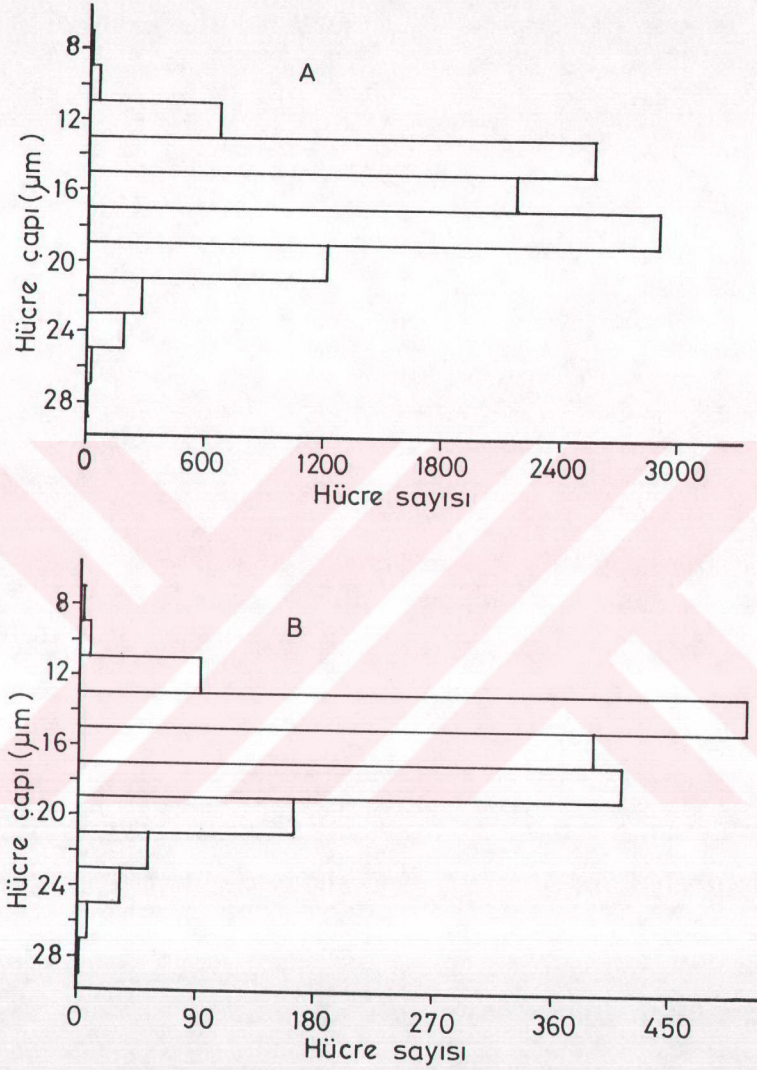
Diğer taraftan, kontralateral sol-medyaldeki hücreler ($17.17 \pm 2.77\mu\text{m}$) ipsilateral sağ medyaldekilerden ($16.48 \pm 2.64\mu\text{m}$) anlamlı derecede büyüktü ($P < 0.001$). Ayrıca kontralateral sol-lateraldeki ortalama nöron çapı ($15.98 \pm 2.35\mu\text{m}$) ipsilateral sağ-lateraldekinden ($15.76 \pm 2.21\mu\text{m}$) büyüktü, fakat aradaki fark istatistik açıdan önemli değildi ($p > 0.05$).

Sol ve sağ hemisfer bütün olarak ele alındığında soldaki hücreler ($16.64 \pm 2.7\mu\text{m}$) sağdakilerden ($16.46 \pm 2.68\mu\text{m}$) büyük olup, aradaki fark istatistik açıdan önemlidir ($P < 0.01$) (Tablo 9 ve Şekil 38).

Tablo 10 'de ipsilateral sağ ve kontralateral sol beyin hemisferlerinde motor, singular ve somatik duyu korteksinde bulunan hücre çaplarının karşılaştırılması görülmektedir.

Tablo 10 : Kontralateral (sol) ve İpsilateral (Sağ) Hemisferlerin Somatik Duyu, Motor ve Singular Kortekslerindeki Nöronların Çap Bakımından Karşılaştırılması

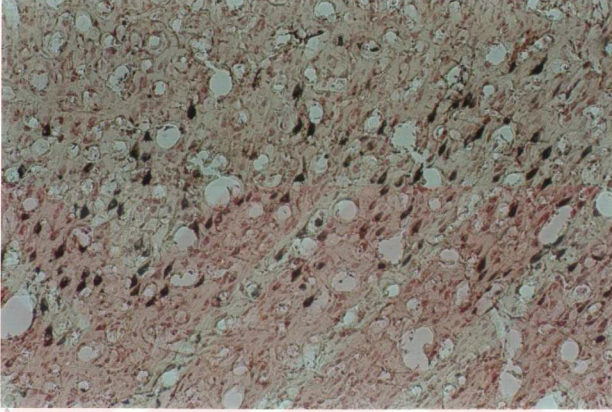
Korteks Bölgesi	Nöron Sayısı (n)	Nöron Çapı (μm) (Ortalama $\pm$ SD)	p
Kontralateral S. Duyu Korteksi	5550	16.41 ± 2.60	
Kontralateral Motor Korteks	4052	17.02 ± 2.84	< 0.001
İpsilateral S. Duyu Korteksi	882	16.46 ± 2.20	
İpsilateral Motor Korteks	776	16.50 ± 3.15	> 0.05
Kontralateral Motor Korteks	4052	17.02 ± 2.84	
İpsilateral Motor Korteks	776	16.50 ± 3.15	< 0.001
Kontralateral S. Duyu Korteksi	5550	16.41 ± 2.60	
İpsilateral S. Duyu Korteksi	882	16.46 ± 2.20	> 0.05
Kontralateral Singular Korteks	539	16.09 ± 2.26	
İpsilateral Singular Korteks	30	15.21 ± 2.34	< 0.05



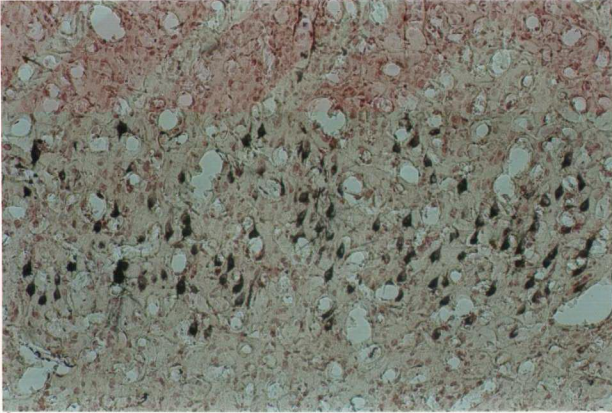
Şekil 38. Kontralateral sol (A) ve ipsilateral sağ (B) hemisferdeki kortikospinal nöronların çaplarına göre dağılımı.

Kontralateral sol hemisferin motor korteksindeki hücreler ($17.02 \pm 2.84\mu\text{m}$) somatik duyu korteksindekilerden ($16.41 \pm 2.60\mu\text{m}$) daha büyüktü ($P<0.001$) (Tablo 10). Şekil 39'da kontralateral sol hemisferden alınan bir kesitin motor (A) ve somatik duyu (B) korteksinde bulunan kortikospinal nöronlar, Şekil 40'da da bu nöronların çaplarına göre dağılımları görülmektedir.

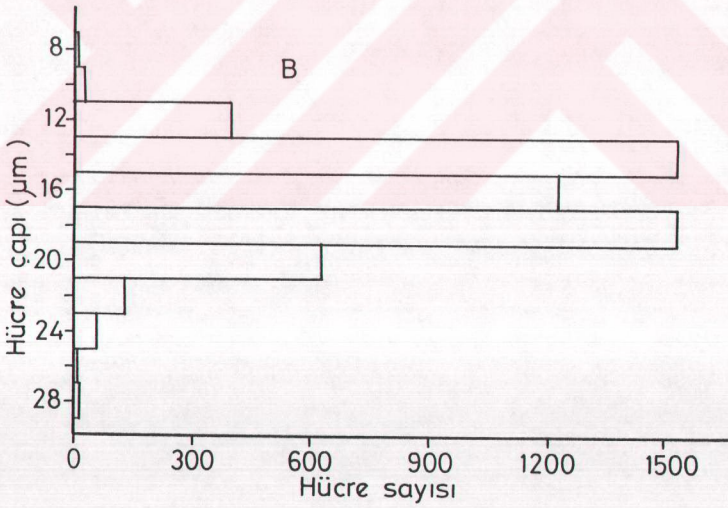
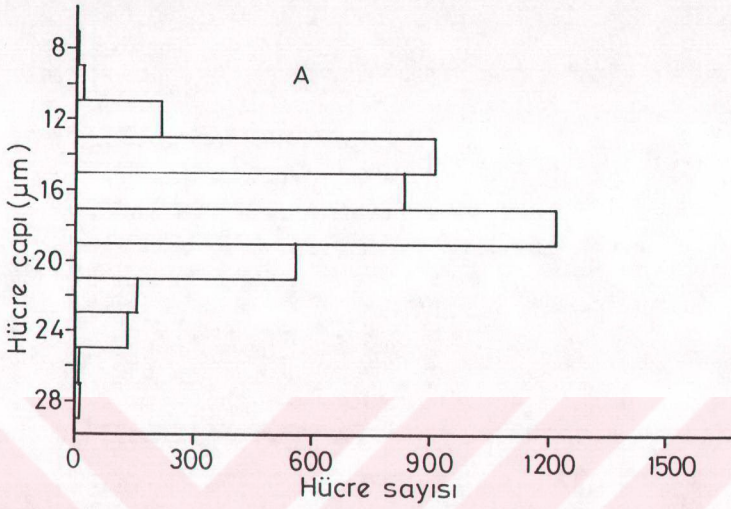
A



B



Şekil 39. Kontralateral sol hemisferin motor (A) ve somatik duyu (B) korteksindeki kortikospinal nöronlar.(Orijinal büyütme 12.5. x 12.5)

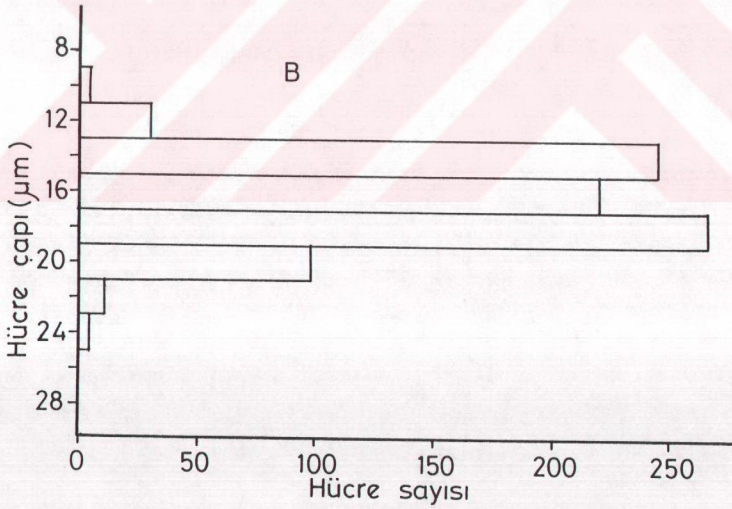
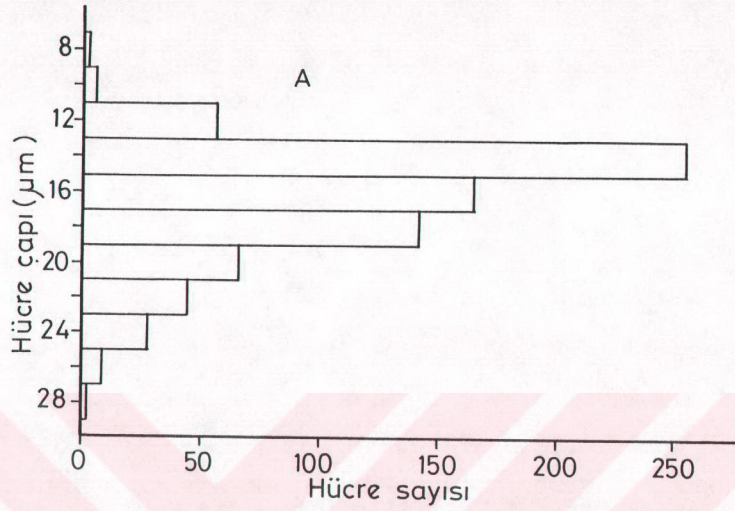


Şekil 40. Sol hemisferin motor (A) ve somatik duyu (B) kortekslerindeki kortikospinal nöronların çaplarına göre dağılımı.

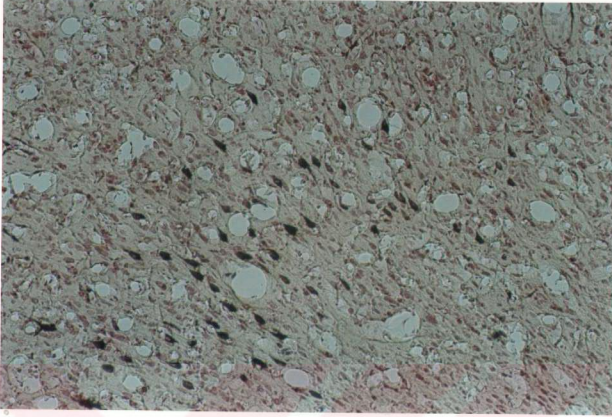
İpsilateral sağ hemisferin motor (Şekil 36 A) ($16.50 \pm 3.15\mu\text{m}$) korteksindeki hücreler somatik duyu (Şekil 36 B) ($16.46 \pm 2.20\mu\text{m}$) korteksindikilerden biraz büyüktü. Fakat aradaki fark istatistik bakımdan önemli değildi ($p > 0.05$) (Tablo 10, Şekil 41).

Sol motor korteksteki kortikospinal nöronlar sağdakilerden anlamlı derecede büyük iken ($p < 0.001$), sol somatik duyu korteksindeki kortikospinal nöronlar ile sağdakiler arasında bir fark tespit edilemedi ($p>0.05$).

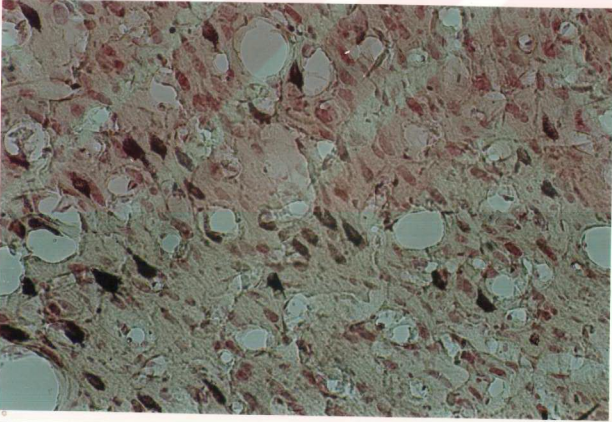
Sol singular korteksteki kortikospinal nöronlar ($16.09 \pm 2.26\mu\text{m}$), sağdakilerden ($15.21 \pm 2.34\mu\text{m}$) daha büyük olup aradaki fark istatistik açıdan önemlidir ($P<0.05$) (Tablo 10). Şekil 42 ve 43'te kontralateral sol hemisferin singular korteks nöronları ile bu nöronların çaplarına göre dağılımı görölmektedir.



Şekil 41. HRP enjeksiyonunun ipsilateralindeki sağ hemisferin motor (A) ve somatik duyu (B) kortekslerindeki kortikospinal nöronların çaplarına göre dağılımı.

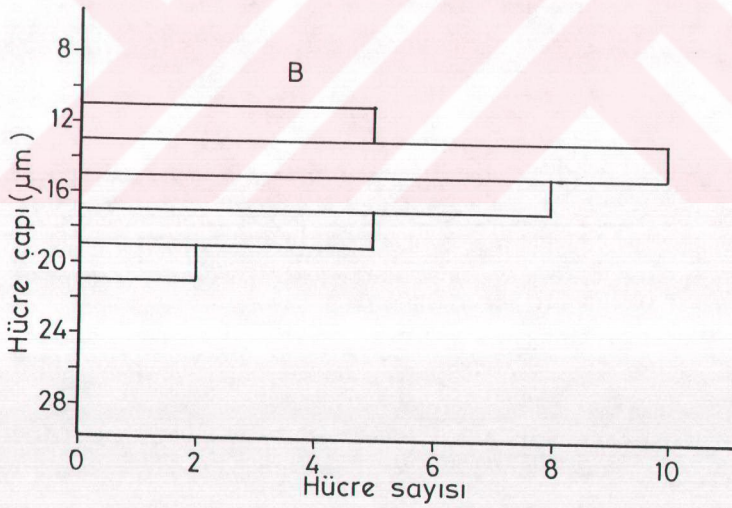
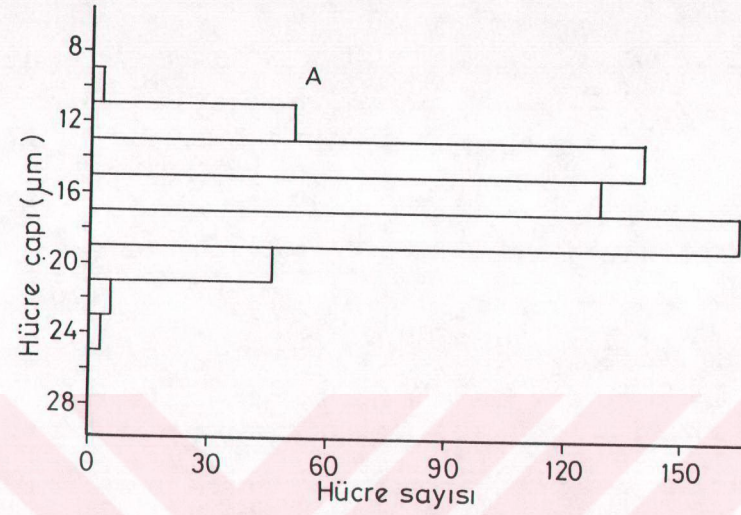


A



B

Şekil 42. Kontralateral sol hemisferde yer alan singular korteksin kortikospinal nöronları (Orijinal büyütm A. 12.5x12.5, B. 12.5x25).



Şekil 43. Sol (A) ve sağ (B) singular kortekste kortikospinal nöronların çaplarına göre dağılımı.

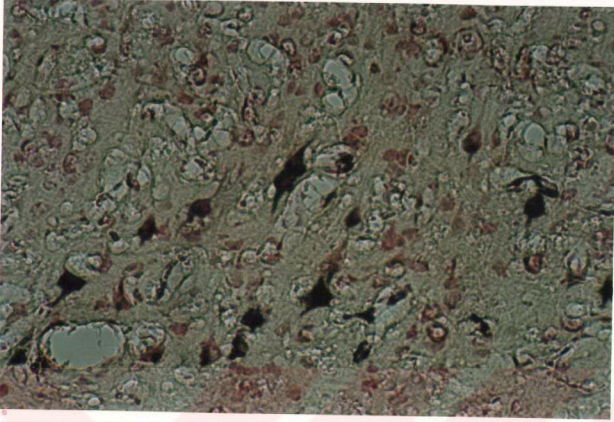
Bregma Noktası Referans Alındığında Hücre Çapı ve Dağılımı

Tablo 11'de bregmanın önünde ve arkasında kalan bölgelerdeki kortikospinal nöronların karşılaştırılması görülmektedir. Enjeksiyon bölgesinin kontralateralinde kalan sol hemisferde bregmanın rostralindeki kortikospinal nöronlar kaudaldekilere göre büyük iken ($p < 0.001$); ipsilateraldeki sağ hemisferde bunun tersi görülmektedir yani kaudaldekilere göre rostraldekilerden büyüktür ($p < 0.001$). Şekil 44, 45 ve 46'da bregma noktasının rostralinde ve kaudalinde bulunan kortikospinal nöronlar ile bu nöronların çaplarına göre dağılımı yer almaktadır.

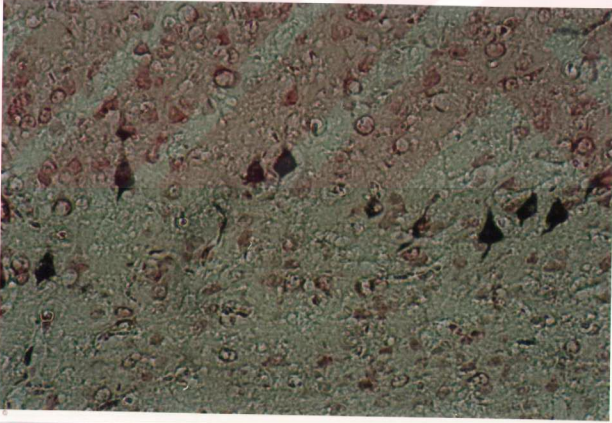
Ayrıca Bregmanın rostralinde ve sol hemisferde bulunan kortikospinal nöronların sağdakilerden; Bregmanın kaudalinde ve sağ hemisferde yer alan kortikospinal nöronların da soldakilerden anlamlı oranda büyük oldukları bulundu ($p < 0.001$).

Tablo 11 : Sağ ve Sol Hemisferlerde Bregmanın Rostralinde ve Kaudalinde Kalan Kortikospinal Nöronların Çap Bakımından Karşılaştırılması.

	Hücre sayısı (n)	Hücre çapı (μm) (Ortalama $\pm$ SD)	p
Sol hemisferde			
Bregmanın rostrali	6643	16.98 $\pm$ 2.73	
Bregmanın kaudali	3038	16.33 $\pm$ 2.65	< 0.001
Sağ Hemisferde			
Bregmanın rostrali	784	16.16 $\pm$ 2.96	
Bregmanın kaudali	1127	16.60 $\pm$ 2.32	< 0.001
Bregmanın rostrali (Sol)	6643	16.98 $\pm$ 2.73	
Bregmanın rostrali (Sağ)	784	16.16 $\pm$ 2.96	< 0.001
Bregmanın kaudali (Sol)	3038	16.33 $\pm$ 2.65	
Bregmanın kaudali (Sağ)	1127	16.60 $\pm$ 2.32	< 0.001

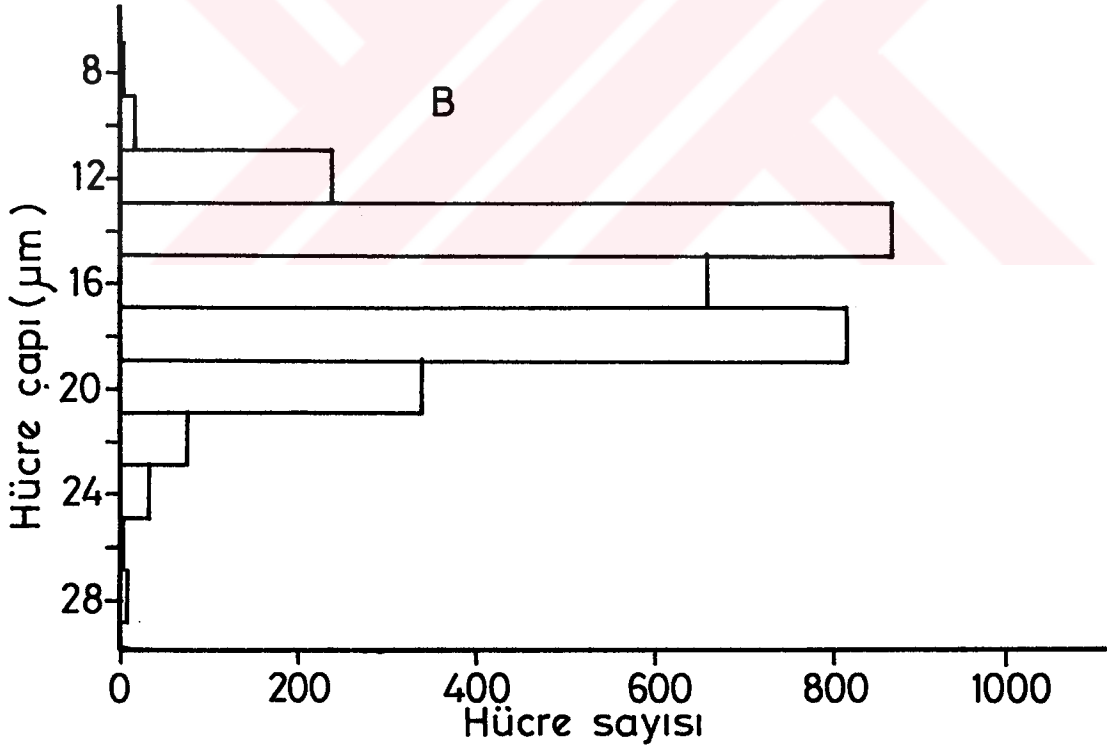
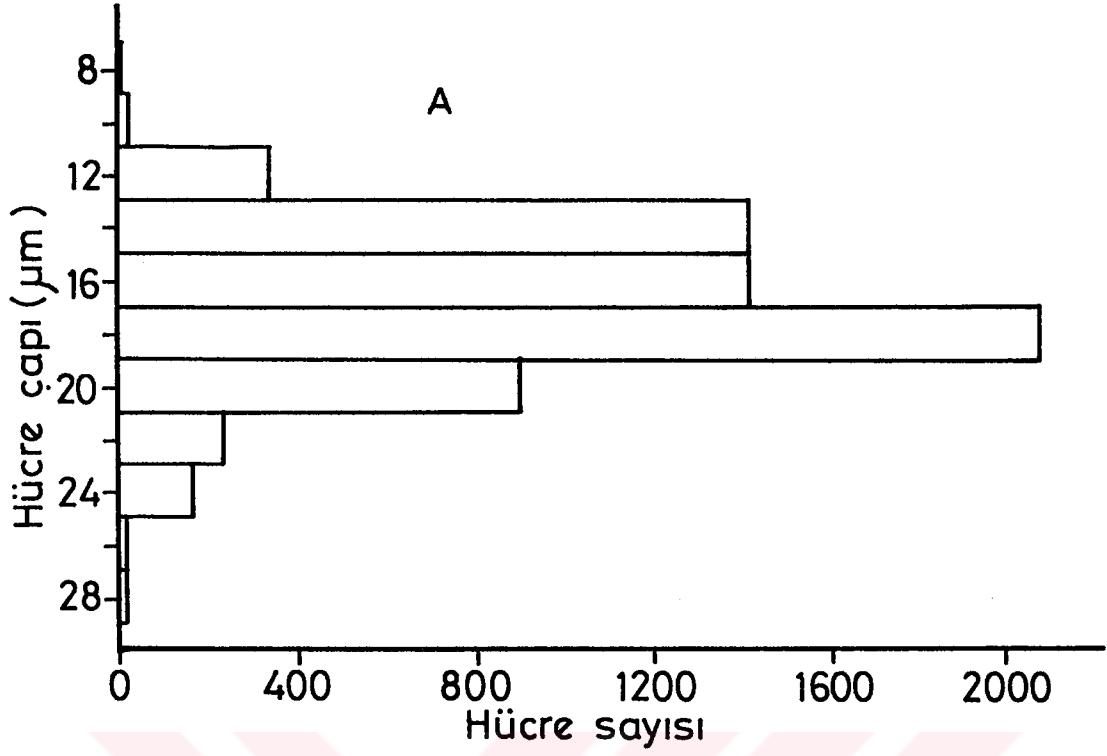


A

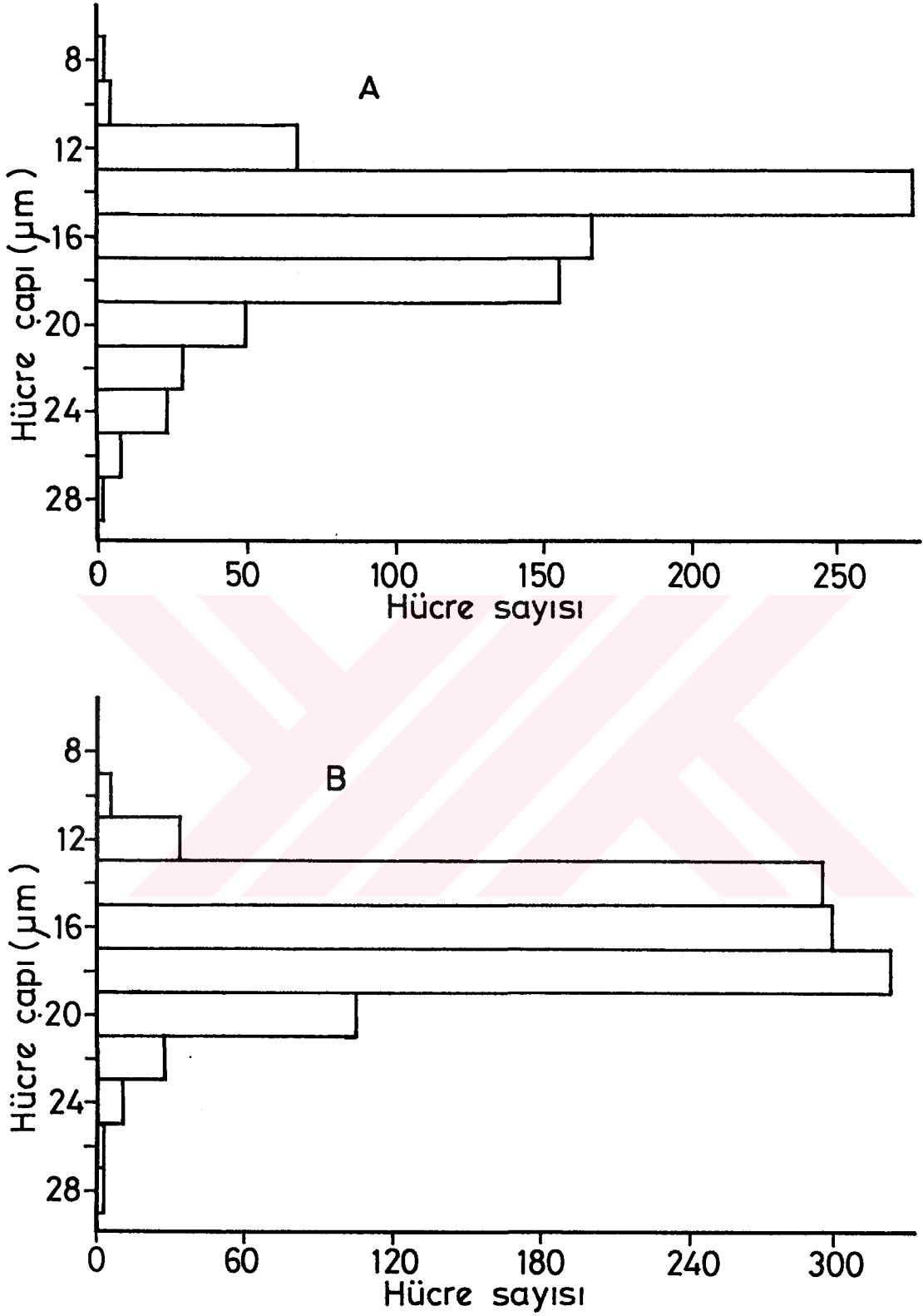


B

Şekil 44. Kontralateral sol hemisferde (sagittal kesit) Bregmanın rostralinde (A) ve kaudalinde (B) yer alan kortikospinal nöronlar (Orijinal büyütmeye 12.5 x 25).



Şekil 45. Sol hemisferde Bregmanın rostralinde (A) ve kaudalinde (B) yer alan kortikospinal nöronların çaplarına göre dağılımı.



Şekil 46. Sağ hemisferde Bregman'ın rostral (A) ve kaudal (B) bölgelerindeki kortikospinal nöronların çaplarına göre dağılımı.

TARTIŞMA

Metod

Bu araştırmada tavşanda kortikospinal yolu oluşturan aksonların orijinini tespit etmek amacıyla akson ucundan hücre gövdesine, yani retrograd yönde taşınabilen HRP enzimi kullanıldı. Hücre gövdesinde HRP ürünlerinin görülmesini sağlamak için, duyarlı bir kromajen madde olan tetrametilbenzidin (TMB) tercih edildi.

Daha önce yapılan HRP çalışmalarında (Hicks ve D'Amato, 1977; Biedenbach ve DeVito, 1980) kromajen madde olarak diaminobenzidin ya da benzidindihidroklorid kullanıldı. 1978 yılında Mesulam'ın TMB metodunu bulmasından sonra diaminobenzidin ve benzidindihidrokloridin HRP reaksiyon ürünlerine daha az duyarlı oldukları (Wise ve ark. 1979; Miller, 1987), bundan dolayı önceki çalışmalarda tespit edilen nöron sayılarının daha da az olduğu ileri sürülmüştür.

Sunulan çalışmada 3 µl HRP solusyonu uç çapı yaklaşık 150-200 µm olan bir mikroenjektör ile servikal omuriliğe (C1) verildi. Bu çalışmada verilen HRP miktarı Wise ve ark. (1979), Murray ve Coulter (1981), Rapisarda ve ark. (1985)'ninkinden fazladır. Sıralanan araştırmalarda uç çapı daha küçük olan cam mikroeletrotlar kullanılmış ve HRP 30 dakikada enjekte edilmiştir. Ayrıca, bu elektrotlardan belirli aralıklarla elektrik akımı verilmiştir. Akım akson uçlarından HRP'nin alınmasında uyarıcı etki yapmaktadır. Bu araştırmada HRP'nin nisbeten fazla miktarda verilmiş olmasının sebebi, retrograd taşınmayı artırmak ve daha fazla sayıda nöronun işaretlenmesini sağlamaktır. İğne ucunun kalın olması zedelenen akson sayısını artırarak HRP'nin aksonlara girişini kolaylaştırır. Diğer taraftan, HRP'nin kalın iğneyle verilmesi durumunda, çözeltinin geri çıkarak serebrospinal sıvı tarafından uzaklaştırılan miktarı artmaktadır. İşte bu ihtimalden dolayı omuriliğe verilen HRP miktarı artırılmıştır.

Diğer taraftan, HRP omuriliğe önceki çalışmalardaki gibi 30 dakikada değil 10 dakikalık bir süre içinde verildi. Sıçan kortikospinal yolundaki nöronların orijinini bulmak için Miller (1987)'de omuriliğe % 40'lık HRP solusyonundan 3µl vermiştir. HRP'nin fazla verildiği deneylerde, işaretlenen nöron sayısının arttığını bildiren kayıtlar vardır (Biber ve ark. 1978).

Sunulan çalışmada hücre sayılarının normalden fazla tahmin edilmesini önlemek için Abercrombie'nin (1946) düzeltme faktörü kullanıldı. Bu faktörün halen geçerliliğini koruduğu Clarke (1992) tarafından ispatlanmıştır.

Laminar Organizasyon

Sunulan çalışmada, omuriliğin birinci servikal segmentine verilen HRP'nin retrograd yönde taşınması sonucu motor, singular ve somatik duyu kortekslerinin sadece V. tabakasında bulunan piramidal nöronların işaretlendiği gözlemlendi.

Towe ve ark. (1963) 'nın kedide yapmış olduğu elektrofizyolojik çalışmaya göre kortikospinal yola daha yüzeyde yer alan III. tabakanın da katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Ancak antidromik kayıt tekniğinin kullanıldığı elektrofizyolojik çalışmalar (Naito ve ark. 1969; Humphrey ve Corrie, 1978) ile sıçan (Hicks ve D'Amato, 1977; Wise ve Jones, 1977; Wise ve ark. 1979; Miller, 1987), kedi (Coulter ve ark. 1976; Groos ve ark. 1978; Biedenbach ve DeVito, 1980), maymun (Coulter ve ark. 1976; Catsman-Berrevoets ve Kuypers, 1976; Murray ve Coulter, 1976, 1981; Jones ve Wise, 1977; Biber ve ark. 1978), rakun (Sakai, 1990), ve kobayda (Rapisarda ve ark. 1985) HRP metoduyla yapılan araştırmalar kortikospinal liflerin orijini olan hücrelerin tek kaynağının, beyin korteksinin V. tabakası olduğunu gösterdi. Ayrıca, Nudo ve Masterton (1990) ile Hobbelen ve ark. (1992)'nin tavşandan elde ettikleri sonuçlar yukarıda sıralanan sonuçlar ile uyum içindedir.

Bu çalışmada, HRP ürünleriyle işaretlenen kortikospinal nöronların korteksin V. tabakasında düzensiz bir dağılım gösterdikleri; ikili, üçlü veya

çoklu gruplar oluşturmadıkları görüldü. Halbuki, kobay (Rapisarda ve ark. 1985), kedi (Groos ve ark. 1978), rakun (Sakai, 1990) ve maymunda (Biber ve ark. 1978; Murray ve Coulter, 1981) yapılan çalışmalarda HRP reaksiyon ürünü ihtiva eden nöronların gruplar halinde bulunduğu ve her grubun HRP almayan bir çevreye sahip olduğu tespit edildi. Hücrelerin demetler şeklinde bulunması beyin korteksinde kolumnar organizasyonun varlığına işaret etmektedir. Bu nöron demetlerinin fonksiyon açısından da önemli olduğu, omurilikten yukarı çıkan ve farklı bilgileri taşıyan duyu yollarının beyin korteksindeki farklı hücre sütunlarında sonlandığı ileri sürülmüştür (Groos, 1978). Diğer taraftan, Wise ve ark. (1979)'nın yaptıkları bir çalışmaya göre sıçan beyin korteksinde piramidal nöronlar gruplaşma göstermemektedir. Bu bulgu, elde ettiğimiz sonuçlar ile uyushmaktadır. O halde sütunlar şeklindeki organizasyon kompleks yapılı memelilerde ortaya çıkmaktadır. Bilindiği gibi sıçan kedi, rakun ve maymunun altında yer alan daha basit organizasyonlu memelilerdendir.

Korteksin Farklı Bölgelerinin Kortikospinal Yola Katkısı

Omuriliğin sağ birinci servikal seviyesine HRP verildikten sonra beyin korteksinde işaretlenen kortikospinal nöronların sayısı tespit edildi. Elde edilen sonuçlara göre C1 segmentine lif gönderen kortikospinal nöronların sayısı 47409 kadardır. Bu liflerin 37157 (%78.38)'si kontralateral sol; 10252 (%21.62)'si de ipsilateral sağ hemisferde bulunmaktaydı. Her iki hemisfer dikkate alındığında nöronların % 53.27'sinin somatik duyu; % 46.73'ünün de motor kortekste yer aldığı anlaşılır. Groos ve ark. (1978)'na göre, kedide servikal genişliğe akson veren kortikospinal nöronların % 50'si motor; % 50'si de somatik duyu korteksinde bulunmaktadır. Russel ve DeMyer (1961), piramidal aksonların % 29'unun alan 6; % 31'inin alan 4 ve % 40'ının da somatik duyu korteksinden kaynaklandığını buldular. Coulter ve ark. (1976), maymundaki kortikospinal liflerin % 22'sinin alan 4; % 23 'ünün alan 3a; % 25'inin alan 3b; % 17'sinin alan 1; % 7'sinin alan 2 ve %6'sının da alan 5'ten; Toyoshima ve

Sakai (1982) ise %58.5'inin alan 4; % 25.5'inin alan 3a; % 4'ünün alan 36; % 5'inin alan 1-2; % 4.5'inin alan 5 ve % 1.25'inin de SII'den orijinlendiğini tespit etmişlerdir. Literatür bilgileri incelendiğinde, bazan aynı türden elde edilen sonuçların bile birbirinden farklı olduğu görülür. Tavşandan elde edilen bulgular kedidekine (Groos ve ark. 1978) yakındır. Yukarıda özetlenen çalışmalardan, beyin korteksinde bulunan farklı bölgelerin kortikospinal yola katkılarının türden türe değişiklik gösterdiği anlaşılmaktadır.

Sunulan çalışmada omuriliğin sağ birinci servikal seviyesine beyin korteksinden 47409 lif geldiği tespit edilmiştir. Işık mikroskobu sonuçlarına göre tavşanda bir medulla piramidinde 101700 - 101800 (Lassek ve Rasmussen, 1940; Ayyıldız ve ark. 1991); elektron mikroskobu sonuçlarına göre ise 145200 lif bulunmaktadır (Marangoz ve ark. 1991). Işık mikroskobu sonuçlarıyla karşılaştırıldığında kortikospinal yoldaki liflerin % 46.57'si C1 seviyesinde sonlanmaktadır. Bu liflerin % 36.5'i (37157) kontralateral, % 10.07'si de (10252) ipsilateral hemisferden kaynaklanmaktadır. Elektron mikroskobu sonuçlarına göre liflerin (145200) % 32.65'i (47409) C1 segmentinde sonlanmaktadır. Yine bunun da % 25.59'u (37157) kontralateral, % 7.06'sı (10252) ipsilateral orijinelidir. Biedenbach ve DeVito (1980) sağ medulla piramidini keserek uç kısmına selofan bir kağıda konan katı HRP verdiklerinde kortikospinal yoldaki liflerin ancak % 13.20'sini işaretleyebildiler. Toyoshima ve Sakai (1982) sağ piramidal yolu keserek kesilen kısma % 50'lik HRP solusyonundan 30 µl verdiklerinde yaklaşık 504580 hücre işaretlendiğini tespit ettiler. Bu sonuç total lif sayısına oldukça yakındır. Toplam lif sayısı *Macaca mulatta* 'da 554000 (Lassek, 1941), *Ateles ater* 'de 505000 (Lassek, 1943) olarak tespit edilmiştir. Rhesus maymununda yapılan bir çalışmaya göre 373000-505000 (DeMyer ve Russell, 1958); başka bir çalışmaya göre 266400 - 533000 (Russell ve DeMyer, 1961) lif olduğu bulunmuştur. Toyoshima ve Sakai (1982) maymunda beyin korteksinin C1 seviyesine 77840 lif gönderdiğini, bunun 74710'unun kontralateral, 3130'unun ise ipsilateral hemisferden kaynaklandığını gösterdiler.

Tavşanda kortikospinal yolun C3 segmentinden daha aşağıya inmediği bilinmektedir (Phillips ve Porter, 1977; Hefner ve Masterton, 1975; Haarsten, 1962). Sunulan çalışmaya göre tavşandaki kortikospinal liflerin büyük kısmı C1 segmentinde sonlanmaktadır. Liflerin geriye kalan kısmı ise C2 ve C3 segmentine dağılacaktır. Sıçan, rakun, kedi ve maymun gibi hayvanlarda kortikospinal yol bütün omurilik boyunca uzandığı için kortikospinal lifler daha alt segmentlerde de sonlanmaktadır (Miller, 1987; Sakai, 1990; Groos ve ark. 1978). Bu durum belki de sıçan, kedi, rakun ve maymun gibi hayvanların ekstremitelerini hünerli bir şekilde kullanabilme kabiliyetinin daha yüksek olmasına sebep olmuştur. Halbuki, tavşanda ön ekstremit kısıdır ve hayvan ön ekstremitelerini hünerli bir şekilde kullanamamaktadır. Muhtemelen tavşanda servikal seviyenin altındaki omurilik segmentlerine beyin korteksinin etkisi, projeksiyon nöronları veya aranöronlar üzerinden disnaptik ya da polisinaptik yoldan olmaktadır.

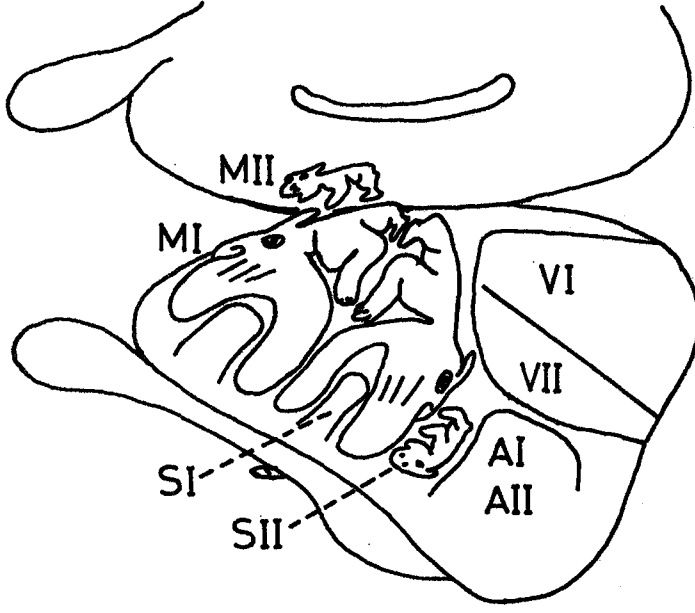
Kortikospinal Nöronların Yoğunluğu

Sunulan çalışmanın, kortikospinal nöronların beyin korteksindeki dağılımına ait sonuçları, daha önce elektrofizyolojik (Woolsey, 1958; Gould, 1986; Şekil 47) ve HRP (Nudo ve Masterton, 1990; Şekil 48) metodlarıyla elde edilen sonuçlara benzemektedir. HRP ile işaretlenen hücreler frontal, paryetal ve singular kortekslerde bulunmaktadır.

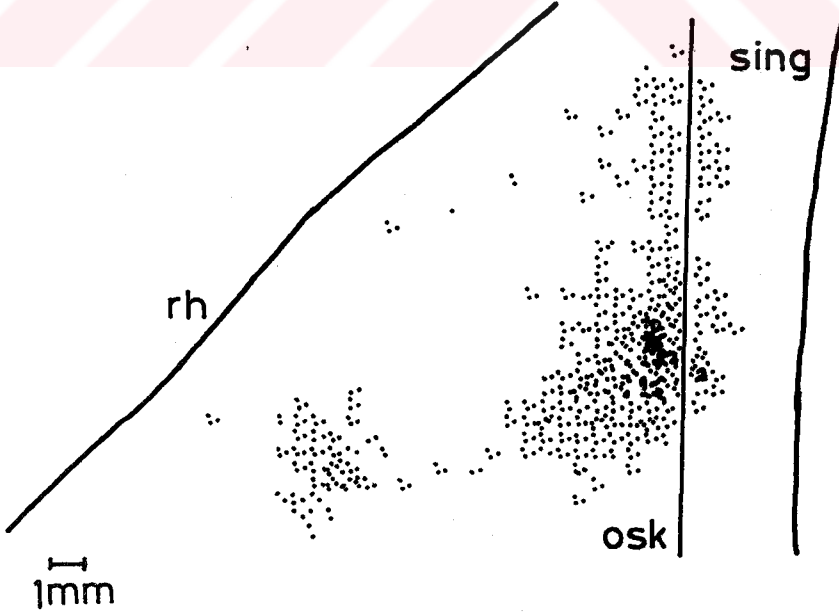
Nudo ve Masterton (1990), 22 memeli türünde beyin korteksindeki kortikospinal nöronların bulundukları bölgeleri hücre yoğunluklarına göre A,B ve C (tavşanda C') olmak üzere üçe ayırdılar. Onlar rodentlerde A bölgesinin Donoghue ve Wise (1982)'in lateral granüler alanı ile S I korteksini; B bölgesinin sekonder somatik duyu korteksini; C' bölgesinin de frontal kortekste Donoghue ve Wise (1982)'in medial agranüler alanını ihtiva ettiğini ileri sürdüler. Ayrıca C' bölgesinin A bölgesinden belirgin bir şekilde ayırtedilemeyeceğini, nispeten homojen bir hücre dağılımının olduğunu ve

nöron yoğunluğunu $170 / \text{mm}^2$ olarak belirlediler. A, B ve C' bölgeleri tavşanda yaptığımız bu çalışmada da tespit edildi . C' bölgesindeki işaretli hücreler homojen bir dağılım göstermekteydi. Diğer taraftan, C' bölgesindeki ortalama hücre yoğunluğu Nudo ve Masterton (1990)'un bildirdiklerinden daha düşüktü ($100\text{-}110$ nöron / mm^2). Bu farklılığın sebebi HRP'nin omuriliğe verilme biçiminden kaynaklanmış olabilir. Çalışmamızda % 50'lik HRP solusyonu C1 segmentine enjekte edildi; halbuki onlar C1 ve C2 arasındaki bölgeyi keserek katı HRP verdiler. Bu durumda C2, ve C3 segmentlerinde sonlanacak olan aksonların hücre gövdeleri de işaretlenerek yoğunluğu artıracaktır.

İşaretlenme gösteren hücrelerin en yoğun olduğu bölgeler motor ve somatik duyu korteksinde baş ile ön ekstremitelerin temsil edildiği yerlerdi. Bu sonuç Woolsey (1958) ve Gould'un (1986) elektrofizyolojik haritasıyla uyum içindedir. Benzer sonuçlar maymunda da görüldü (Toyoshima ve Sakai, 1982). İnce hareketlerden sorumlu olan vücut kısımlarının beyin korteksinde daha geniş bir alanda temsil edildiği ve korteksin bu bölgelerinde birim alana daha fazla nöron düştüğü anlaşılmaktadır.



Şekil 47. Tavşan beyin korteksindeki somatotopik harita (Woolsey, 1958) A I ve A II işitme alanları, M I motor alanlar, M II supleментар motor alan, S I primer somatik duyuşal alan, S II sekonder somatik duyuşal alan, V I ve V II görme alanları.



Şekil 48. Nudo ve Masterton (1990)' a göre kontralateral hemisferde HRP ile işaretlenen kortikospinal nöronların beyin korteksindeki dağılımı. osc. orta sagittal konvekslik, rh. rhinal fissur, sing. singular korteks

Hücre Büyüklüğü

Tavşan beyin korteksinde bulunan kortikospinal nöronların çapı 7.99-28.29 μm arasında değişmektedir. Kortikospinal nöronların çapı kedide 20 - 76 μm (Groos ve ark. 1978), kobayda 13 - 49 μm (Rapisarda ve ark. 1985), rakunda 20 - 56 μm (Sakai, 1990) kadardır. Maymunda servikal genişliğe projeksiyon veren kortikospinal nöronlar 8 - 56 μm , lumbal genişliğe projeksiyon verenler de 12 - 60 μm çapındadır (Murray ve Coulter, 1981). Organizasyon bakımından tavşandan daha yüksek olan memelilerde hem lif sayısının daha fazla olduğu, hem de hücrelerin daha büyük olduğu bilinmektedir (DeMyer ve Russel, 1958; Keyserlingk ve Schramm, 1984; Harding ve Towe, 1985; Leenen ve ark. 1985; Biedenbach ve ark. 1986). Ayrıca, organizasyon derecesi yükseldikçe kortikospinal liflerin ön boynuzdaki motonöronlar ile olan monosinaptik bağlantılarının sayısı artmaktadır (Armand, 1982; Gemma ve ark. 1987; Brouwer ve Ashby, 1992). Kortikospinal nöronları ile motonöronları arasında monosinaptik bağlantıları bulunan memelilerde özellikle ön ekstremitelerin maniplasyon yeteneği çok gelişmiştir (Armand, 1982; Sakai, 1990; Bortoff ve Strick, 1993).

Tavşan kortikospinal yolunu oluşturan nöronlar çaplarına göre küçük, orta ve büyük olarak gruplandırıldığında beyin korteksinin fonksiyonel bölgelerindeki dağılımı benzerlik göstermektedir (Tablo 6). Kontralateral hemisferin motor korteksi % 29.73 küçük, % 59.37 orta, % 10.90 oranında büyük hücrelerden meydana gelmiştir. Bütün beyin korteksi değerlendirildiğinde nöronların % 33.19'u küçük, % 59.27'si orta, % 7.54'ü büyük gruba girmektedir. Toyoshima ve Sakai (1982) maymunda kortikospinal nöronların çapının 10-40 μm arasında değiştiğini tespit ettiler. Bu çalışmaya göre beyin korteksindeki nöronların % 73.23'ü küçük, % 19.23'ü orta ve % 7.54'ü büyük gruba ayrılmıştır. Yine bu çalışmaya göre, motor korteksteki (alan 4+6) küçük orta ve büyük hücrelerin oranı sırasıyla % 53.78, % 30.68, % 15.53'tür. Sadece alan 4 ele

alındığında ise bu oranların % 25 küçük, % 50 orta ve % 25 büyük hücrelerden meydana geldiği bulunmuştur.

HRP metoduyla primer motor ve primer somatik duyu kortekslerinden bulbar retiküler formasyona, dorsal kolon nukleuslarına ve omuriliğe inen aksonların farklı büyüklükteki nöronlardan kaynaklandığı bulunmuştur (Catsman-Berrevoets ve Kuypers, 1976; Coulter ve ark. 1976; Weisberg ve Rustioni, 1976). Bu çalışmalara, göre dorsal kolon nukleuslarına ve bulbar retiküler formasyona projeksiyon veren nöronlar küçüktür ve bu hücreler beyin korteksinde V. tabakanın üst kısmında bulunmaktadır. Diğer taraftan, omuriliğe akson veren hücrelerin orta ve büyük gruba giren ve kortekste V. tabakanın alt kısımlarında bulunan yapılar olduğu belirtilmiştir.

Marangoz (1978) piramidal nöronları ileti hızlarına göre üç gruba ayırdı. Bu elektrofizyolojik ayırım ile beyin korteksindeki kortikospinal nöronların morfolojik olarak da küçük, orta ve büyük diye üçe ayrılmış olması arasında tam bir uyumluluk vardır. Ancak sunulan çalışma ile maymundan elde edilen bulgular (Murray ve Coulter, 1981) kortikospinal nöronların tek model (unimodel) bir dağılıma sahip olduklarını göstermektedir (Şekil 38).

Tavşanda duyumotor korteksin motor fonksiyonlara olan etkisi pek çalışılmamıştır. Hobbelen ve VanHof (1986) ile Hobbelen ve ark. (1988), tavşanda zıplama cevabına duyumotor korteksin etkisini araştırdılar. Bu araştırmacılar tavşanlarda 3. haftada beyin hemisferlerinden birini; 6-7. haftada da diğerini çıkardılar. Ergin tavşanlarda zıplama cevabının görülmesi için motor korteksin mutlaka gerekli olduğu bilinmektedir (Hobbelen ve ark. 1988). Erken dönemde tek taraflı hemisferektominin zıplama cevabında zayıflamaya sebep olduğu; ergin dönemde (6-7. hafta) ikinci hemisfer de çıkarıldığında zayıflayan zıplama cevabında yeni bir değişimin meydana gelmediği görüldü. Yani, erken dönemdeki lezyondan sonra görülen zayıf zıplama cevabı kontralateral taraftaki motor kortekse bağlı değildir. Ön ekstremitelerin zıplama cevabında rol alan m. biceps, m. triceps, m. deltoideus ve m. trapezius kasları

omuriliğin servikal dördüncü ve toraks onbirinci segmentlerindeki motor nöronlar tarafından innerve edilmektedir (Hobbelen, 1992). Diğer taraftan, Haarsten (1962) tavşanlarda kortikospinal liflerin servikal üçüncü segmente kadar indiğini tespit etmiştir. Bu durumda tek taraflı lezyondan sonra beyin sapındaki nöronlarda yeniden yapılanmanın meydana geldiği düşünülebilir.

Beyin korteksinin medyalinde yer alan kortikospinal nöronların lateraldekilerden daha büyük oldukları tespit edildi (Tablo 9). Kobayda (Rapisarda ve ark. 1985) en büyük nöronların granüler ve agranüler korteksin medyal kısmında bulunduğu; rhesus maymununda da (Biber ve ark. 1978) benzer bir durumun olduğu gösterilmiştir. O halde tavşandan elde edilen bulgular daha önce kobay ve maymunda yapılan çalışmaların sonuçlarıyla uyum içindedir. Ancak, tavşanda ortalama hücre çapı daha küçüktür. Bu uyumsuzluğun da tür farklılığıyla izah edilebileceği sanılmaktadır.

Sunulan çalışmaya göre kontralateral hemisferin medyalindeki hücreler ipsilateral hemisferin medyalindikilerden daha büyüktür ($p < 0.001$). Kontralateral (sol) hemisferdeki hücreler ($16.64 \pm 2.7 \mu\text{m}$) ipsilateraldekilerden (sağ $16.46 \pm 2.68 \mu\text{m}$) anlamlı derecede büyüktür ($p < 0.01$) (Tablo 9). Bu farklılığı medyalden kaynaklanan ipsilateral kortikospinal lifler ile kontralateral liflerin fonksiyonlarıyla açıklamak mümkündür. Diğer taraftan, lateral bölgelerde bulunan ve ipsilateral akson veren nöronlar ile kontralateral akson verenler arasında büyüklük farkının istatistik açıdan önemli olmadığı ($p > 0.05$) da gene fonksiyonel bir sebebe bağlanabilir.

Kontralateral (sol) hemisferin motor bölgesinde yer alan hücrelerin ortalama çapı, aynı hemisferin somatik duyu korteksindekilerden önemli ölçüde daha büyüktü ($p < 0.001$). Ancak, sağ hemisferdeki fark istatistik açıdan önemli değildi ($p > 0.05$) (Tablo 10). Özetlenen bu sonuçları doğuran üç muhtemel faktör düşünülebilir: 1. Kontralateral sol motor kortekste 'büyük hücre' grubuna giren nöron oranının, somatik duyu korteksindekinden fazla olması. 2. Kontralateral sol hemisferde daha çok hücrenin HRP ile işaretlenmiş olması.

3. Sol hemisferdeki motor korteksin hareketlerin yönetiminde dominant bir göreve sahip olması. Maymun (Biber ve ark. 1978; Murray ve Coulter, 1981), kedi (Groos ve ark. 1978) ve kobayda (Rapisarda ve ark. 1985) da motor korteksteki nöronların somatik duyu alanlarındakilerden büyük oldukları bulundu. Maymun, kedi ve kobayda motor korteksteki nöronların büyük olması, bu bölgede dev Betz hücreleri ile büyük piramidal hücrelerin bulunmasıyla açıklanabilir. Diğer taraftan, sunulan çalışmaya göre, tavşanın beyin korteksinde Betz hücreleri yoktur. Ancak, tavşanın motor korteksinde bulunan büyük hücrelerin sayısı somatik duyu korteksindekilerden daha fazladır.

Medyalden laterale doğru rostrokaudal uzunluk boyunca her mm'de bulunan ortalama hücre çapı incelendiğinde en büyük değerin kontralateral hemisferde ML 3'te ($17.82 \pm 2.96 \mu\text{m}$) iken ipsilateral tarafta biraz daha lateralde yani ML 6'da ($17.59 \pm 2.46 \mu\text{m}$) olduğu tespit edildi. Maymunda (Murray ve Coulter, 1981), vücudun alt kısımlarının temsil edildiği bölgelerden kaynaklanan nöronların, üst kısımlardakine göre daha büyük oldukları bulunmuştur. Kontralateral hemisferdeki sonuç maymundakine benzemektedir. Diğer taraftan ipsilateral hemisferin ML 6. mm'sinden kaynaklanan kortikospinal nöronların büyük olmasını, fonksiyonlarının farklı olabileceği şeklinde açıklayabiliriz.

Kontralateral sol hemisferin medyal kısmında bulunan singular korteksteki kortikospinal nöronlar ipsilateral sağ hemisferdekilere göre anlamlı olarak daha büyüktür ($p < 0.05$). Sıçanda singular bölgedeki kortikospinal nöronların servikal ve torakal alanlarda sonlandığı tespit edilmiş ve bu nöronların solunum, kardiyovasküler ve gastrointestinal sistemleri etkilediği bulunmuştur (Henke ve Savoie, 1982; Burns ve Wyss, 1985). Sonlanma yerlerinden dolayı singulospinal projeksiyonların omuriliğin lateral kolonundaki sempatik pregangliyonik nöronları etkilediği ileri sürülmüştür (Miller, 1987).

Roland ve ark. (1980) beyin kan akımını ölçerek suplemer motor alanın ardarda gelen kompleks sıralı hareketlerin yapılmasında rol aldığını gösterdiler. Macpherson ve ark. (1982) uyanık maymunda mikrostimulasyon tekniği ile yaptıkları çalışmayla suplemer motor alanın motor kontrol ile ilgili olduğunu ve primer motor korteksten önce davranarak omurilikteki motor nöronların aktivitesini etkilediğini ileri sürdüler. Bu bulgu da singular bölgedeki kortikospinal nöronların görevine ışık tutmaktadır.

Bregmanın Rostral ve Kaudalindeki Kortikospinal Nöronlar

Kontralateral hemisferde bregmanın rostralinde bulunan nöronlar kaudaldekilerden, ipsilateralde ise kaudaldekiler rostraldekilerden daha büyüktür ($p < 0.001$). Kontralateral hemisferde bregmanın önünde yer alan hücrelerin daha büyük olması, motor kortekste büyük nöronların varlığından dolayıdır. Servikal seviyedeki enjeksiyon odağı ile aynı tarafta kalan hemisferde, bregmanın kaudalinde kalan nöronların rostraldekilerden, ortalama olarak daha büyük olması, piramidal yoldaki çaprazlaşan ve çaprazlaşmayan liflerin orijin, yapı, fonksiyon ve dağılım bakımından farklı özelliklere sahip olduğunu düşündürmektedir (Tablo 11).

Omuriliğin lumbar seviyesine projeksiyon veren kortikospinal nöronların çapının servikal seviyeye projeksiyon verenlerden daha büyük oldukları tespit edilmiştir (Murray ve Coulter, 1981; Rapisarda ve ark. 1985). Tavşanda kortikospinal nöronların servikal seviyeden daha aşağıya inmedikleri bilinmektedir (Haarsten, 1962; Phillips ve Porter, 1977). Bundan dolayı, tavşanda aksonlarının sonlanma yerine bağlı olarak kortikospinal nöronlarda topoğrafik ve morfometrik bir farklılığın bulunup bulunmadığı araştırılmadı. Mevcut bilgilerin ışığında, tavşanda kortikospinal nöronların omuriliğin C4 seviyesinden daha aşağıda bulunan motonöronları ve duyu yollarını aranöronlar ya da omurilik içi projeksiyon nöronları üzerinden etkiledikleri söylenebilir.

Tavşanda kortikospinal nöronların organizasyonu üzerine HRP metoduyla yapılan bu çalışmanın, kortikospinal nöronların beyin korteksindeki dağılımı, sayısı, çap ortalaması, morfolojik özellikleri, hücre büyüklüğü bakımından medyal - lateral ve rostral - kaudal karşılaştırılması ile beyin korteksinde medyalden laterale doğru her milimetrede bulunan nöronların çap ortalamalarına ait sonuçları dünya bilimi için yeni kayıtlardır.



ALBİNO TAVŞANLARDA KORTİKOSPİNAL NÖRONLARIN ORGANİZASYONU

ÖZET

Bu çalışma retrograd horseradish peroksidaz (HRP) metoduyla, omuriliğin birinci servikal segmentine akson veren kortikospinal nöronların beyin korteksindeki orijinini, sayısını ve morfometrik özelliklerini kantitatif olarak tespit etmek amacıyla yapıldı.

Hayvanlar üretan (1.2 g/kg i.p) ile anesteziye alındıktan sonra servikal seviyeden laminektomi yapıldı. Serum fizyolojik içinde hazırlanan % 50'lik HRP solusyonu (3 µl) sağ birinci servikal segmente yavaşça enjekte edildi. Tavşanlar 24-30 saat yaşatıldıktan sonra intrakardiyal yoldan perfüzyon yapıldı, sonra beyin ve omurilik çıkarıldı. Frozen mikrotomla kalınlıkları 40 µm olan frontal (koronal) ve sagittal kesitler alındı. Histokimyasal işleme tabi tutulan kesitler nötr kırmızısı ile boyandı ve kamera lüsida yardımıyla haritalandırıldı.

Omuriliğin birinci servikal segmentine HRP enjeksiyonu yapıldıktan sonra, beyin korteksinde işaretlenmenin ilk başladığı ve sona erdiği yerler rostro-kaudal yönde 2. - 18. mm, medyo-lateral yönde ise 1. - 12. mm'ler (kontralateral hemisferde) iken ; ipsilateral hemisferde rostrokaudal yönde 3. - 16. mm, medyo-lateral yönde 1. - 11. mm'lerdir.

HRP ile işaretlenen kortikospinal nöronlar motor, singular, primer ve sekonder somatik duyu kortekslerinde gözlemlendi. HRP ihtiva eden nöronlar sadece korteksin V. tabakasında bulundu ve piramit şeklindeydi. Tavşan beyin korteksinde Betz hücrelerine rastlanmadı. Kontralateral (sol) hemisferde 37157, ipsilateral (sağ) hemisferde 10252 nöronun C1 segmentine akson gönderdiği tespit edildi. Yani

liflerin yaklaşık % 80'i kontralateral, %20'si de ipsilateral hemisferden gelmektedir. Tavşan beyin korteksindeki hücrelerin % 33.19'unun küçük ($< 15 \mu\text{m}$), % 59.27'sinin orta ($15 - 20 \mu\text{m}$ arasında) ve % 7.54'ünün de büyük ($20\mu\text{m}<$) piramidal nöronlardan meydana geldiği tespit edildi. İşaretlenen nöronların çapı $7.99 - 28.29 \mu\text{m}$ arasında değişmektedir. Ortalama hücre çapı kontralateral hemisferde $16.64 \pm 2.7 \mu\text{m}$ (ortalama $\pm$ SD), ipsilateral hemisferde ise $16.46 \pm 2.68 \mu\text{m}$ olup aradaki fark istatistik açıdan önemlidir ($p<0.01$).

Kontralateral sol hemisferin motor korteksindeki nöronların ($17.02\pm2.84 \mu\text{m}$), somatik duyu korteksindekilerden ($16.41\pm2.60 \mu\text{m}$) büyük olduğu bulundu ($p<0.001$). Ipsilateral sağ hemisferde ise motor ($16.50\pm3.15 \mu\text{m}$) ve somatik duyu ($16.46\pm2.20 \mu\text{m}$) korteksi nöronları arasında çap bakımından anlamlı bir fark yoktur ($p>0.05$). Kontralateral ve ipsilateral motor korteksteki nöronlar arasında istatistik açıdan önemli büyüklük farkı tespit edilirken ($p<0.001$); somatik duyu kortekslerindeki nöronlar arasında bu farkın önemli olmadığı bulundu ($p>0.05$). Diğer taraftan, kontralateral singular korteksteki nöronlar ($16.09\pm2.27 \mu\text{m}$) ipsilateraldekilerden ($15.21\pm2.34 \mu\text{m}$) daha büyüktür ($p<0.05$).

Sol (kontralateral) ve sağ (ipsilateral) hemisferin medyal bölgesinde yer alan nöronların çapının lateraldekilerden büyük olduğu bulundu ($p<0.001$). Sol medyaldeki hücreler sağdakilerden büyük ($p<0.001$) iken, lateraller arasındaki farkın önemli olmadığı tespit edildi ($p>0.05$).

Sol hemisferde bregmanın rostralinde bulunan nöronların çapı ($16.98\pm2.73 \mu\text{m}$), kaudaldekilerden ($16.33\pm2.65 \mu\text{m}$); sağ hemisferde ise kaudaldekilerin çapı ($16.60\pm2.32 \mu\text{m}$) rostraldekilerden ($16.16\pm2.96 \mu\text{m}$) büyüktür ($p<0.001$).

Hemisferlerin medyal bölgelerindeki kortikospinal nöronlar daha yoğun ve çok sıralı bir organizasyon gösterirken, lateralde yer alanlar daha seyrek ve tek sıralı bir organizasyona meyletmektedir.

Sunulan alışma ile tavşanda kortikospinal nöronların beyin korteksindeki dağılımı, sayısı, çap ortalamaları; hücre büyüklüğü bakımından medyal - lateral, rostral - kaudal, motor - somatik duyu korteksi, ve sağ - sol hemisfer karşılaştırmalarına ait sonuçlar tamamen yeni bulgulardır.

Kortikospinal nöronların beyin korteksindeki dağılım biminin elektrofizyolojik yöntemle tespit edilen somatotopik haritaya uyum gsterdiği sonucuna varıldı.



ORGANIZATION OF CORTICOSPINAL NEURONS IN THE ALBINO RABBIT

SUMMARY

This study was carried out in order to investigate the origin, quantitative contribution and morphometric properties of corticospinal neurons in the brain cortex which projects first cervical segment of spinal cord, using the technique of retrograde labelling with horseradish peroxidase (HRP) in the rabbit.

In animals anaesthetized with urethane (1.2 g/kg i.p) cervical laminectomies were performed and 50 % solution of HRP in saline (3 µl) was slowly injected in the spinal grey matter of first cervical segment. Animals were allowed to survive 24-30 hours, then were anaesthetized and perfused intracardially. After the perfusion, brains and spinal cords were removed. Sections having 40µm thickness were taken in frontal and sagittal planes by frozen microtome. After histochemical processing, sections were stained with neutral red and plotted in outlines by camera lucida.

Following HRP injections of first cervical segment, labeled neurones are found most contralaterally, between 2 nd - 18 th mm rostro - caudal , 1 st - 12 th mm medio - lateral, and these value were 3 th - 16 th mm, 1st - 11 th mm in ipsilateral, respectively.

Cortical neurones labeled from the cervical spinal cord were identified in motor cortex, cingular cortex, primary and secondary somatic sensory cortex. HRP-positive neurons were found only in pyramidal layer V and they had pyramidal shape. Betz cells were not observed in the rabbit brain cortex. The contralateral (left) and ipsilateral (right) hemispheres contained 37157 and 10252 cells, respectively. It means that, 80 % and 20 % of corticospinal fibers are arise from contralateral and ipsilateral hemispheres, respectively. HRP labeled cells were variable in size and

included 33.19 % small ($<15\ \mu\text{m}$), 59.27 % medium ($15 - 20\ \mu\text{m}$), and 7.54 % large ($>20\ \mu\text{m}$) pyramidal neurones of layer V. The soma diameters of HRP-positive corticospinal neurons ranged from 7.99 to 28.29 μm . The soma diameter is $16.64 \pm 2.7\ \mu\text{m}$ (mean $\pm$ SD) in contralateral hemisphere and $16.46 \pm 2.6\ \mu\text{m}$ in ipsilateral hemisphere and the difference between them was statistically significant ($p<0.01$).

Neurones on the contralateral motor cortex were larger ($17.02 \pm 2.84\ \mu\text{m}$) than somatic sensory cortex' ($16.41 \pm 2.60\ \mu\text{m}$) in the left hemisphere ($p < 0.001$). However statistically there was no difference between motor ($16.50 \pm 3.15\ \mu\text{m}$) and somatic sensory cortex ($16.46 \pm 2.20\ \mu\text{m}$) of ipsilateral hemisphere ($p>0.05$). The difference between contralateral and ipsilateral motor cortex diameters of neurones was significant ($p<0.001$); however, the difference between contralateral and ipsilateral somatic sensory cortex' neurones diameter was not significant ($p>0.05$). On the other hand, neurones on contralateral cingular cortex were larger ($16.09 \pm 2.27\ \mu\text{m}$) than ipsilateral cingular cortex' ($15.21 \pm 2.34\ \mu\text{m}$) ($p<0.05$).

Neurones diameter placed on left (contralateral) and right (ipsilateral) in medial were larger than lateral ($p<0.001$). Cells on left medial were larger than right medial ($p<0.001$), but there was no difference between lateral side neurones ($p>0.05$).

Neurones diameter on the rostral bregma was larger ($16.98 \pm 2.73\ \mu\text{m}$), than caudal ($16.33 \pm 2.65\ \mu\text{m}$) in the left hemisphere and this was in contrast, in the right hemisphere $16.60 \pm 2.32\ \mu\text{m}$, $16.16 \pm 2.96\ \mu\text{m}$ respectively ($p < 0.001$).

Corticospinal neurons were in abundance in the medial part of hemisphere and laminar distribution of HRP - positive cells get narrower and more restricted in lateral part of hemisphere than in the medial part.

In the present study, distribution, number, mean soma diameter of corticospinal neurones in the cerebral cortex of rabbit were determined and soma size were compared in the medial - lateral, rostral - caudal, motor - somatic sensory

cortex, left-right hemispheres. These new results agree with the electrophysiological somatotopic map.



KAYNAKLAR

1. Abercrombie, M., Estimation of nuclear population from microtome sections. *Anatomical Record*, 94, 239 - 247, 1946.
2. Andersen, P., Eccles, J.C., Sears, T.A., Cortically evoked depolarization of primary afferent fibers in the spinal cord. *J. Neurophysiol.*, 27, 63-77, 1964.
3. Armand, J., The origin, course and terminations of corticospinal fiber in various mammals. In: Kuypers, H.G.J.M. and Martin, G.F., (Eds.), *Anatomy of Descending Pathways to the Spinal Cord. Progress in Brain Research*, Amsterdam, Elsevier Biomedical Press, 57, 329-360, 1982.
4. Armand, J., and Kuypers, H.G.J.M., Cells of origin of crossed and uncrossed corticospinal fibers in the cat. A quantitative horseradish peroxidase study. *Exp. Brain Res.*, 40, 23-34, 1980.
5. Asanuma, H., Cerebral Cortical control of movement. *Physiologist*, 16, 143-166, 1973.
6. Asanuma, H., Arnold, A., Zarzecki, P., Further study on the excitation of pyramidal tract cells by intracortical microstimulation. *Exp. Brain Res.*, 26, 443-461, 1976.
7. Asanuma, H., The pyramidal tract. In: Brooks, V.B., (Ed.). *Handbook of Physiology The Nervous System*. Bethesda, Maryland, America Physiological Society, II, Part 2, 703-733, 1981.

8. Ayyıldız, M., Tavşanda medulla piramitlerinde geçen miyelinli kortikospinal aksonların çaplarına göre sınıflandırılması *Yüksek Lisans Tezi*, Samsun, 1989.
9. Ayyıldız, M., Taşçı, N., Marangoz, C., Tavşan piramidal yolunda bulunan miyelinli aksonlar : Işık mikroskobu sonuçları. *Doğa Tr.J. of Medical Siences*, 15, 384-393, 1991.
10. Bannister, C.M., Porter, R., Effects of limited direct stimulation of the medullary pyramidal tract on spinal motoneurons in the rat. *Exp. Neurol.*, 17, 265-275, 1967.
11. Barr, M.L., Kiernan, J.A., The Human Nervous System. Fifth Ed. *Philadelphia, Lippincott Company*, 224-230, 1988.
12. Bernhard, C.G., Bohm, E., Cortical representation and functional significance of the corticomotoneuronal system. *Arch. Neurol. and Psychiat.*, 72, 473-502, 1954.
13. Betz, V., Anatomischer nachweis zweier gehirncentra. *Centrabl. Med. Wiss.*, 12, 578-580, 595-599, 1874.
14. Bautista, N.S. and Matzke, H.A., A degeneration study of the course and extend of the pyramidal tract of the opossum. *J.Comp. Neurol.*, 124, 367-376, 1965.

15. Biber, M.P., Kneisley, L.W., LaVail, J.H., Cortical neurons projecting to the cervical and lumbar enlargements of the spinal cord in young and adult rhesus monkeys. *Experimental Neurology*. 59, 492-508, 1978.
16. Biedenbach, M.A., DeVito, J.L., Origin of the pyramidal tract determined with horseradish peroxidase. *Brain Research*. 193, 1-17, 1980.
17. Biedenbach, M.A., DeVito, J.L., Brown, A.C., Pyramidal tract of the cat : axon size and morphology. *Exp. Brain Res.*, 61, 303-310, 1986.
18. Bishop, P.O., Jeremy, D., Lance, J.W., Properties of pyramidal tract *J. Neurophysiol.*, 16, 537-550, 1953.
19. Bishop, A., Use of the hand in lower primates. In: Buettner - Janusch, J., (Ed.), *Evolutionary and Genetic Biology of Primates*. New York, Academic Press, 2, 133-225, 1964.
20. Bortoff, A.G. and Strick, P.L., Corticospinal terminations in two new-world primates : Further evidence that corticomatoneuronal connections provide part of the neural substrate for manual dexterity. *The Journal of Neuroscience*, 13, 5105-5118, 1993.
21. Braak, H., Braak, E., The pyramidal cells of Betz within the cingulate and precentral gigantopyramidal field in the human brain. A Golgi and pigmentarchitectonic study. *Cell. Tissue Res*, 172, 103-119, 1976.

22. Brodal, A., *Neurological Anatomy in Relation to Clinical Medicine*, 2nd ed. London and New York, Oxford Univ. Press, 1969.
23. Broere, G., *Corticofugal fibers in some mammals. An Experimental study with special emphasis on the corticospinal system*. Thesis, Oegstgeest, 1971.
24. Brookhart, J.M., Morris, R.E., Antodromic potential recordings from the bulbar pyramid of the cat. *J. Neurophysiol*, 11, 387-397, 1948.
25. Brookhart, J.M., A study of cortico-spinal activation of motor neurons. *Res. Publ. Assoc. Nerv. Ment. Dis.*, 30, 157-173, 1950.
26. Brooks, V.B., Some factors governing sensory convergence in the cat's motor cortex. In: *Studies in physiology*, Springer, Berlin-Heidelberg-New York., p. 13, 1965.
27. Brouwer, B., Ashby, P., Corticospinal projections to lower limb motoneurons in man. *Exp. Brain Res.*, 89, 649-654, 1992.
28. Brown, L.T., Projections and termination of the corticospinal tract in rodents. *Exp. Brain Res.* 13, 432-450, 1971.
29. Burns, S.M., Wyss, M., The involvement of the anterior cortex in blood pressure control. *Brain Res.* 340, 71-77, 1985.
30. Buxton, D.F. and Goodmann, D.C., Motor function and the corticospinal

tracts in the dog and raccoon. *J. Comp. Neurol.*, 129, 341-360, 1967.

31. Cajal, R.Y.S., Histologie du systeme nerveux de l'homme et des vertebres.

Vol.1, Paris, Melonie 1909.

32. Calvin, W.H., Sybert, G.W., Fast and slow pyramidal tract neurons : An intracellular analysis of their contrasting repetitive firing properties in the cat. *J. Neurophysiol.* 39, 420-434, 1976.

33. Campbell, C.B.G., Yashon,D. and Jane, J.A., The origin, course and termination of corticospinal fibers in the slow loris. *Nycticebus caucang* (Boddaert). *J. Comp. Neurol.*, 127, 101-112, 1866.

34. Catsman-Berrevoets, C.E., and Kuypers, H.G.J.M., Cells of origin of cortical projections to dorsal column nuuclei, spinal cord and bulbar medial reticular formation in the rhesus monkey. *Neurosci Lett.* 3, 245-252, 1976.

35. Chambers, W.W. and Liu, C.N., Corticospinal tract of the cat. An attempt to correlate the pattern of degeneration with deficits in reflex activity following neocortical lesions. *J. Comp. Neurol.*, 108, 23-55, 1957.

36. Chang, H.T., Cortical response to stimulation of medullary pyramid in rabbit. *J. Neurophysiol.*, 18, 332-352, 1955.

37. Chen, Z., Towe, A.L., Cerebral response to medullary pyramid stimulation in the rabbit. *Brain Behav. Evol.*, 25, 175-186, 1984.

38. Clare, M.H., Landau, W.M., Bishop, G.H., Electrophysiological evidence of a collateral pathway from the pyramidal tract to the thalamus in the cat. *Exp. Neurol.*, 9, 262-267, 1964.

39. Clarke, P.G.H., How inaccurate in the Abercrombie correction factor for cell counts ? *TINS*, 16, 211-212, 1992.

40. Colonnier, M., The structural design of the neocortex. In: Eccles, J.C. (Ed.), *The brain and conscious experience*. Springer Verlag, 1966.

41. Colonnier, M., Synaptic patterns on different cell types in the different laminae of the cat visual cortex. An electron microscopic study. *Brain Res.*, 9, 268-287, 1968.

42. Coulter, J.D., Ewing, L.K. and Carter, C.M., Origin of primary sensorimotor cortical projections to lumbar spinal cord of the cat and monkey. *Brain Res.* 103, 366-372, 1976.

43. Coulter, J.D. and Jones, E.G., Differential distribution of corticospinal projections from individual cytoarchitectonic fields in the monkey. *Brain Res.*, 129, 335-340, 1977.

44. Creutzfeldt, O.D., Lux, H.D., Watanabe, S., Electrophysiology of cortical nerve cells. In: Purpura, D.P. and Yahr, M.D. (Eds.), *The thalamus*, Columbia Univ. Press, New York and London, p. 209, 1966.

45. Creutzfeldt, O., Neuronal basis of EEG-waves. In: Creutzfeldt, O., (Ed.),

Handbook of electroencephalography and clinical neurophysiology.

Amsterdam, Elsevier Sci. Publ., Vol. 2, part C, 5-55, 1974.

- 46. Crevel, H. van and Verhaart, W.J.C., The rate of secondary degeneration in the central nervous system. I The pyramidal tract of the cat. *J.Anat.*, 97, 429-449, 1963.**
- 47. DeMyer, W., Russel, J., The number of axons in the right and left medullary pyramids of *Macaca rhesus* and the ratio of axon to myelin sheaths. *Acta morph. neerl. scand.*, 2, 134-139, 1958**
- 48. Deschenes, M., Labelle, A., Landry, P., Morphological characterization of slow and fast pyramidal tract cells in the cat. *Brain Res.*, 178, 251-274, 1979.**
- 49. Dom, R., Martin, G.F., Fisher, B.L., Fisher, A.M. and Harting, J.K., The motor cortex and corticospinal tract of the armadillo (*Dasypus novemcinctus*). *J. Neurol. Sci.*, 14, 225-236, 1971.**
- 50. Donatella, J.M., Growth of the corticospinal tract and the development of placing reactions in the postnatal rat. *J. Comp. Neurol.*, 175, 207-232, 1977.**
- 51. Donoghue, J.P. Wise, S.P., The motor cortex of the rat: Cytoarchitecture and microstimulation mapping. *J. Comp. Neurol.*, 212, 76-88, 1982.**
- 52. Dunkerley, G.B. and Duncan, D.A., A Light and electron microscopic study**

of the normal and the degenerating corticospinal tract in the rat. *J.Comp. Neurol.*, 137, 155-184, 1969.

53. Eccles, R.M., Cerebral synaptic mechanisms. In: Eccles, J.C. (Ed.), *Brain and conscious experience*. Springer, Berlin - Heidelberg-New York, 1966.
54. Elger, C.E., Speckmann, E.J., Caspers, H., Janzen, R.W.C., Cortical-spinal connections in the rat. I, Monosynaptic and polysynaptic responses of cervical motoneurons to epicortical stimulation. *Exp. Brain Res.*, 28, 385-404, 1977.
55. Endo, K., Araki, T., Yagi, N., The distribution and pattern of axon branching of pyramidal tract cells. *Brain Res.*, 57, 484-491, 1973.
56. Evarts, E.V., Relation of discharge frequency to conduction velocity in pyramidal tract neurons. *J. Neurophysiol.*, 28, 216-228, 1965.
57. Evarts, E.V., Pyramidal tract activity associates with a conditioned hand movement in the monkey. *J. Neurophysiol.*, 29, 1011-1027, 1966.
58. Evarts, E.V., Relation of pyramidal tract activity to force exerted during voluntary movement. *J. Neurophysiol.*, 31, 14-27, 1968.
59. Fidone, S.J., Preston, J.B., Motor cortex effects on flexor and extensor fusimotor neurons of the cats hindlimb. *Fed. Proc.*, 26, 657, 1967.
60. Flechsig, P., Die leitungsbahnen im gehirn und rückenmark des menschen.

Wilhelm Engelmann. Leipzig, 1876.

- 61. Fleischhauer, K., Zilles, K., Schleicher, A., A revised cytoarchitectonic map of the neocortex of the rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). *Anat. Embryol.*, **161**, 121-143, 1980.**
- 62. Flindt- Egebak, D., The corticofugal projections from the sensorimotor cortex to the spinal cord. A neuroanatomical and autoradiographical study in the cat with some methodological comments. *J.Hirnforsch.*, **20**, 363-373, 1979.**
- 63. Franson, P. and Hildebrand, C., Postnatal growth of nerve fibres in the pyramidal tract of the rabbit. *Neurobiology.*, **5**, 8-22, 1975.**
- 64. Gannong, W.F., Review of medical physiology, Fifteenth Ed., New Jersey, Appleton and Lange, 1991.**
- 65. Gasser, H.S., Grundfest, H., Axon diameters in relation to spike dimensions and the conduction velocity in mammalian A fibers. *Amer.J. Physiol.*, **127**, 393-414, 1939.**
- 66. Gemma, M., Perego, G.B., Pizzini, G., Tredici, G., Distribution of the cortico-spinal fibres in the cervical and lumbar enlargements of the rat spinal cord. *J.Hirnforsch.*, **28**, 457-462, 1987.**
- 67. Ghez, C., Voluntary Movement. In: Kandel, E.R., Schwartz, J.H. and Jessell, T.M., (Eds.), *Principles of Neural Science*. Third Ed., NewYork, Amsterdam, Elsevier Science Publishing, 609-625, 1991.**

68. Ghosh, S., Porter, R., Corticocortical synaptic influences on morphologically identified pyramidal neurones in the motor cortex of the monkey. *Journal of Physiology*, 400, 617-629, 1988.
69. Glees, P., *Experimental Neurology*. Oxford, Clarendon Press, 1961.
70. Goldby, F. and Kacker, G.N., A survey of the pyramidal system in the coypu rat. *Myocastor Coypus*, *J. Anat. (Lond.)*, 97, 517-531, 1963.
71. Goode, G.E. and Haines, D.E., Origin, course and termination of corticospinal fibers in a prosimian primate (*Galago*). *Brain Behav Evol.*, 334-361, 1975.
72. Goodman, D.C., Jarrard, L.E. and Nelson, J.F., Corticospinal pathways and their sites of termination in the albino rat. *Anat. Rec.*, 154, 462-463, 1966.
73. Gould, III, H.J., Body surface maps in the somatosensory cortex of rabbit. *The Journal of Comparative Neurology*, 243, 207-233, 1986.
74. Gray, E.G., Axo-somatic and axo-dendritic synapses of the cerebral cortex : An electron-microscope study. *J. Anat.*, 93, 420-433, 1959.
75. Gribnau, A.A.M., Dederen, P.J.W.C., Collateralization of the cervical corticospinal tract in the rat. *Neuroscience Letters*, 105, 47-51, 1989.
76. Groos, W.P., Ewing, K.L., Carter, C.M., Coulter, J.D., Organization of

corticospinal neurons in the cat. *Brain Res.*, 143, 393-419, 1978.

77. Haarsten, A.B., *Cortical projections to mesencephalon, pons, medulla oblongata and spinal cord. An experimental study in the goat and the rabbit.* Thesis, Leiden, 1962.
78. Haarsten, A.B. and Verhaart, W.J.C., Cortical projections to brain stem and spinal cord by way of the pyramidal tract and the bundle of Bagley. *J. Comp. Neurol.*, 129, 189-202, 1967.
79. Haggqvist, G., Faseranalytische studien über de pyramidenbahn. *Acta Psychiat. Neurol.*, 12, 457-466, 1937.
80. Harding, G.W. and Towe, A.L., Fiber anlysis of the pyramidal tract of the laboratory rat. *Exp. Neurol.*, 87, 503-518, 1985.
81. Harting, J.K. and Noback, C.R., Corticospinal projections from the pre-and post-central gyri in the squirrel monkey (*Saimiri sciureus*). *Brain Res.*, 24, 322-328, 1970.
82. Hassler, R., Muhs-Clement, K., Architektonisher aufbau der sensomotorischen und parietalen cortex der Katze. *J. Hirnforsch.*, 6, 377-420, 1964.
83. Heffner, R. and Masterton, B., Variation in form of the pyramidal tract and its relationship to digital dexlerity. *Brain Behav. Evol.*, 12, 161-200, 1975.

84. Henneman, E., *Motor functions of cerebral cortex*. In : Mountcastle, V.B., (Ed.), *Medical Physiology*. The C.V. Mosby Comp. 747-779, 1974.
85. Henke, P.G. and Savoie, R.J., The cingulate cortex and gastric pathology. *Brain Res. Bull.*, 8, 489-492, 1982.
86. Herman, D., Kang, R., McGillis, M. and Zarzecki P., Responses of cat motor cortex neurons to corticocortical and somatosensory inputs. *Exp. Brain Res.*, 57, 598-604, 1985.
87. Hicks, S.P. and D'Amato, C.J., Locating corticospinal neurons by retrograde transport of horseradish peroxidase. *Exp. Neurol.*, 56, 410-420, 1977.
88. Hobbelen, J.F. and Van Hof, M.W., The hopping reaction in the rabbit after early and late removal of the motor cortex. *Behav. Brain Res.*, 21, 73-77, 1986.
89. Hobbelen, J.F., Gramsbergen, A. and Van Hof, M.W., The hopping response after two-stage cortical ablation in young and adult rabbits. *Behav. Brain Res.*, 31, 97-102, 1988.
90. Hobbelen, J.F., Gramsbergen, A. and van Hof. M.W., Descending pathways and the hopping response in the rabbit. *Behav. Brain Res.*, 51, 217-221, 1992.
91. Humphrey, D.R. and Corrie, W.S., Properties of pyramidal system within a functionally defined subregion of primate motor cortex. *J.Neuropsychiol.*,

41, 216-243, 1978.

92. Hursh, J.B., Conduction velocity and diameter of nerve fibres. *Amer. J. Physiol., (Washington)*, 127, 131-139, 1939.

93. Jabbur, S.J., Towe, A.L., Analysis of the antidromic cortical response following stimulation of the medullary pyramids. *J. Physiol. (Lond.)*, 155, 148-160, 1961.

94. Jackson, J.H., Selected writings of John Hughlings Jackson. Vol II Taylor, J. (ed.). London, Hodder and Stoughton.

95. Jane, J.A., Campbell, C.B.G. and Yashon, D., Pyramidal tract : a comparison of two prosimian primates. *Sciences*, 147, 153-155, 1965.

96. Jankowska, E., Padel, Y., Tanaka, R., Disynaptic inhibition of spinal motoneurons from the motor cortex in the monkey. *J. Physiol. (Lond.)*, 258, 467-487, 1976.

97. Jones, E.G. and Wise, S.P., Size, laminar and columnar distribution of efferent cells in the sensory-motor cortex of monkeys. *J. Comp. Neurol.*, 75, 315-438, 1977.

98. Joosten, E.A.J., Gribnau, A.A.M., Unmyelinated corticospinal axons in adult rat pyramidal tract. An electron microscopic tracer study. *Brain Res.*, 459, 173-177, 1988.

99. Kaas, J.H., Somatosensory System. In: Paxions, G., (Ed.). *The Human Nervous System*. 1 st Ed., San Dieogo, Academic Press, Inc., 813-844, 1990.
100. Kalil, K., Development and regrowth of the rodent pyramidal tract. *TINS*, 7, 394-398, 1984.
101. Kandel, E.R., Jessell, T.M., Touch. In: Kandel, E.R., Schwartz, J.H., and Jessell, T.M., (Eds.), *Principles of Neural Science*. Third Ed., New York Amsterdam, Elsevier Science Publishing, 367-384, 1991.
102. Kelly, J.P. and Dodd, J., Anatomical Organization of the Nervous System. In: Kandel, E.R., Schwartz, J.H. and Jessell, T.M., (Eds.), *Principles of Neural Sciences*. Third Ed., New York, Amsterdam, Elsevier Science Publishing, 273-282, 1991.
103. Kennedy, P.R., Corticospinal, rubrospinal and rubroolivary projections : a unifying hypothesis. *TINS*, 13, 474-479, 1990.
104. Keyserlingk, D.G. von., Schramm, U., Diameter of axons and thickness of myelin sheaths of the pyramidal tract fibres in the adult human medullary pyramid. *Anat. Anz. Jena*, 157, 97-111, 1984.
105. Kiernan, J.A., Histological and Histochemical Methods : Theory and Prattice, First Ed., Oxford, Pergamon Press, 1981.
106. Koike, H., Mano, N., Okada, Y., Oshima, T., Repetitive impulsus generated

in fast and slow pyramidal tract cells by intracellularly applied current steps. *Exp. Brain Res.* 11, 263-281, 1970.

107. Kristensson, K., Olssen, Y., Retrograde axonal transport of protein. *Brain Res.*, 29, 363-365, 1971.

108. Krnjevic, K., Randic, M., Straughan, D.W., Pharmacology of cortical inhibition. *J. Physiol (Lond.)*. 184, 78-105, 1966.

109. Kubota, K., Sakata, H., Takahashi, K., Uno, W.M., Location of the recurrent inhibitory synapse on cat pyramidal tract cell. *Proc. Jap. Acad.*, 41, 195-197, 1965.

110. Kupfermann, I., Localization of Higher Cognitive and Affective Functions: The Association Cortices. In: Kandel, E.R., Schwartz, J.H. and Jessell, T., (Eds.), *Principles of Neural Science*. Third Ed., New York, Amsterdam, Elsevier Science Publishing, 823-838, 1991.

111. Kuypers, H.G.J.M., Corticobulbar connections to the pons and lower brain stem in man. *Brain.*, 81, 364-388, 1958.

112. Kuypers, H.G.J.M., Pericentral cortical projections to motor and sensory nuclei. *Science*, 128, 662-663, 1958.

113. Kuypers, H.G.J.M., An anatomical analysis of cortico-bulbar connexions to the pons and lower brain stem in the cat. *J. Anat. (Lond.)*, 92, 198-218, 1958.

114. Kuypers, H.G.J.M., Central cortical projections to motor and somato-sensory cell group. *Brain*, 83, 161-184, 1960.
115. Kuypers, H.G.J.M., Central cortical projections to motor, somatosensory and reticular cell group. In: Tower, D.B. and Schade, J.P., (Eds.), *Structure and Function of the Cerebral Cortex*. Amsterdam, Elsevier Biomedical Press, 138-143, 1960.
116. Kuypers, H.G.J.M., The descending pathways to spinal cord, their anatomy and function. In: Eccles, J.C., Schode, J.P., (Eds.), *Organization of the Spinal Cord, Progress in Brain Research*, Vol II. Amsterdam, Elsevier, 178-202, 1964.
117. Kuypers, H.G.J.M. and Brinkman, J., Precentral projections to different parts of the spinal intermediate zone in the rhesus monkey. *Brain Res.*, 24, 29-48, 1970.
118. Kuypers, H.G.J.M., Anatomy of the descending pathways. In: Brookhart, J.M., Mouncastle, V.B., Brooks, V.B. and Geiger, S.R., (Eds.), *Handbook of Physiology. Sect. 1. The Nervous System. Motor Control, Part 1*, Baltimore, Williams and Wilkins, II, 597-666, 1981.
119. Lance, J.W., Manning, R.L., Origin of the pyramidal tract in the cat. *J. Physiol.*, 124, 385-399, 1954.
120. Lance, J.W., Pyramidal tract in spinal cord of cat. *J. Neurophysiol.*, 17, 253-

270, 1954.

121. Landau, W.M., An analysis of the cortical response to antidromic pyramidal tract stimulation in the cat. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 8, 445-456, 1956.
122. Landau, W.M., Clare, M.H., The plantar reflex in man, with special reference to some conditions where the extensor response is unexpectedly absent. *Brain*, 82, 321-355, 1959.
123. Landgren, S., Phillips, C.G., Porter, R., Cortical fields of origin of the monosynaptic pyramidal pathways to some alpha motoneurons of the babon's hand and forearm. *J. Physiol. (Lond.)*, 161, 112-125, 1962.
124. Landgren, S., Wolks, D., A new cortical area receiving input from group I muscle afferents. *Life Sci. Oxford*. 5, 75-79, 1966.
125. Lankamp, D., *The fibre composition of the pedunculus cerebri (Crus cerebri) in man*. Thesis, Leiden, 1967.
126. Lassek, D.M. and Rasmussen, G.L., The human pyramidal tract. A fiber and numerical analysis. *Archiv. Neurol. (Chicago)*., 42, 872-876, 1939.
127. Lassek, A.M. and Rasmussen, G.L., A comparative and numerical analysis of the pyramidal tract. *J. Comp. Neurol.*, 72, 417-428, 1940.
128. Lassek, A.M., The pyramidal tract. A study of the large motor cells of area 4 and the fibre components of the pyramids in the spider monkey (*Ateles*

ater) *J.Comp. Neurol.*, 79, 407-415, 1943.

129. Lassek, A.M., Study of the effect of complete frontal lobe extirpations on the fiber components of the pyramidal tract. *J.Comp. Neurol.*, 96, 121-125, 1952.
130. Lassek, A.M., The pyramidal tract. Its status in medicine. Springfield (Ill.). Ch.C. Thomas, 1954.
131. Laursen, A.M., Wiesendanger, M., Motor deficits after transection of a bulbar pyramid in the cat. *Acta. Physiol Scand.*, 68, 118-126, 1966.
132. LaVail, J.H., LaVail, M.M., The retrograde intraaxonal transport of horseradish peroxidase in the chick visual system: a light and electron microscope study. *J. Comp. Neurol.*, 157, 303-358, 1974.
133. Leenen, L.P.H., Meek, J. and Nieuwenhuys, R., Unmyelinated fibers in the pyramidal tract of the rat : a new view. *Brain Res.*, 246, 297-301, 1982.
134. Leenen, L.P.H., Meek, J., Posthuma, R.P., Nieuwenhuys, R., A detailed morphometrical analysis of the pyramidal tract of the rat. *Brain Res.*, 359, 65-80, 1985.
135. Leenen, L.P.H., Meek, J., Posthuma, P.R., Nieuwenhuys, R., Differences in the fiber composition of the pyramidal tract in two-and 14-month-old rats. *Neuroscience*, 28, 635-643, 1989.

136. Liu, C.N. and Chambers, W.W., An experimental study of the corticospinal system in the monkey (*Macaca mulatta*). The spinal pathways and preterminal distribution of degenerating fibers following discrete lesions of the pre-and-post-central gyri and bulbar pyramid. *J.Comp. Neurol.*, 123, 257-284, 1964.

137. Lloyd, D.P.C., The spinal mechanism of the pyramidal system in cats. *J. Neurophysiol.*, 4, 525-546, 1941.

138. Lundberg, A., Control of spinal mechanisms from the brain. In: Tower, D.B., (Ed.), *The nervous system*. Vol. 1, The Basic Neurosciences., New York, Raven Press, 253-265, 1975.

139. Lux, H.D., Pollen, A., Electrical constants of neurons in the motor cortex of the cat. *J. Neurophysiol.*, 29, 207-220, 1966.

140. MacLean, K.B., Leffman, H., Supraspinal control of renshaw cells. *Exp. Neurol.*, 18, 94-104, 1967.

141. Macpherson, J.M., Marangoz, C., Miles, T.S., Wiesendanger, M., Microstimulation of the supplementary motor area (SMA) in the awake monkey. *Exp. Brain Res.*, 45, 410-416, 1982.

142. Manghi, E., Il fascio piramidale laterale diretto nel gatto. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 32, 1491-1493, 1956.

143. Marangoz, C., Beyin korteksinde bulunan piramidal nöron tipleri ve bun-

ların deşarj şekli ile elektrokortikogram arasındaki ilişkiler. Doktora Tezi, Erzurum, 1978.

144. Marangoz, C., Ayyıldız, M., Kaplan, S., Örs, Ü., Tavşan piramidal yolunda akson morfolojisi ve büyüklüğü, *Doğa, Tr. J. of Medical Sciences*, 15, 394-400, 1991.
145. Marshall, C., The function of the pyramidal tracts. *Quart. Rew. Biol.*, 11, 1936.
146. Martin, G.F. and Fisher, A.M., A further evaluation of the origin, the course and the termination of the opossum corticospinal tract. *J. Neurol. Sci.*, 7, 177-187, 1968.
147. Martin, G.F., Megirian, D. and Roebuck, A., The corticospinal tract of the marsupial phalanger (*Trichosurus vulpecula*). *J. Comp. Neurol.*, 139, 245-258, 1970.
148. Martin, G.F., Megirian, D. and Conner, J.B., The origin, course and termination of the corticospinal tract of the *Tasmanian potaroo* (*Potorous apicalis*). *J. Anat. (Lond.)*, 111, 263-281, 1972.
149. Martin, J.H., Jessell, T.M., Anatomy of the somatic sensory system. In Kandel, E.R., Schwartz, J.H. and Jessell, T.M., (Eds.), *Principles of Neural Science*. Third Ed., New York, Amsterdam, Elsevier Science Publishing, 353-366, 1991.

150. Masterton, R.B., Berkley, M.A., Brain Function : Changing ideas on the role of sensory, motor and association cortex in behavior. *Annual Rev. of Physiol.* 25, 277-312, 1974.

151. Mesulam, M-M., Tetramethylbenzidine for horseradish peroxidase neurochemistry: a non-carcinogenic blue reaction-product with superior sensitivity for visualizing neural afferents and efferents. *J. Histochem. Cytochem.*, 26, 106-117, 1978.

152. Mettler, F.A., Mettler, C.C., Conversion of phasic into tonic movement by pyramid lesions. *J. Neurophysiol.*, 3, 527-537, 1940.

153. Miller, M.W., The origin of corticospinal projection neurons in rat. *Exp. Brain Res.*, 67, 339-351, 1987.

154. Mountcastle, V.B., Poggio, G.F., Structural organization and general physiology of thalamotelencephalic systems. In: Mountcastle, V.B., (Ed.), *Medical Physiology*, Mosby Comp., 227-253, 1974.

156. Mountcastle, V.B., The view from within: Pathways to the study of perception. *Johns Hopkins Med.J.*, 136, 109-131, 1975.

157. Murray, E.A. and Coulter, J.D., Origins of cortical projections to cervical and lumbar spinal cord in monkey. *Neurosci. Abstr.* 2, 917, 1976.

158. Murray, E.A., Coulter, J.D., Organization of corticospinal neurons in the monkey. *J. Comp. Neurol.*, 195, 339-365, 1981.

159. Murray, E.A. and Mishkin, M., Relative contributions of S-II and area 5 to tactile discriminations in monkeys. *Beh. Brain Res.* 11, 67-83, 1984.
160. Naito, H., Nakamura, K., Kurosaki, T. and Tamura, Y., Precise location of fast and slow pyramidal tract cells in cat sensorimotor cortex. *Brain Res*, 14, 237-239, 1969.
161. Niimi, K., Kishi, S., Miki, M. and Fujita, S., An experimental study of the course and termination of the projection fibers from cortical areas 4 and 6 in the cat. *Folia Psychiat. Neurol. Jap.*, 17, 167-216, 1963.
162. Nudo, R.J. and Masterton, R.B., Descending pathways to the spinal cord, III : Sites of origin of the corticospinal tract. *The Journal of Comparative Neurology*, 296, 559-583, 1990.
163. Nyberg-Hansen, R. and Brodal, A., Sites of termination of corticospinal fibers in the cat. An experimental study with silver impregnation methods. *J. Comp. Neurol.*, 120, 369-391, 1963.
164. Petras, J.M., Corticospinal fibers in new world and old world simians. *Brain Res.*, 8, 206-208, 1968.
165. Petras, J.M., Some efferent connections of the motor and somatosensory cortex of simian primates and felid, canid and procyonid carnivores. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 167, 469-505, 1969.
166. Petras, J.M. and Lehman, R.A.W., Corticospinal fibers in the raccoon. *Brain*

Res., 3, 195-197, 1966.

- 167. Phillips, C.G., Evolution of the corticospinal tract in primates with special reference to the hand. In: *Proc 3 rd Int. Congr. Primatol, Zurich, Basel, Karger, 2, 2-23, 1971.***

- 168. Phillips, C.G. and Porter, R., *Corticospinal Neurones. Their Role in Movement.* Monographs of the Physiological Society No: 34, New York, Academic Press, 1977.**

- 169. Pons, T.P., Garraghty, P.E., Cusick, C.G., Kaas, J.H., The somatotopic organization of area 2 in macaque monkeys. *J. Comp. Neurol.*, 241, 445-466, 1985.**

- 170. Preston, J.B., Whitlock, D.G., Intracellular potentials recorded from motoneurons following precentral gyrus stimulation in primate. *J.Neurophysiol.*, 24, 91-100, 1961.**

- 171. Preston, J.B., Whitlock, D.G., A comparison of motor cortex on slow and fast muscle innervation in the monkey. *Exp. Neurol.*, 7, 327-314, 1963.**

- 172. Ralston, D.D., Milroy, A.M., Ralston III, H.J., Non-myelinated axons are rare in the medullary pyramids of the macaque monkey. *Neuroscience Letters*, 73, 215-219, 1987.**

- 173. Rapisarda, C., Simonelli, G. and Monti, S., Cells of origin and topographic organization of corticospinal neurones in the guinea pig by the retrograde**

HRP method. *Brain Res.*, 334, 85-96, 1985.

174. Rees, S. and Hore, J., The motor cortex of the brush-tailed possum (*Trichosurus vulpecula*): motor representation motor function and the pyramidal tract. *Brain Res.*, 20, 439-451, 1970.
175. Roland, P.E., Larsen, B., Lassen, N.A. and Skinhoj, E., Supplementary motor area and other cortical areas in organization of voluntary movements in man. *J. Neurophysiol.*, 43, 118-136, 1980.
176. Roland, P.E., Metabolic measurement of the working frontal cortex in man. *Trends Neurosci.*, 7, 430-435, 1984.
177. Roland, P.E., Cortical organization of voluntary behavior in man. *Hum. Neurobiol.* 4, 155-157, 1985,
178. Rosenthal, J., Waller, H.J., Amassion, V.E., An analysis of the activation of motor cortical neurons by surface stimulation. *J. Neurophysiol.* 30, 844-855, 1967.
179. Ruch, T.C., Patton, H.D., *Physiology and biophysics*. Philadelphia and London, W.B. Saunders Comp., p 252-279, 1965.
180. Russel, J.R., DeMyer, W., The quantitative cortical origin of pyramidal axons of *Macaca rhesus*. With some remark on the slow rate of axolysis. *Neurology* (Minneap.), 11, 96-108, 1961.

181. Sakai, S.T., Corticospinal projections from areas 4 and 6 in the raccoon. *Exp. Brain Res.*, 79,240-248, 1990.

182. Schmidt, R.F., Integrative functions of the central nervous system. In : Schmidt, R.F., Thews, G., (Eds.), *Human Physiology*. Second Ed., Berlin, Heidelberg, Springer Verlag, 124-165, 1989.

183. Schoen, J.H.R., Comparative aspects of the descending fiber systems in the spinal cord. In : Eccles, J.C. and Schade, J.P., (Eds.), *Organization of the Spinal Cord Progress in Brain Research*. Amsterdam, Elsevier Biomedical Press., 11, 203-222, 1964.

184. Schoen, J.H.R., The corticofugal projection in the brain stem and spinal cord in man. *Psychiat. Neurol. Neurochir.*, 72, 121-128, 1969.

185. Schultz, A.H., Form und function des primatenhande. In : *Handgebrauche und Verständigung bei Affen und Frühmenschen*, Bern, Huber, Ch. 1, 1968.

186. Seeley, R.R., Stephens, T.D. and Tate, P., *Anatomy and Physiology*, 1 st Ed., St Louis, Times Mirror/Mosby College Publishing, 1989.

187. Scheibel, M.E. and Scheibel, A.B., The dendritic structure of the human Betz cell. In: *Brazier, A.A.B. and Pets, H. (Eds.), New York, Raven Press*, 43-57, 1978.

188. Shek, J.W., Wen, G.Y., Wisniewski, H.M., *Atlas of the rabbit brain and spinal cord*. Basel, Karger, 1986.

189. Shepherd, G.M., The synaptic organization of the brain. Oxford University Press, London, pp: 288-328, 1974.
190. Sherrington, C.S., On secondary and tertiary degenerations in the spinal cord of the dog. *J. Physiol. London*, 6, 177-191, 1885.
191. Sherrington, C.S., On nerve-tracts degenerating secondarily to lesions of the cortex cerebri. *J. Physiol. London*, 10, 429-432, 1889.
192. Shriver, J.E. and Noback, C.R., Cortical projections to the lower brain stem and spinal cord in the tree shrew (*Tupaia glis*). *J. Comp. Neurol.*, 130, 25-54, 1967.
193. Sholl, D.A., *The organization of the cerebral cortex*. Mathuen and CO. London, 1956,
194. Stanfield, B.B., The development of the corticospinal projection. *Progress in Neurobiology*, 38, 169-202, 1992.
195. Stone, T.W., Cortical responses to pyramidal tract stimulation in the rat. *Exp. Neurol.* 35, 492-502, 1972.
196. Strominger, N.L., A comparasion of the pyramidal tracts in two species of edentate. *Brain Res.*, 15, 259-262, 1969.
197. Suzuki, H., Tukahara, Y., Recurrent inhibition of the Betz cell. *Jap. J. Physiol.*, 13, 386-398, 1963.

198. Swett, J.E., Bourassa, C.M., Short latency activation of pyramidal tract cells by group I afferent volleys in the cat. *J. Physiol. (Lond.)*, 189, 101-117, 1967.

199. Szentagothai-Schiemert, J., Die endigungssweise der absteigenden rückenmarksbahnen. *Z.Anat. Entwickl. Gesch.*, 111, 322-330, 1941.

200. Takahashi, K., Slow and fast groups of pyramidal tract cells and their respective membrane properties. *J. Neurophysiol.*, 28, 908-924, 1965.

201. Takahashi, K., Kubota, K., Uno, M., Recurrent facilitation in cat pyramidal tract cells. *J. Neurophysiol.*, 30, 22-34, 1967.

202. Tan, Ü., Marangoz, C. and Şenyuva, F., Antidromic response latency distribution of cat pyramidal tract cells : Three groups with respective extracellular spike properties. *Exp. Neurol.*, 65, 573-586, 1979.

203. Terashima, T., Inoue, K., Inoue, Y., Mikoshiba, K. and Tsukada, Y., Distribution and morphology of corticospinal tract neurons in reeler mouse cortex by the retrograd HRP method. *J. Comp. Neurol.*, 218, 314-326, 1983.

204. Tigges, J., Nakagowa, S. and Tigges, M., Efferents of area 4 in a south American monkey (*Saimiri*). I Terminations in the spinal cord. *Brain Res.*, 171, 1-10, 1979.

205. Towe, A.L., Patton, H.D., and Kennedy, T.T., Properties of the pyramidal system in the cat. *Exp. Neurol.*, 8, 220-238, 1963.

206. Towe, A.L., Kennedy, T.T., Response of cortical neurons to variation of stimulus intensity and locus. *Exp. Neurol.*, 3, 570-587, 1963.
207. Towe, A.L., Harding, G.W., Extracellular microelectrode sampling bias. *Exp. Neurol.*, 29, 366-381, 1970.
208. Towe, A.L., Motor cortex and the pyramidal system. In: Maser, J.D., (Ed.), *Efferent Organization and the Integration of Behavior*. New York, Academic Press, 67-97, 1973.
209. Towe, A.L., Relative numbers of pyramidal tract neurons in mammals of different sizes. *Brain Behav. Evol.*, 7, 1-17, 1973.
210. Toyoshima, K., Sakai, H., Exact cortical extent of the origin of the corticospinal tract (CST) and the quantitative contribution to the CST in different cytoarchitectonic areas. A study with horseradish peroxidase in the monkey. *J. Hirnforsch.*, 23, 257-269, 1982.
211. Türck, L., Über secundäre erkrankung einzelner rückenmarkstranger und ihrer fortsetzungen zum gehirne. *Akad. der Wissench. Wien. Math. naturwiss. Class. Sitzungsber.*, 6, 288-312, 1851.
212. Uemura, K., Preston, J.B., Comparison of motor cortex influences upon various hind-limb motoneurons in pyramidal cats and primates. *J. Neurophysiol.* 28, 398-412, 1965.
213. Valverde, F., The pyramidal tract in rodents. A study of its relations with the

posterior column nuclei, dorsolateral reticular formation of the medulla oblongata and cervical spinal cord (Golgi and electron microscopic observation). *Z. Zell-forsch.*, 71, 297-363, 1966.

214. Verhaart, W.J.C., Pyramidal tract in the cord of the elephant. *J. Comp. Neurol.*, 121, 45-49, 1963.

215. Verhaart, W.J.C., The pyramidal tract of tupaia, compared to that in other primates. *J. Comp. Neurol.*, 126, 43-50, 1966.

216. Verhaart, W.J.C., The pyramidal tract in the primates. In : Noback, C.R. and Montagna, W., (Eds.), *The Primate Brain Advances in Primatology*. New York, Appleton-Century-Crofts, 1, 83-108, 1970.

217. Wall, P.D., The laminar organization of dorsal horn and effects of descending impulses. *J. Physiol. (Lond.)*, 188, 403-423, 1967.

218. Wallberg, F. and Brodal, A., Pyramidal tract fibres from temporal and occipital lobes. An experimental study in the cat. *Brain*, 76, 491-508, 1953.

219. Watson, C.R.R., The corticospinal tract of the quokka wallaby (*Setonix brachyurus*). *J. Anat. (Lond.)*, 109, 127-133, 1971.

220. Watson, C.R.R., An experimental study of the corticospinal tract of the kangaroo. *J. Anat. (Lond.)*, 110, 501, 1971.

221. Weinrich, M., Wise, S.P., The premotor cortex of the monkey, *J. Neurosci.*, 2,

1329-1345, 1982.

222. Weisberg, J.A., Rustioni, A., Cortical cells projecting to the dorsal column nuclei of cats. An anatomical study with the horseradish peroxidase technique. *J.Comp. Neurol.*, 168, 425-438, 1976.
223. Wertheimer, E., Lapage, L., Sur les fonctions des pyramides bulbaires. *Arch. Physiol.*, 28, 614-621, 1896.
224. Wiesendanger, M., The pyramidal tract. Recent investigations on its morphology and function. *Ergeb. Physiol. Biol. Chem. Exp. Pharmacol.*, 61, 72-136, 1969.
225. Wiesendanger, M., Recent developments in studies of the supplementary motor area of primates. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.*, 103, 1-59, 1986.
226. Wilson, V.J., Regulation and function of Renshaw cell discharge. In: Granit, R., (Ed.). *Muscular afferent and motor control*. Almqvist and Wiksell, Stockholm, p. 317, 1966.
227. Wirth, F.P., O'Leary, J.L., Smith, J.M. and Jonny, A.B., Monosynaptic corticospinal motoneuron path in the raccoon, *Brain Res.*, 77, 344-348, 1974.
228. Wise, S.P., Jones, E.G., Cells of origin and terminal distribution of descending projections of the rat somatic sensory cortex. *J. Comp. Neurol.*, 175, 129-158, 1977.

229. Wise, S.P., Murray, E.A., Coulter, J.D., Somatotopic organization of corticospinal and corticotrigeminal neurons in the rat. *Neuroscience*, 4, 65-78, 1979.
230. Woolsey, C.N., Chang, H.T., Activation of the cerebral cortex by antidromic volleys in the pyramidal tract. *Res. Publ. Res. Assoc. Nerv. Ment. Dis.*, 27, 146-161, 1947.
231. Woolsey, C.N., Organization of somatic sensory and motor areas of the cerebral cortex. In : Harlow, H.F. and Woolsey, C.N., (Eds.), *Biological and Biochemical Bases of Behavior*. Madison, University of Wisconsin Press, 62-82, 1958.
232. Yoshida, M., Yajima, K., Uno, M., Different activation of the two types of the pyramidal tract neurones through the cerebello-thalamocortical pathway. *Experientia* (Basel), 22, 331-332, 1966.
233. Zilles, K., Cortex. In : Paxinos, G., (Ed.), *The Human Nervous System* : 1 st Ed., San Diego, Academic Press, Inc., 757-802, 1990.

ÖZGEÇMİŞ

1964 yılında Yozgat'ın Boğazlıyan ilçesi Oğulcuk köyünde doğdum. 1975 yılında ilkokul, 1978 yılında ortaokul ve 1981 yılında da lise öğrenimimi tamamladım. 1982 yılında Atatürk Üniversitesi Fen - Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümüne kayıt yaptırdım. 1986 yılında aynı bölümden mezun oldum. Eylül 1986'da Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalında Yüksek Lisans'a başladım. Aralık 1987'de Sağlık Bilimleri Enstitüsünde Araştırma Görevliliğine atandım. Ağustos 1989'da Yüksek Lisans Tezimi tamamlayarak Fizyoloji Anabilim Dalı'nda " Bilim Uzmanı " ünvanını aldım. Eylül 1989'da aynı Enstitüde doktora öğrenimime başladım. Aralık 1989'da Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda Öğretim Görevlisi kadrosuna atandım ve halen aynı kadroda çalışmaktayım.

Lisans, Yüksek Lisans ve Doktora öğrenimim süresince TÜBİTAK'tan karşılıksız burs aldım.

Evli ve bir çocuk babasıyım.

EK - 1

İyi Bir Kesit Elde Edilmesi İçin Dikkat Edilmesi Gereken Hususlar (Mesulam 1978)

Zıt Boyama :

Zıt boyamanın avantajları ve dezavantajları vardır. Sitolojik detayların tesbit edilmesini kolaylaştırması bir avantajdır. TMB reaksiyon ürünlerinin stabilleşmesi de bir tür avantaj durumudur. Diğer taraftan zıt boyama, TMB reaksiyon ürünlerinin görünürlülüğünü azaltabilir, mikroskopla çalışırken ve fotoğraf çekilirken reaksiyon ürünleri detayla karıştırılabilir.

Zıt boyalı kesitler 2-3 yıl özelliklerini kaybetmeden kapalı kutularda saklanabilir.

Dehidrasyon ve Beyazlatma

Eğer kesitler % 100'lük ve % 95'lik etanolde 30 dakika bekletilecek olursa TMB reaksiyon ürünleri tamamen kaybolur. Bu nedenle kesitler alkol serilerinden geçirilirken materyal ve metod bölümünde anlatılan protokolü aynen uygulamak gerekir.

Artefakt

Daha çok iki tip artefakt görülebilir. Bunlardan birincisi kahverengi ve şekilsizdir. Bunlar sadece zıt boyanan kesitlerde görülür. Bu artefaktları gidermek için stabilizasyon basamağını atlamak ve zıt boyamadan önce çalkalamak gerekir.

İkinci tip artefaktlar kristal şeklinde olup (yuvarlak veya iğne gibi) mavi-siyah renkte görülür. Bunun nedeni aşırı oksidasyon ve TMB'nin çökmesidir. İğne şeklindeki artefaktlar enjeksiyon bölgesinde daha

çoktur. Bu tip artefaktları azaltmanın yolları vardır. Fakat bunlar reaksiyon duyarlılığını da azaltmaktadır. Mesela H_2O_2 konsatrasyonu azalınca kristal şeklindeki artefaktlar azalır. Reaksiyon temperaturü düşürölünce de aynı sonuç elde edilir.

Cam eşya : Oksitleyici maddelerden uzak tutulmalıdır. Özellikle çamaşır suyu (Clorox) cinsinden maddeler kullanılmamalı; cam eşya sabun ve su ile yıkanmalıdır.

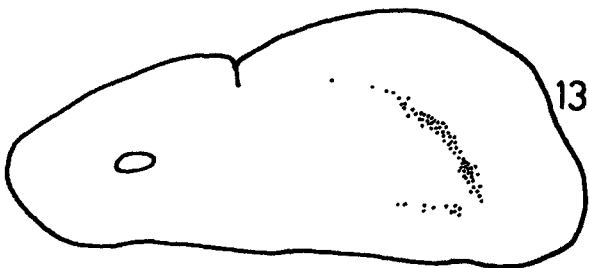
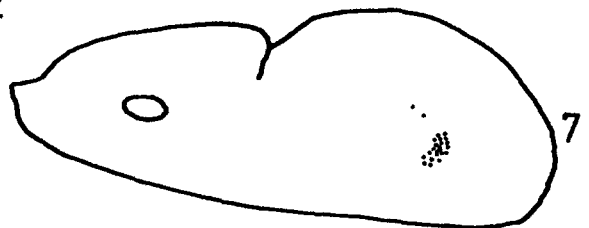
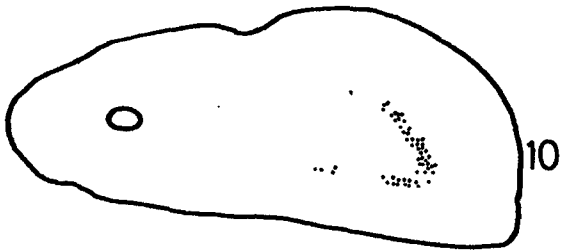
TMB deri için iritandır. Bundan dolayı eldiven giyilmeli ve reaksiyon ventilasyonlu bir başlık altında yapılmalıdır.



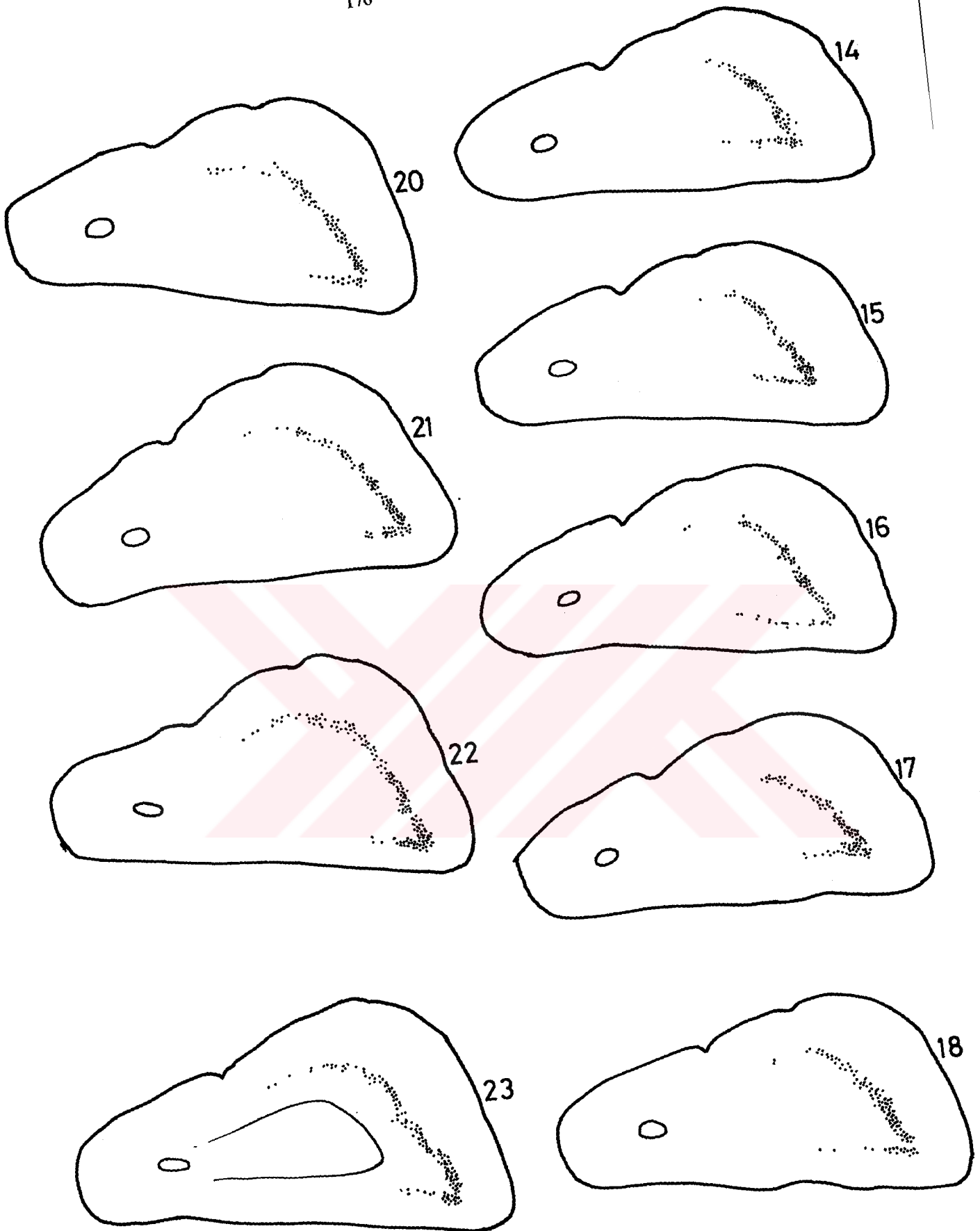
EK - 2

Omuriliğın servikal birinci segmentinin sağ tarafına HRP enjeksiyonu yapıldıktan sonra kontralateral (sol) hemisferden rostro-kaudal yönde alınan HRP işaretli kortikospinal nöronları ihtiva eden seri koronal kesitler.

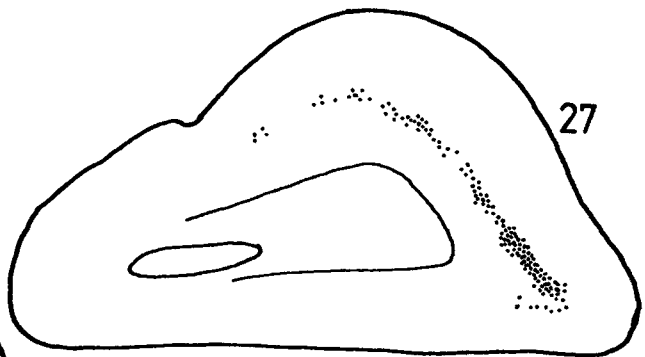
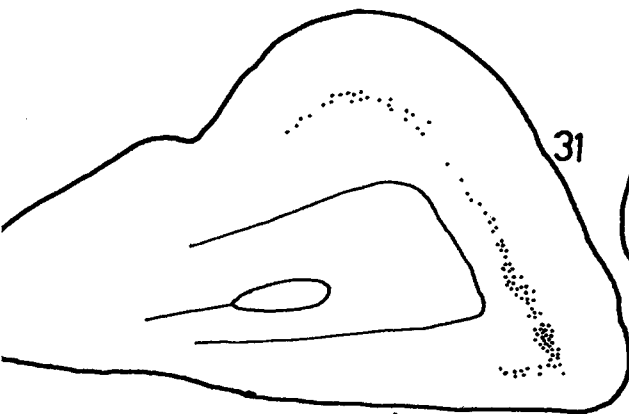
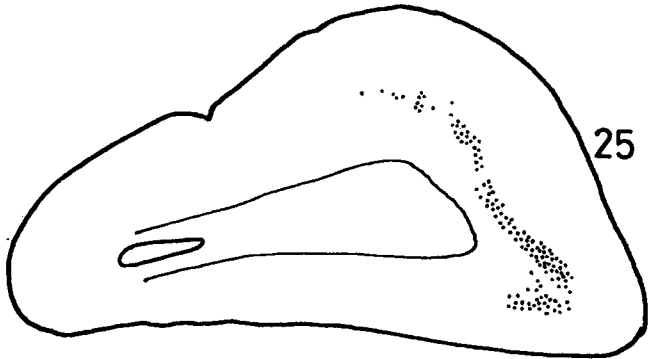
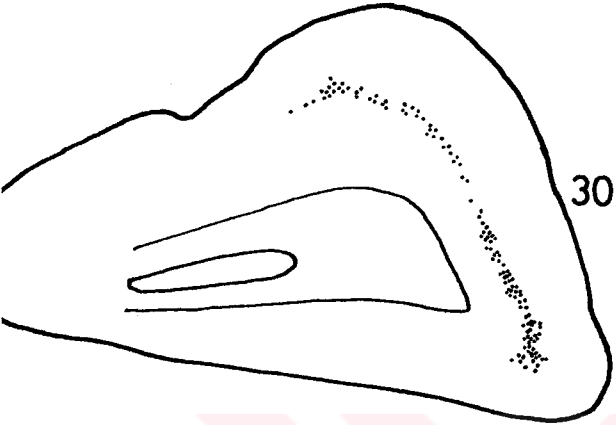
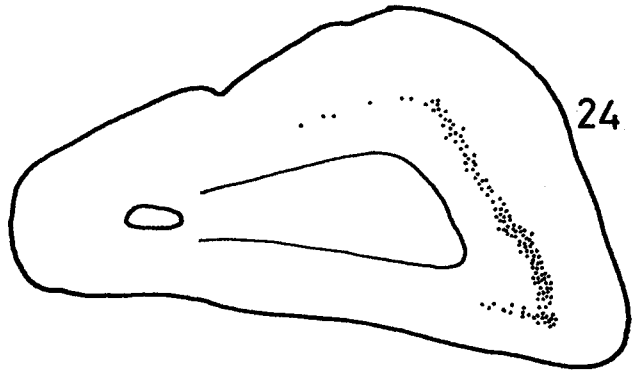
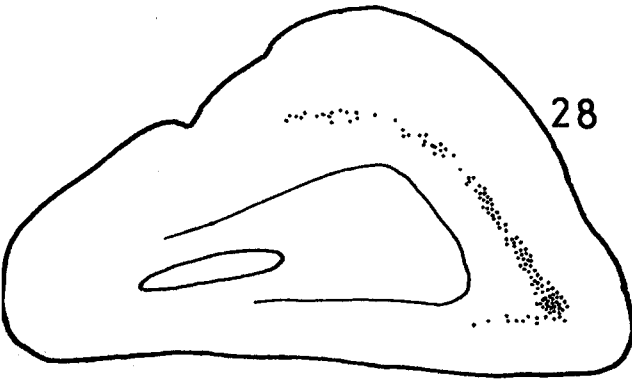
Kesitlerin yanındaki rakamlar rostralden kaudale doğru her 200 µm'de bir alınan kesitlerin sırasını göstermektedir.



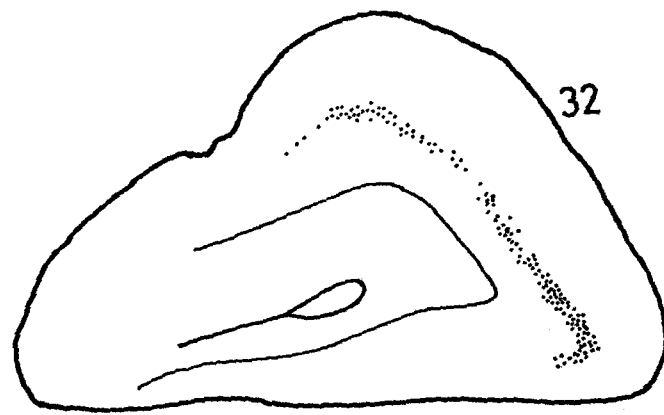
1mm



1mm



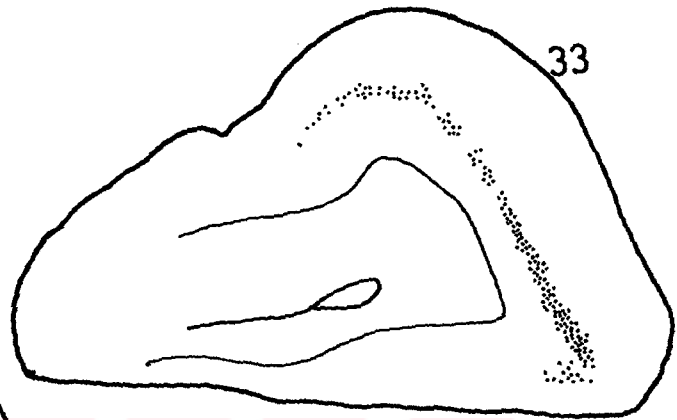
1mm



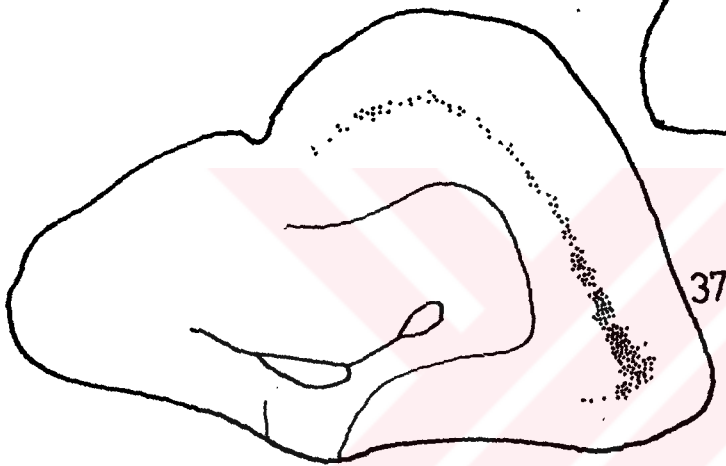
32



36



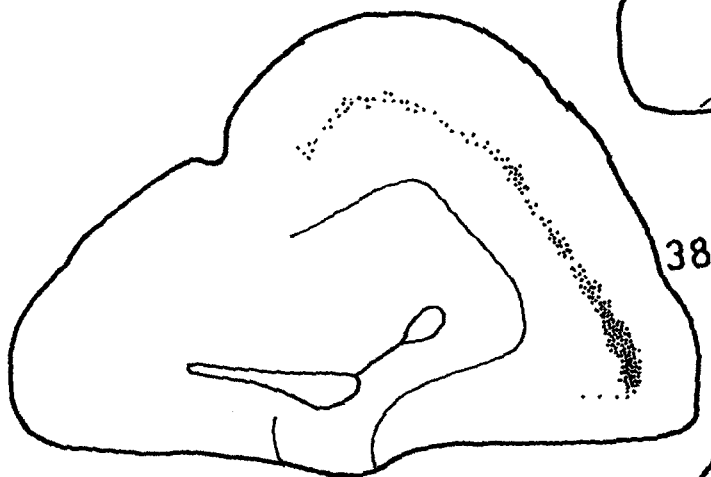
33



37



34

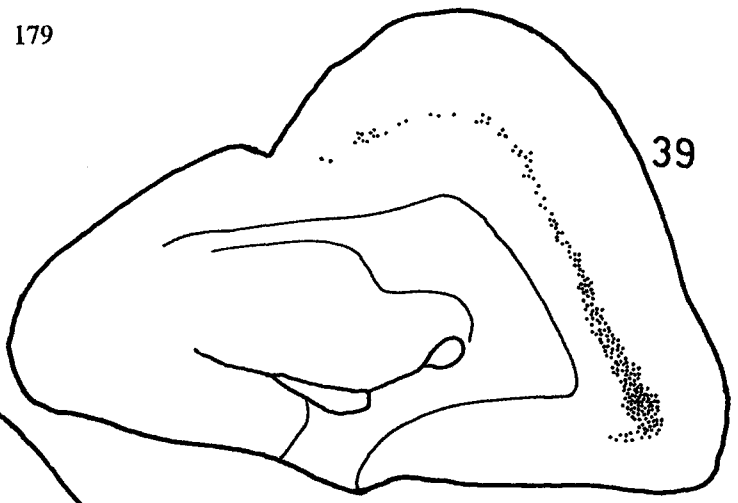


38

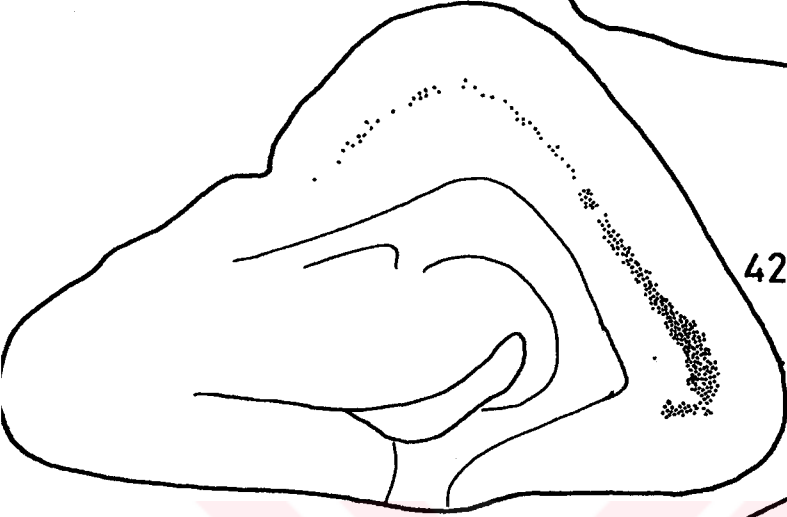


35

1mm



39



42



40



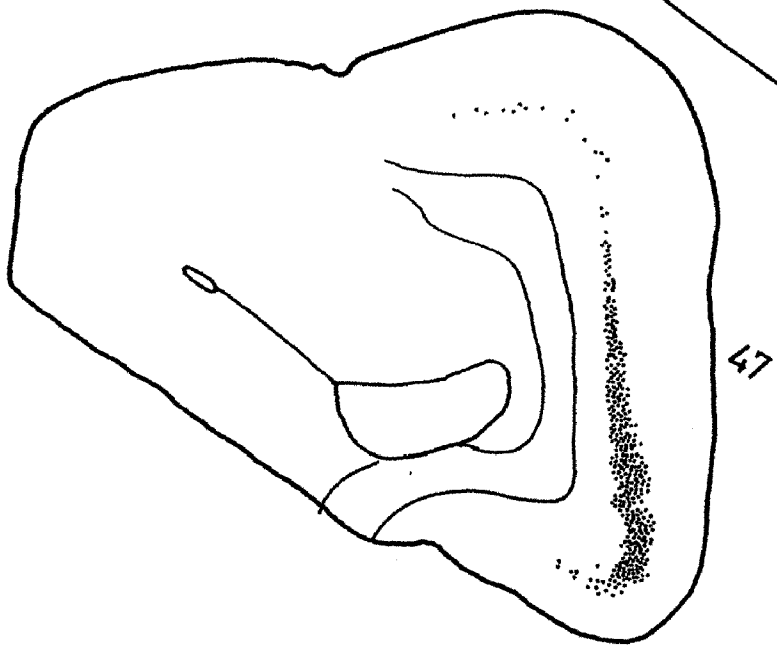
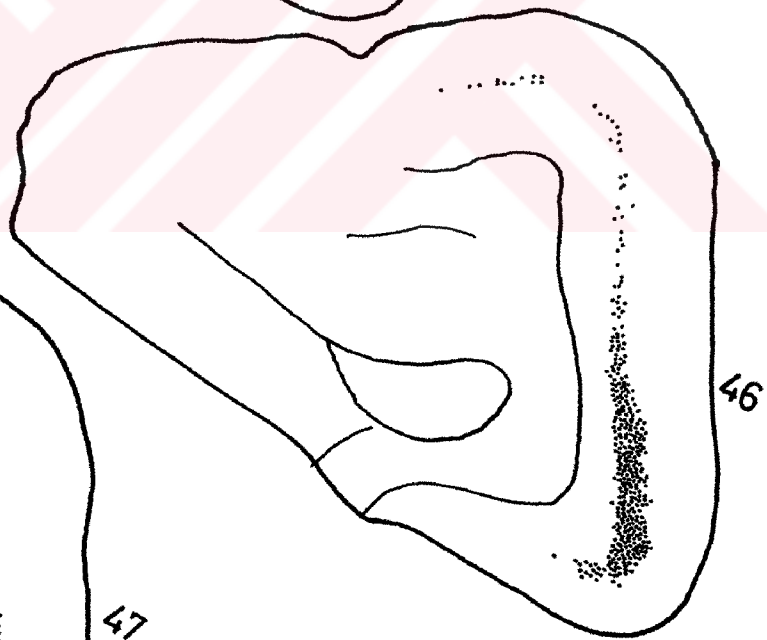
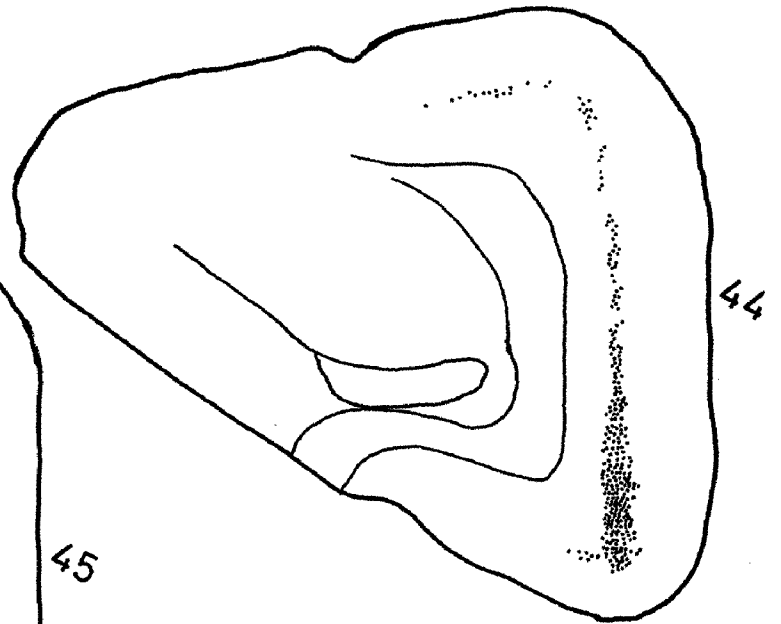
43



41

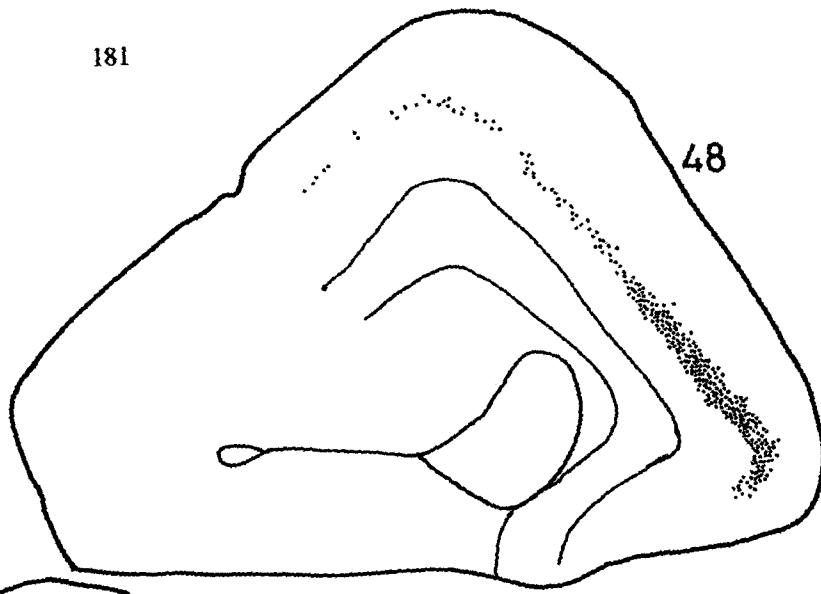
1mm

180

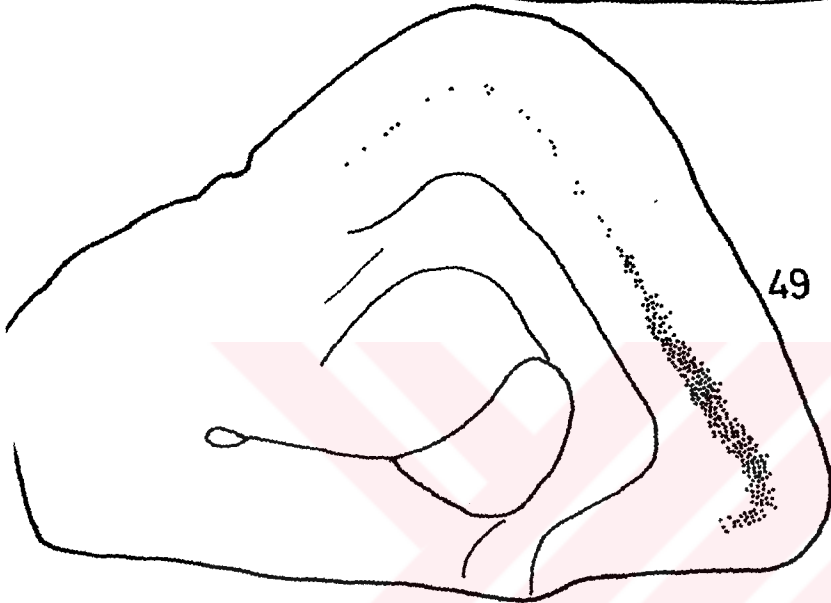


1mm

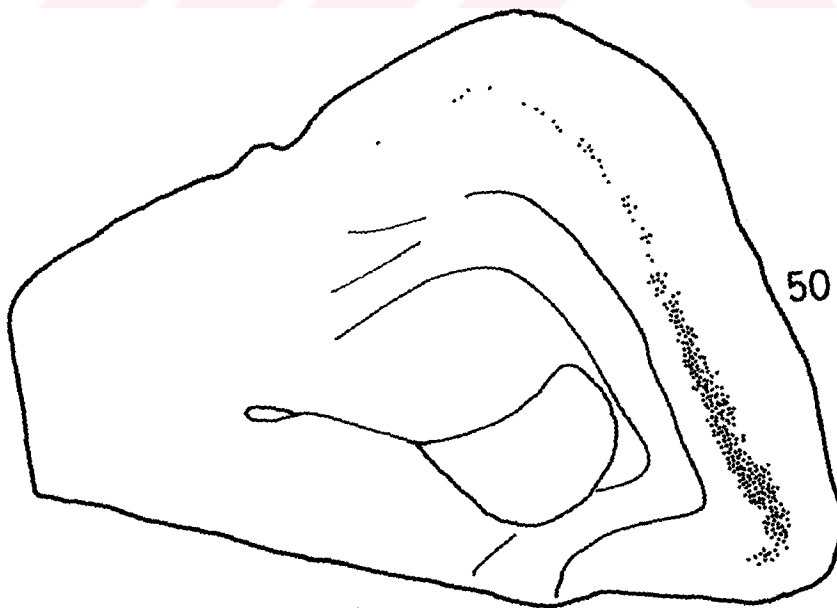
181



48



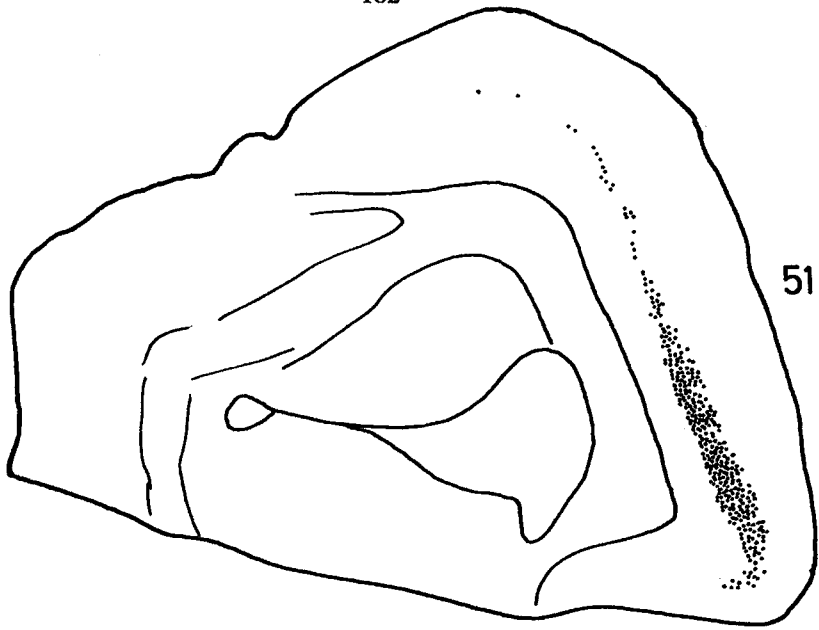
49



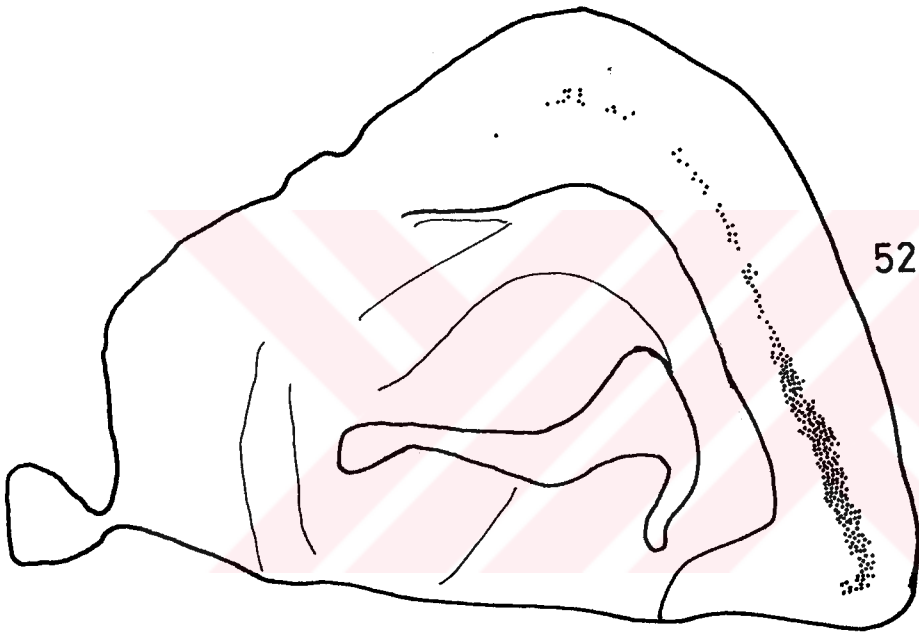
50

1mm

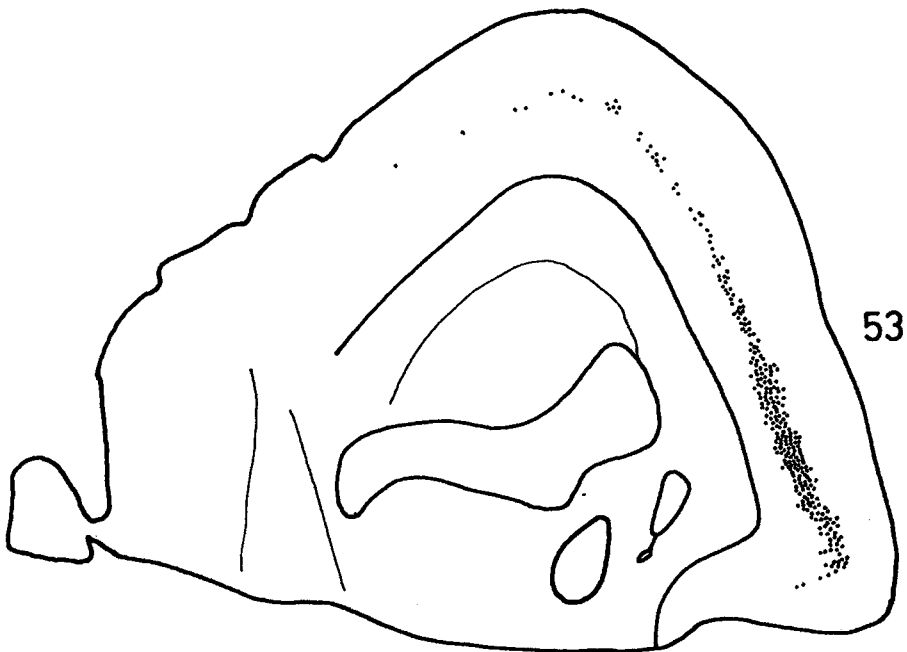
182



51



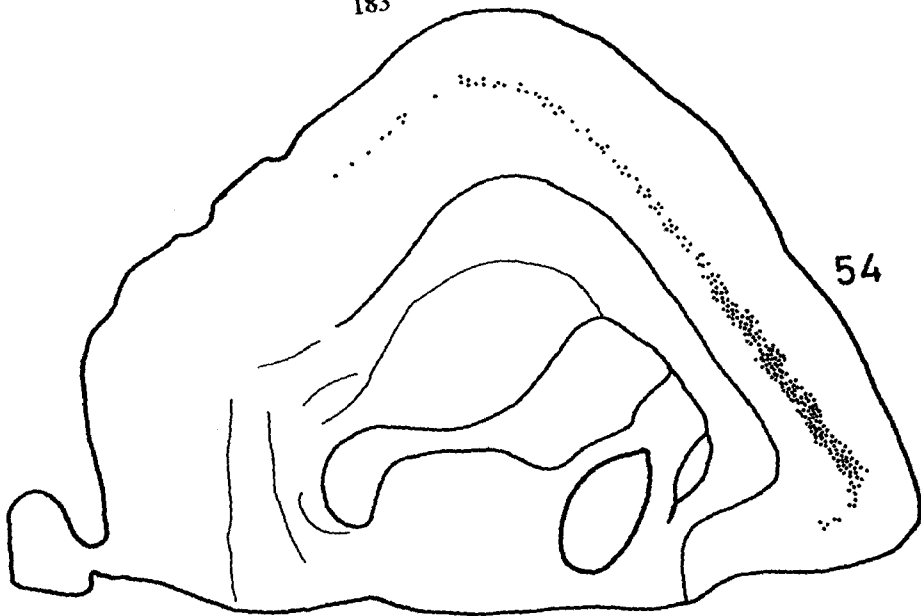
52



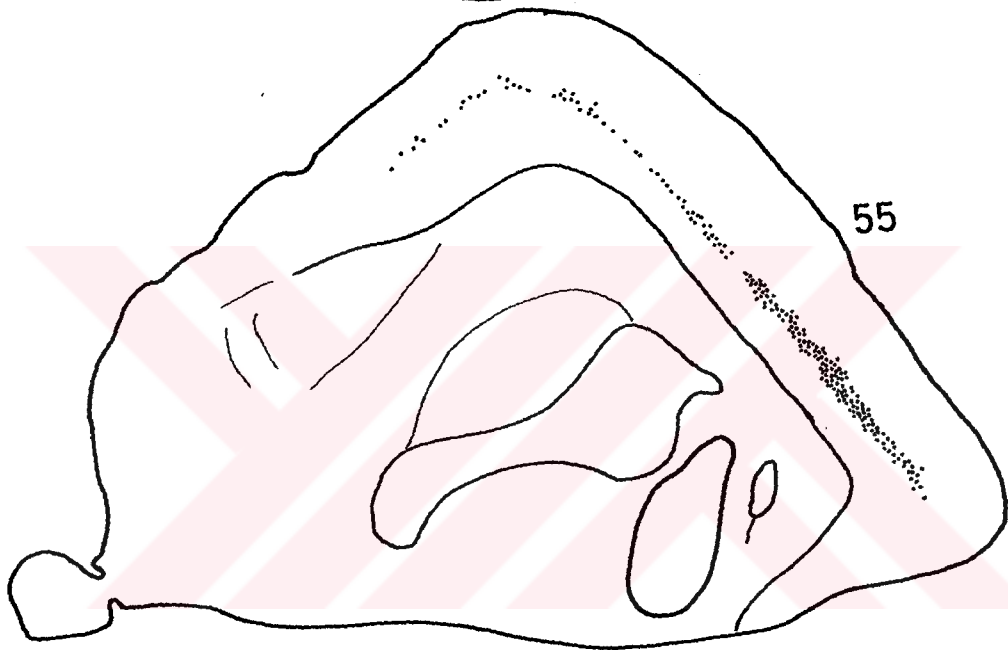
53

1mm

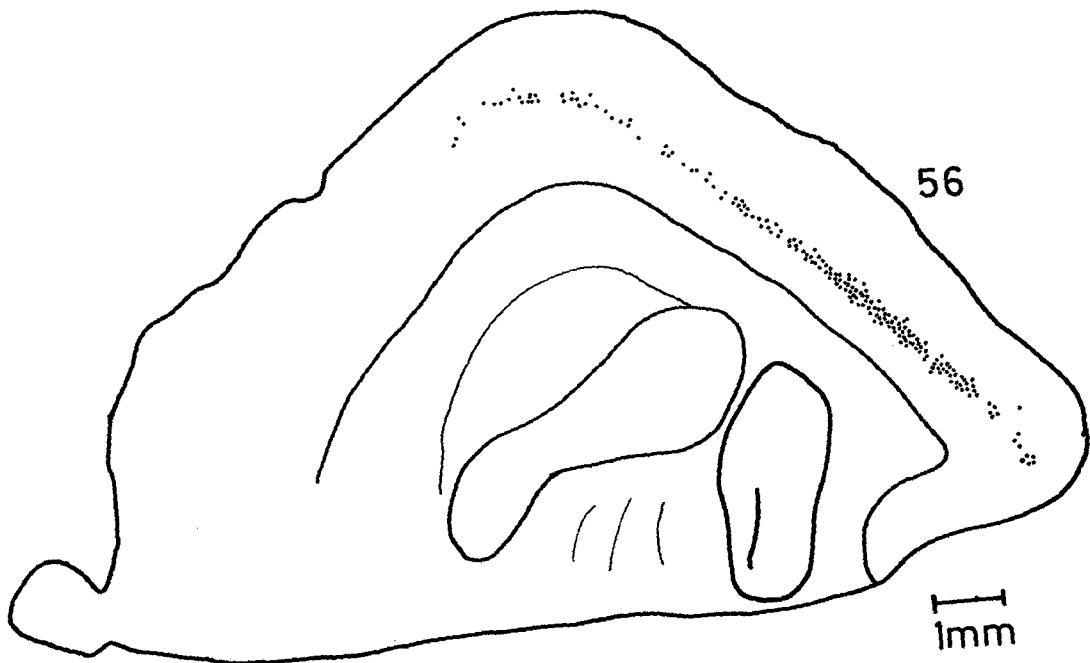
183



54

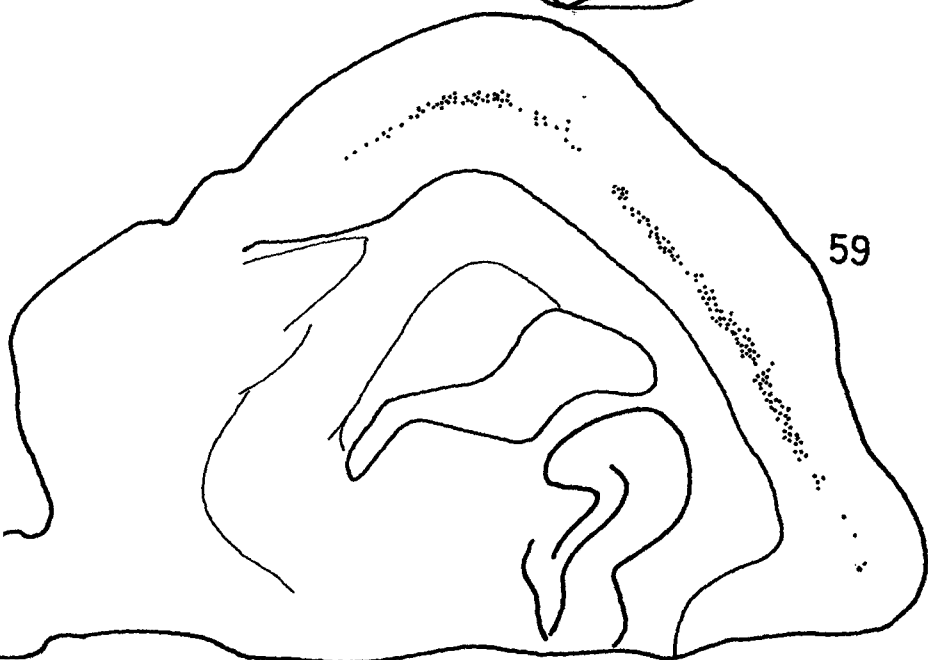
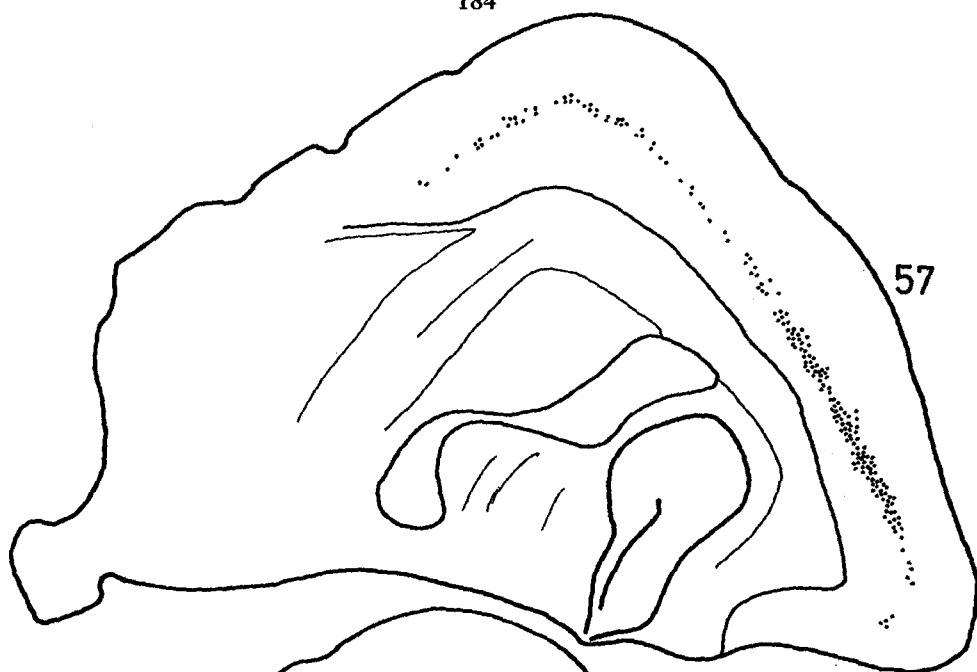


55

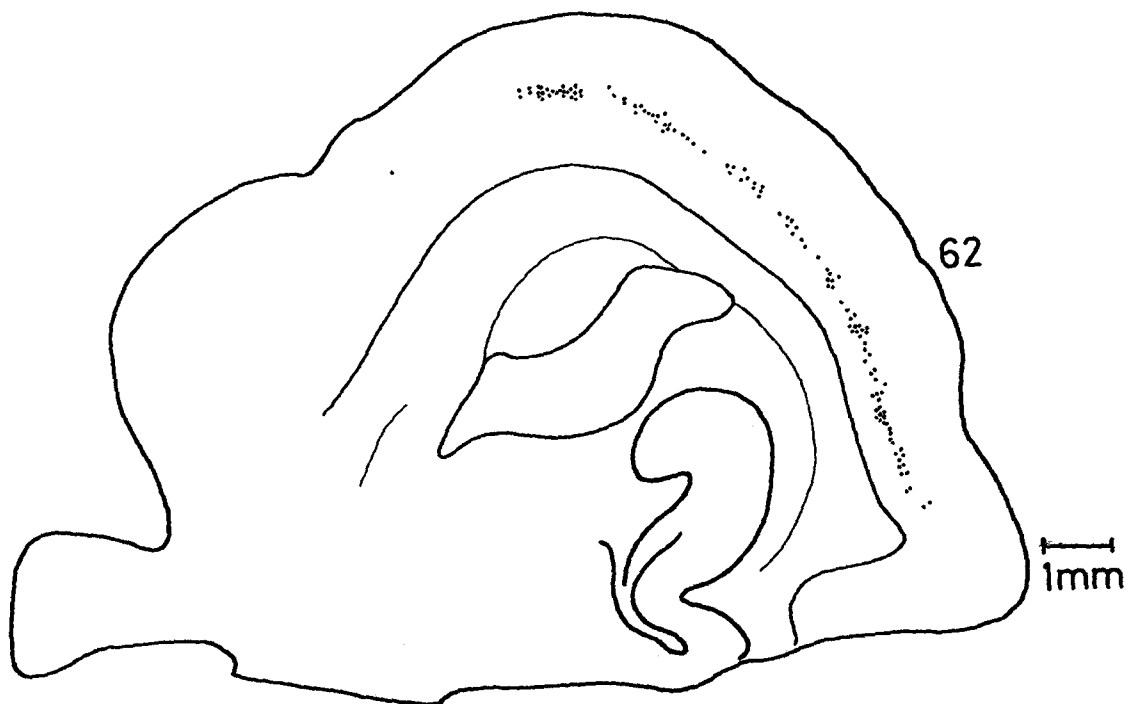


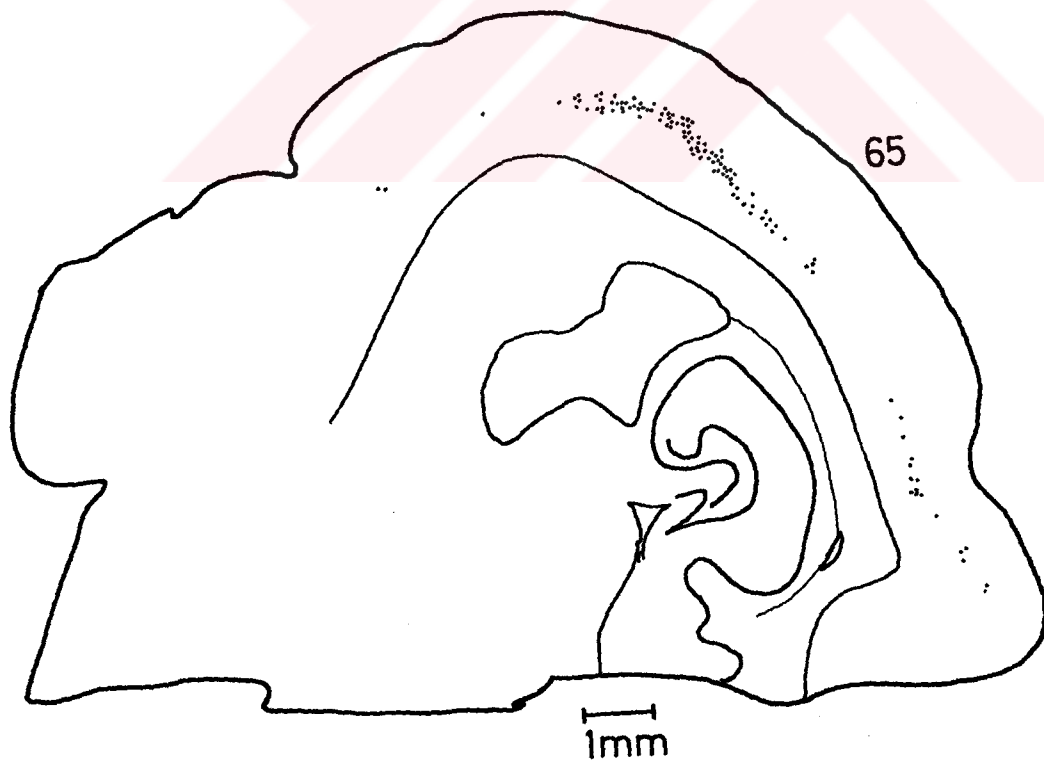
56

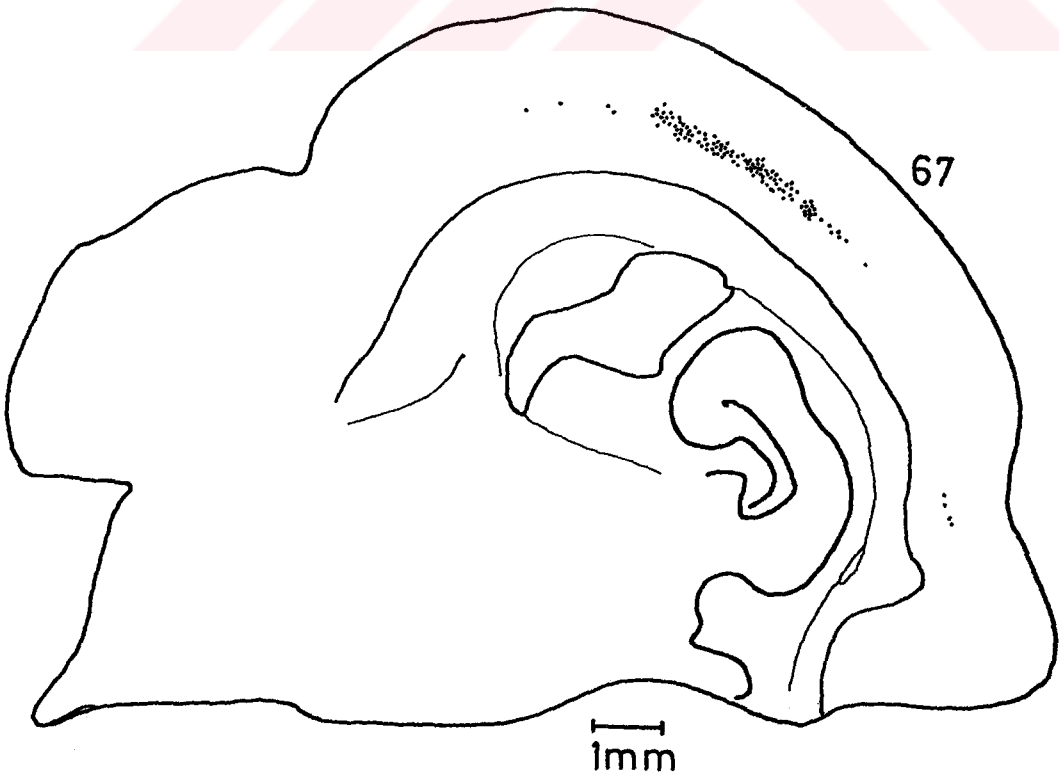
1mm



1mm

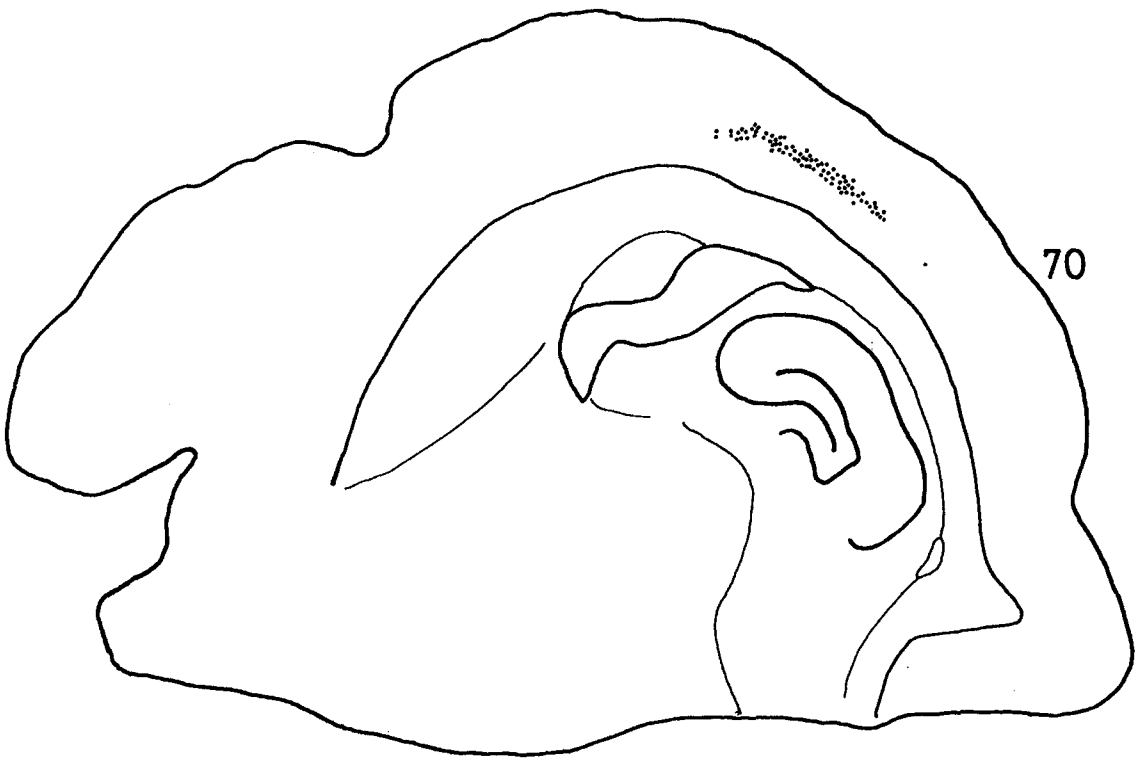




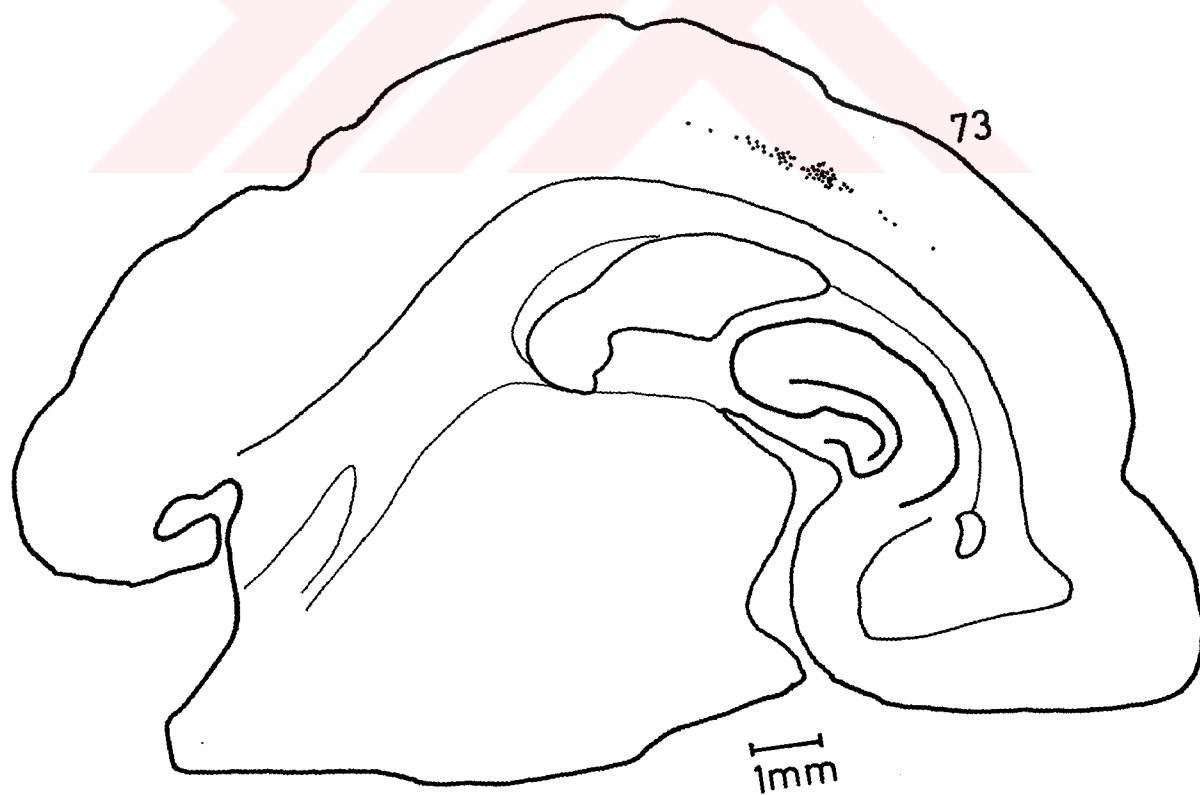
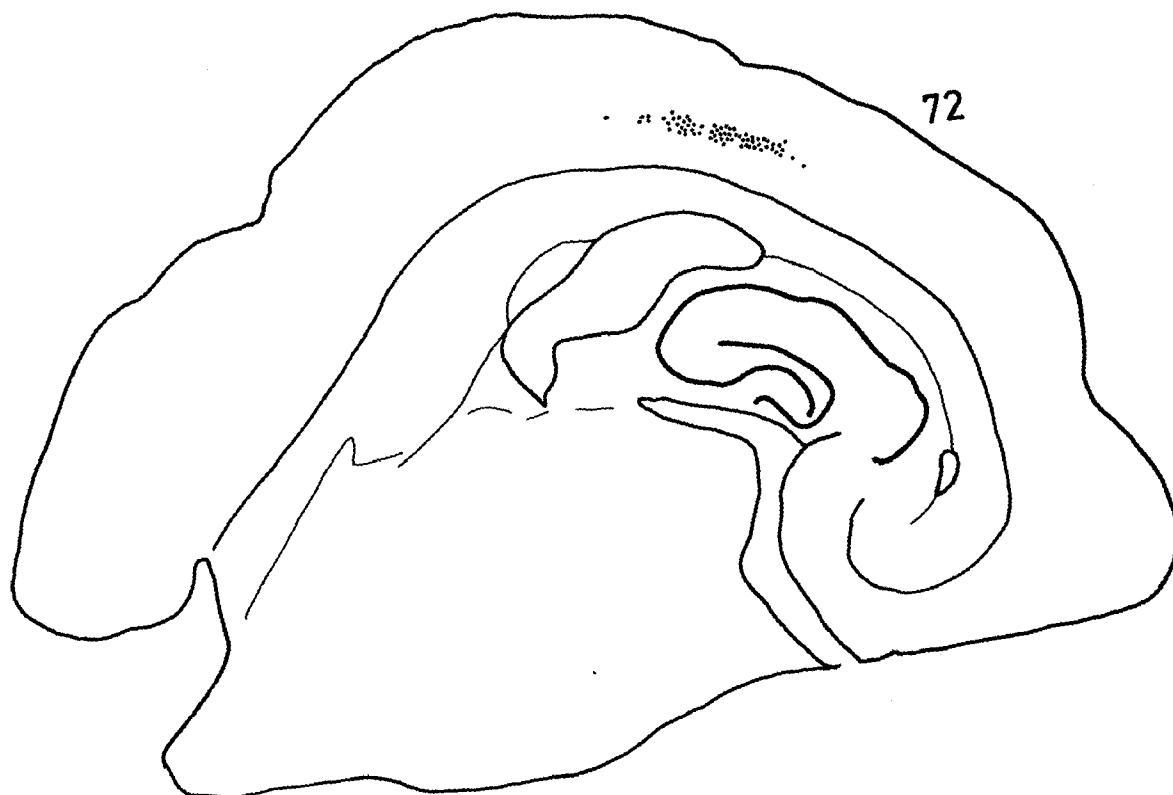




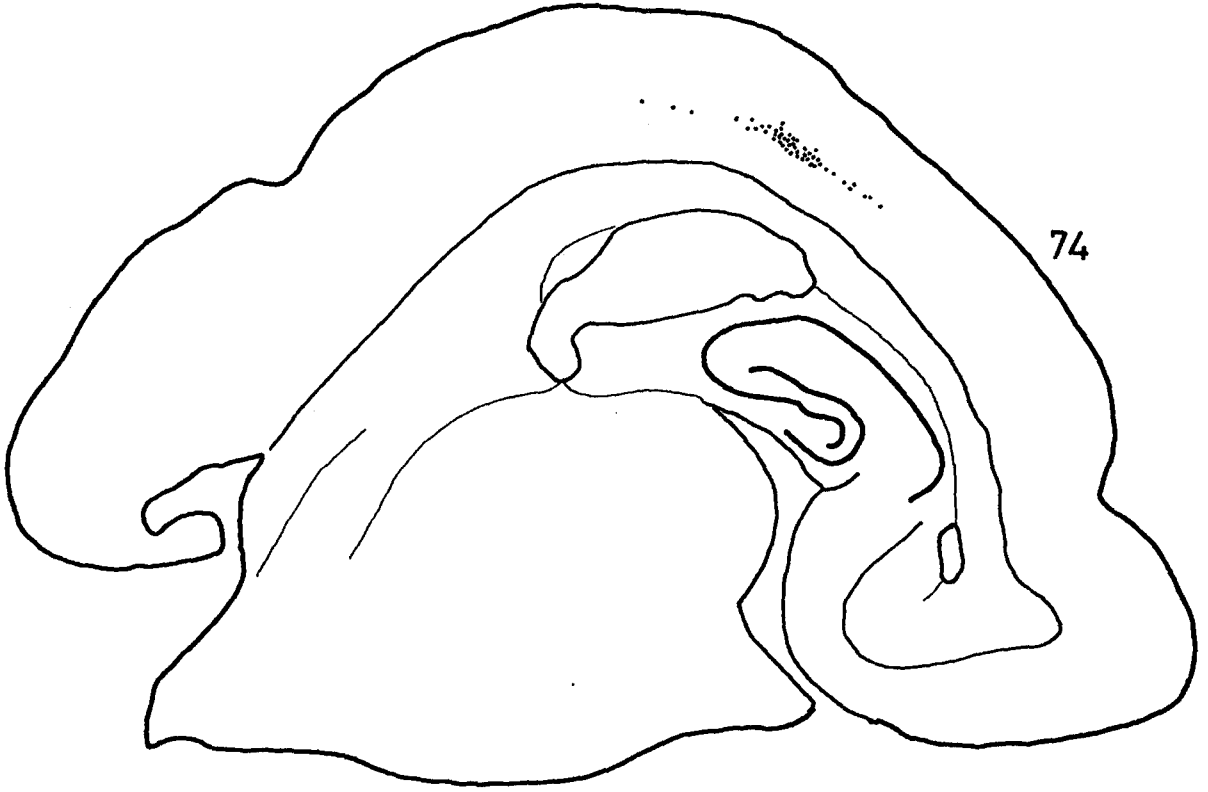
1mm



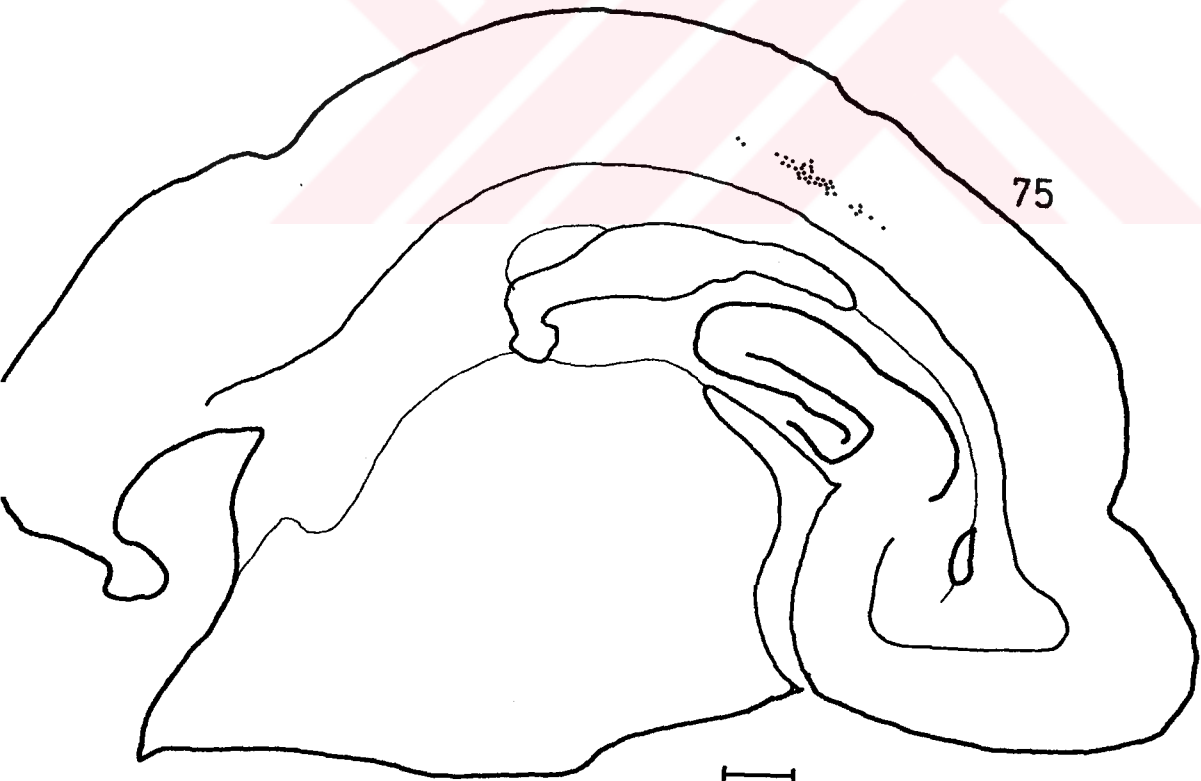
190



191

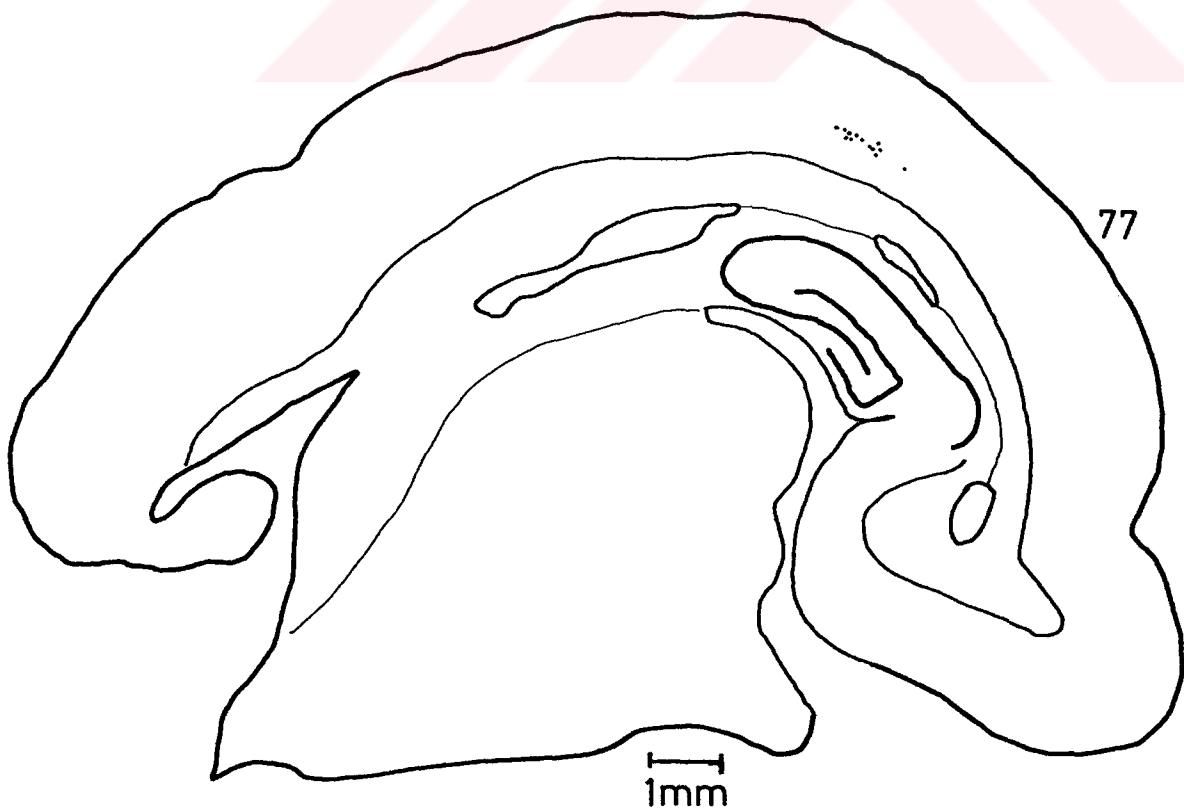


74

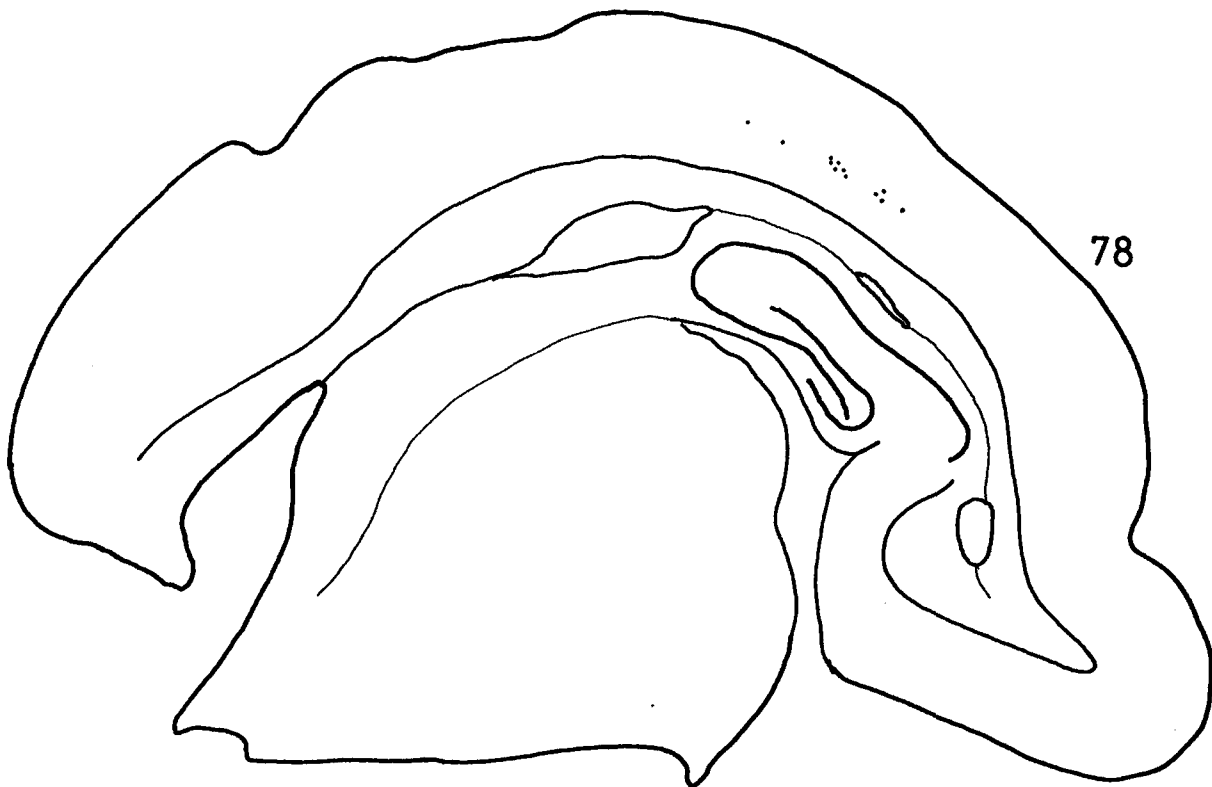


75

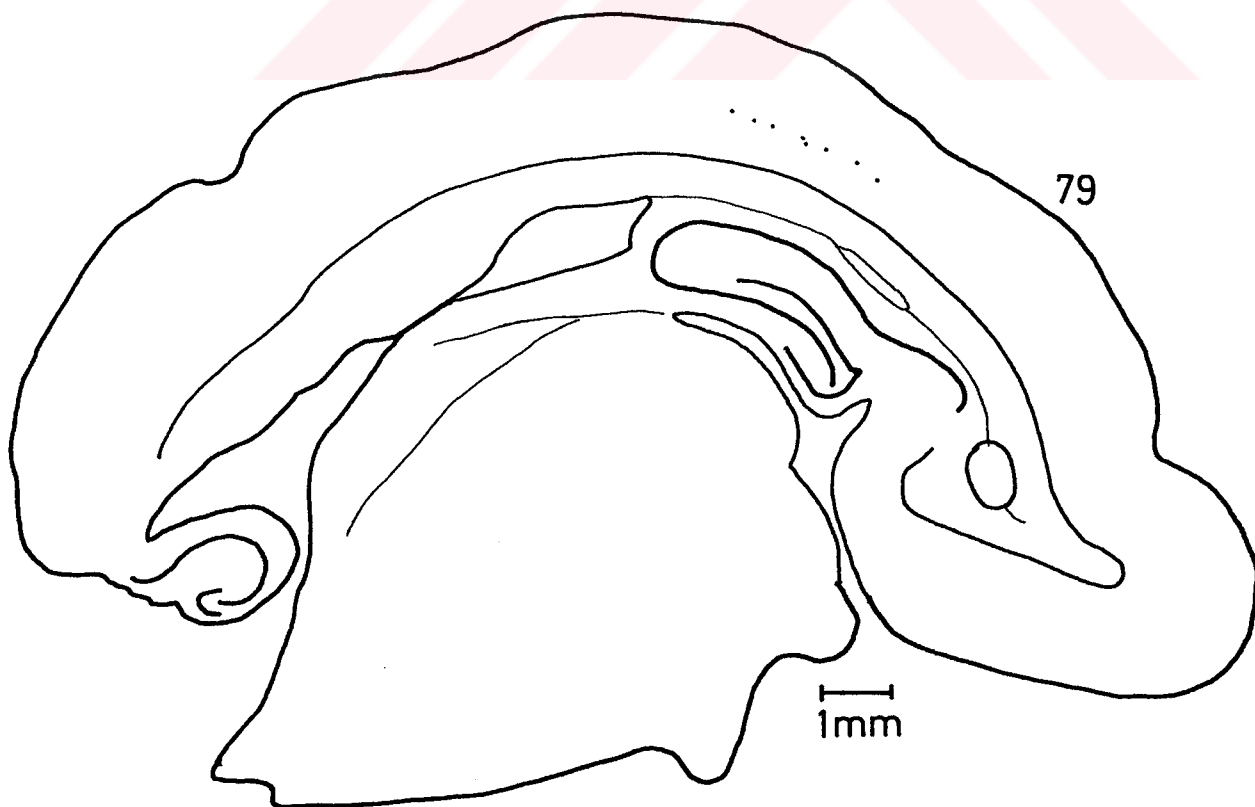
1mm



193

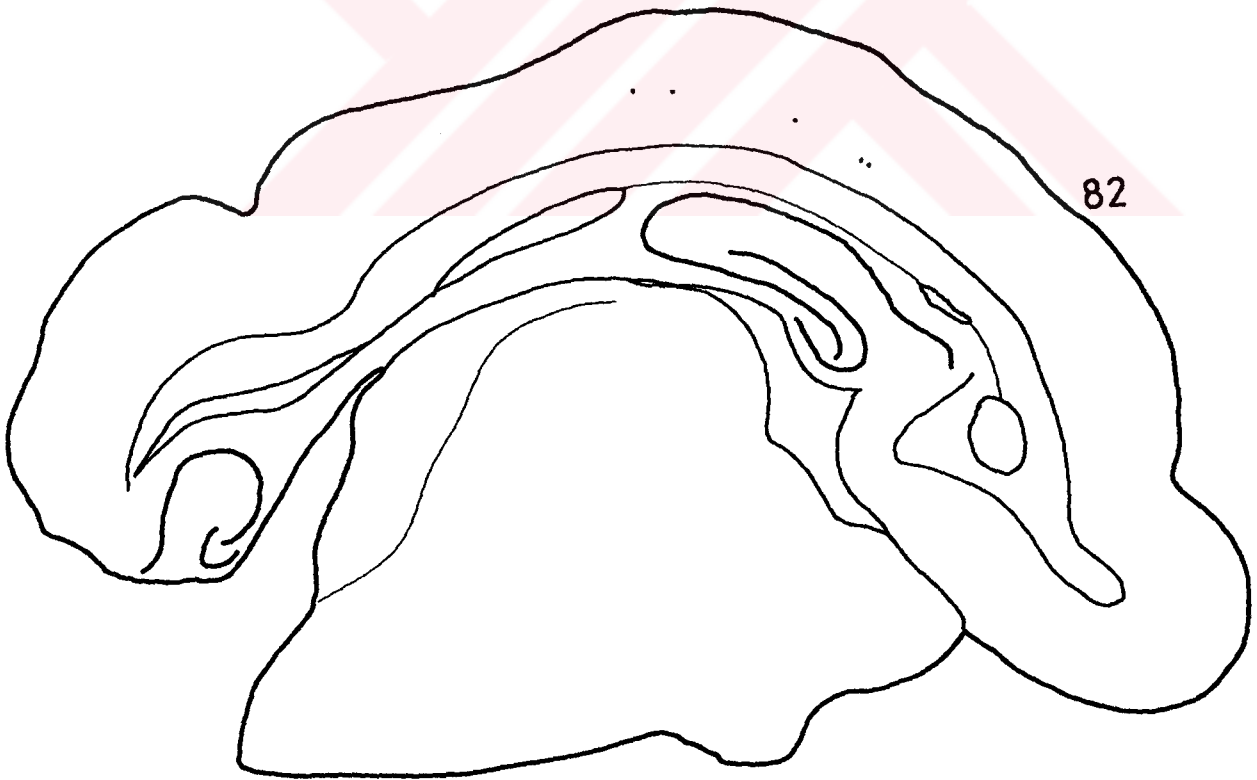


78



79

1mm

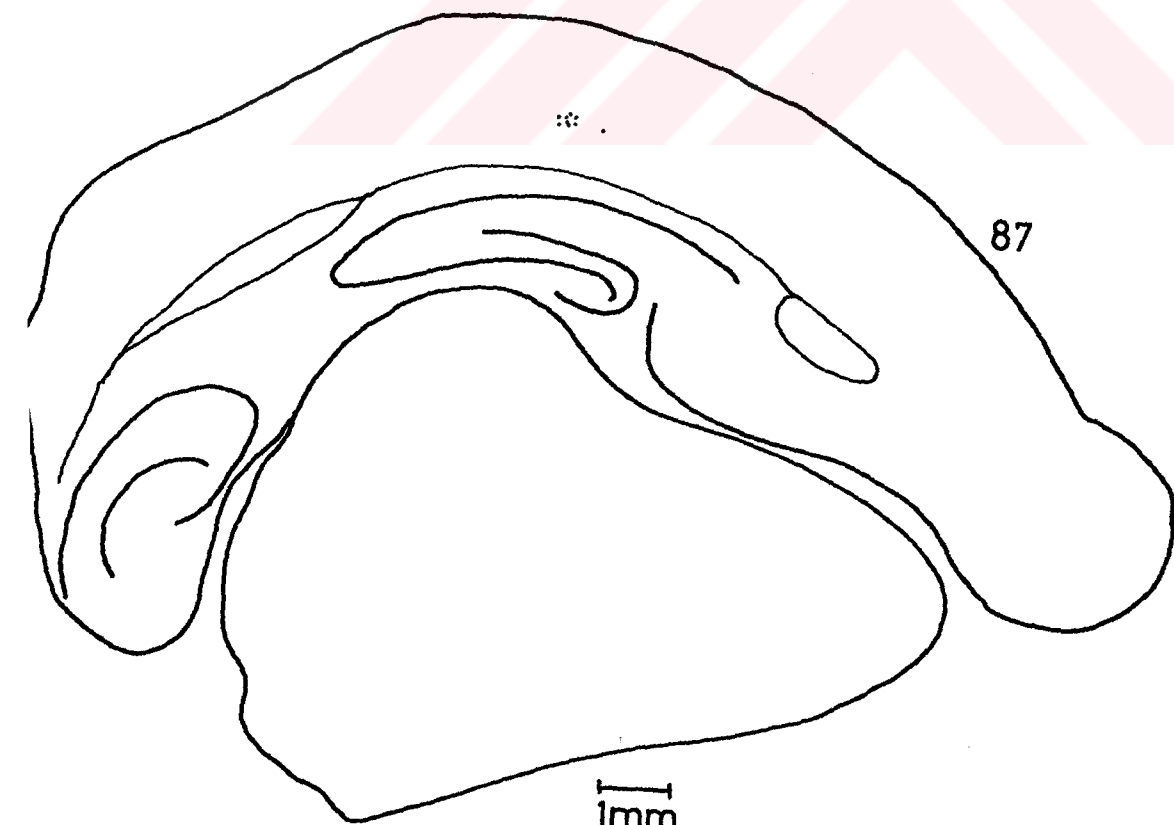
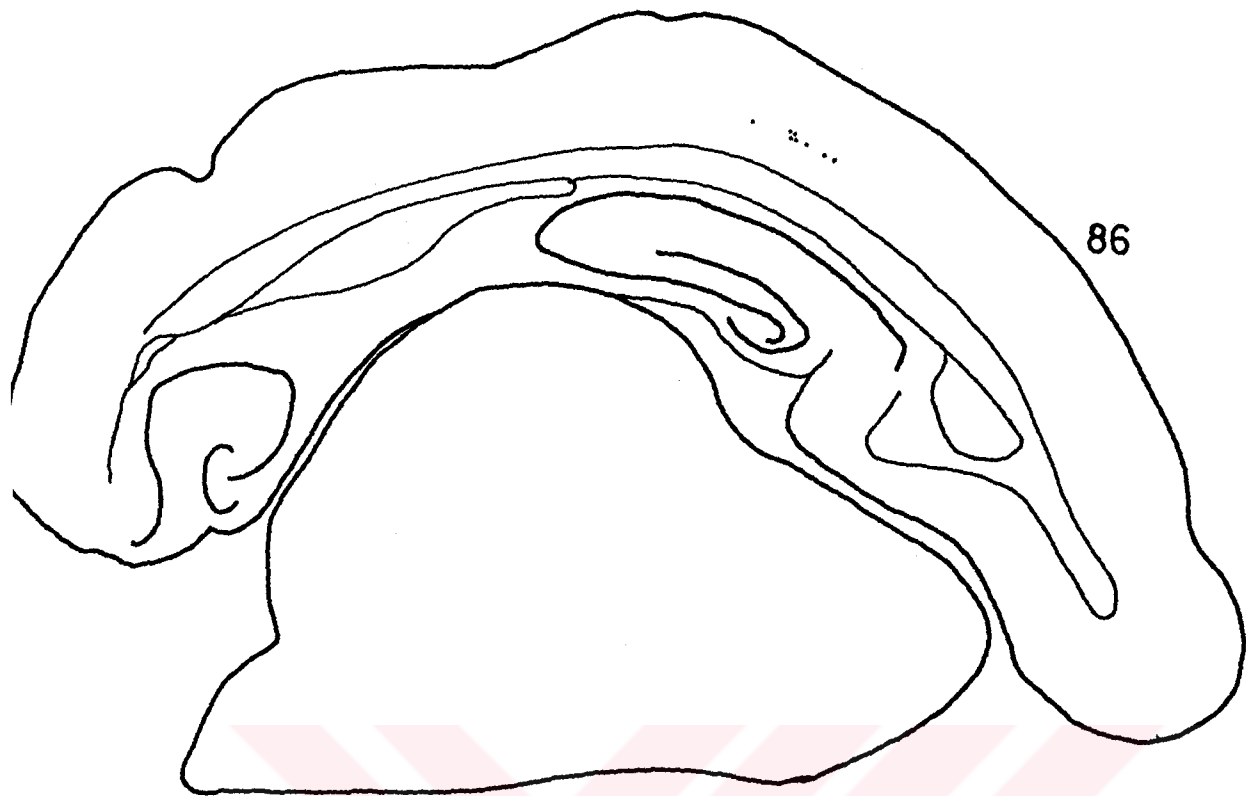


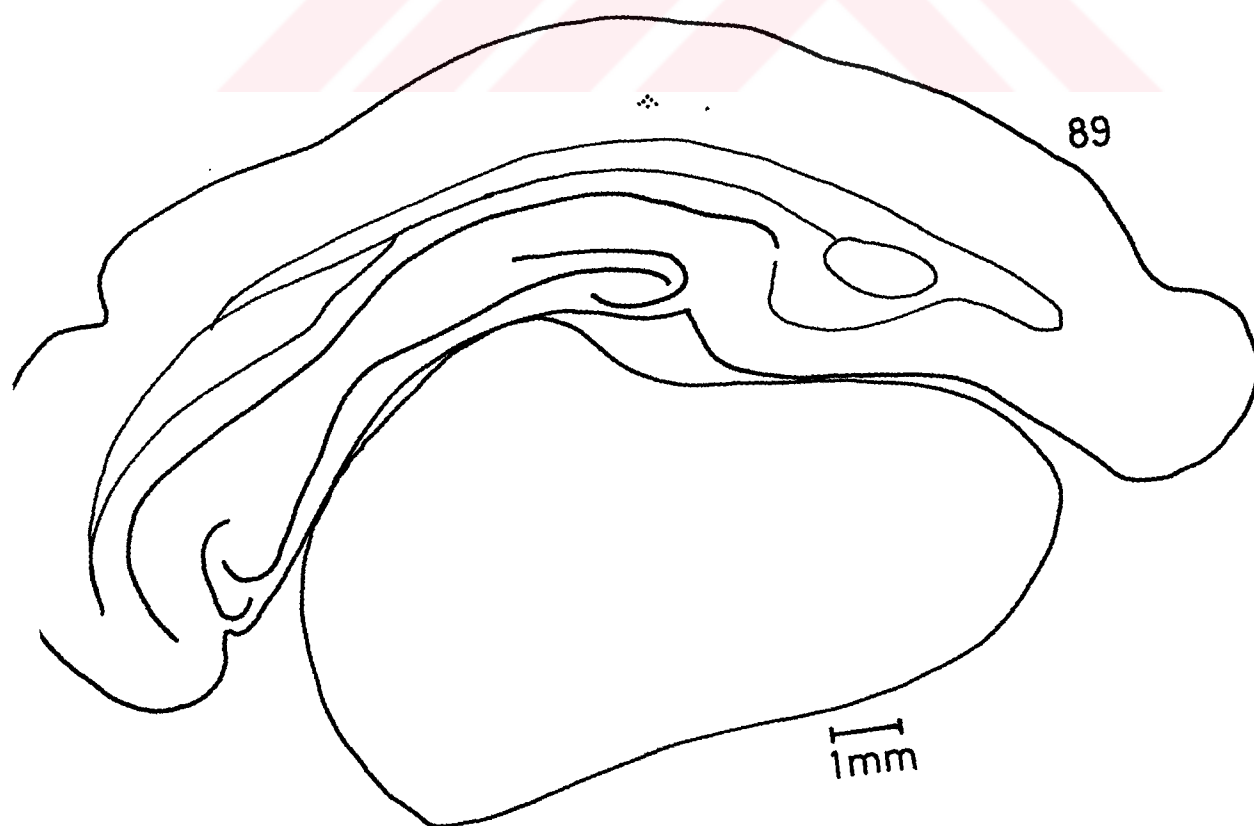
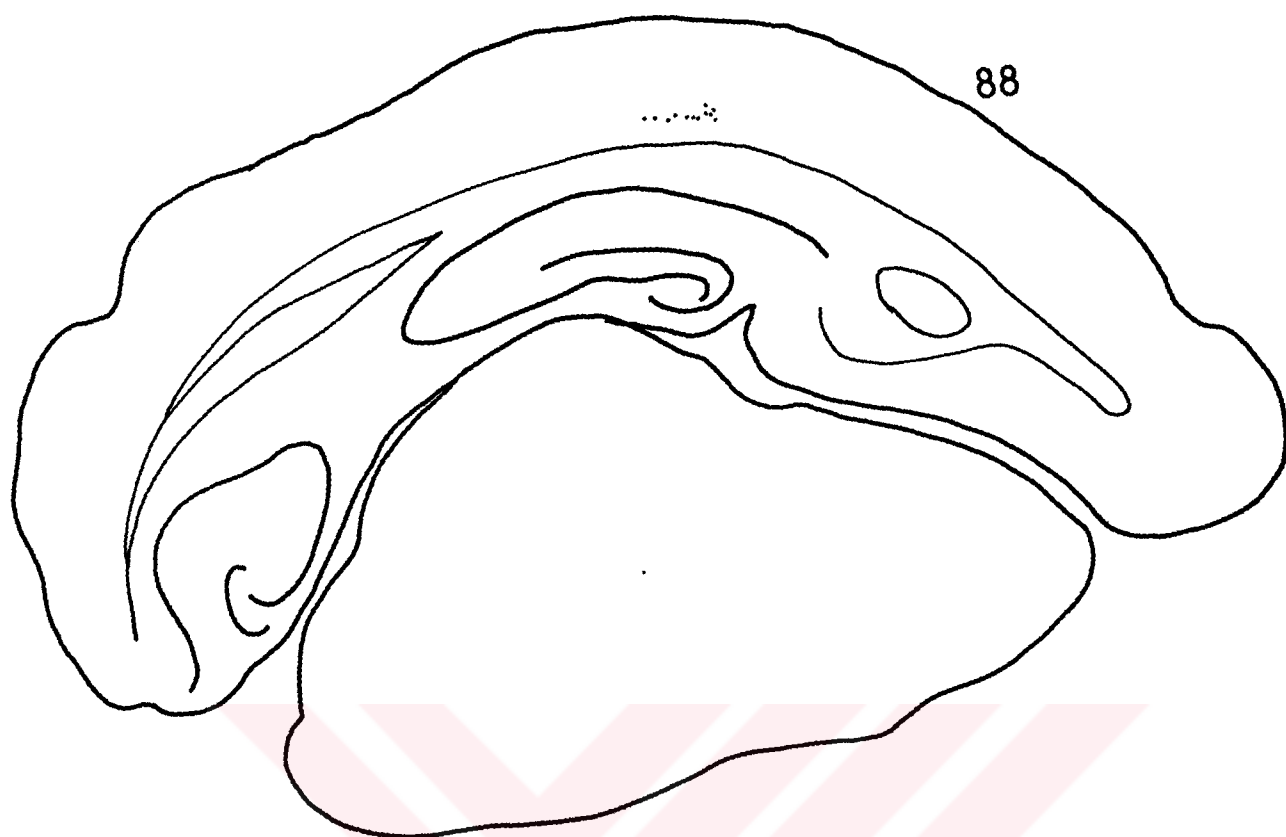
1mm

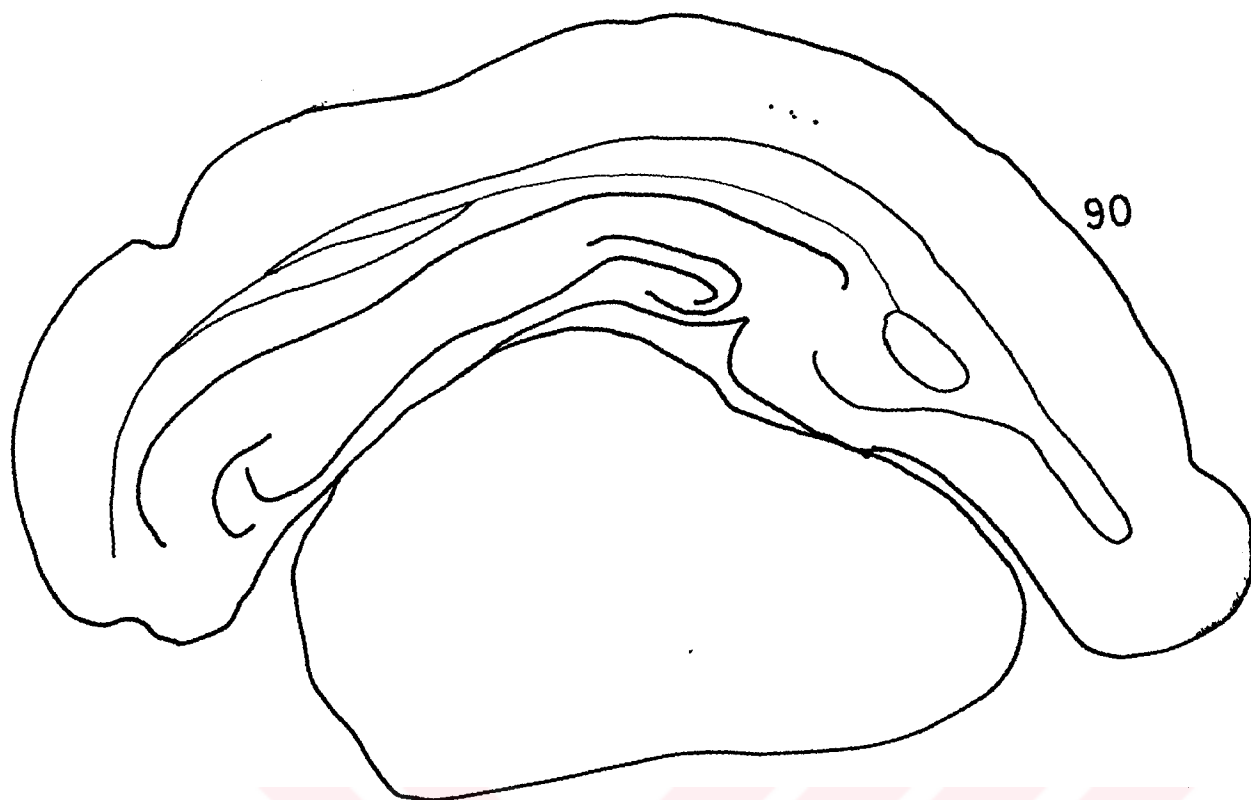
84

85

1mm





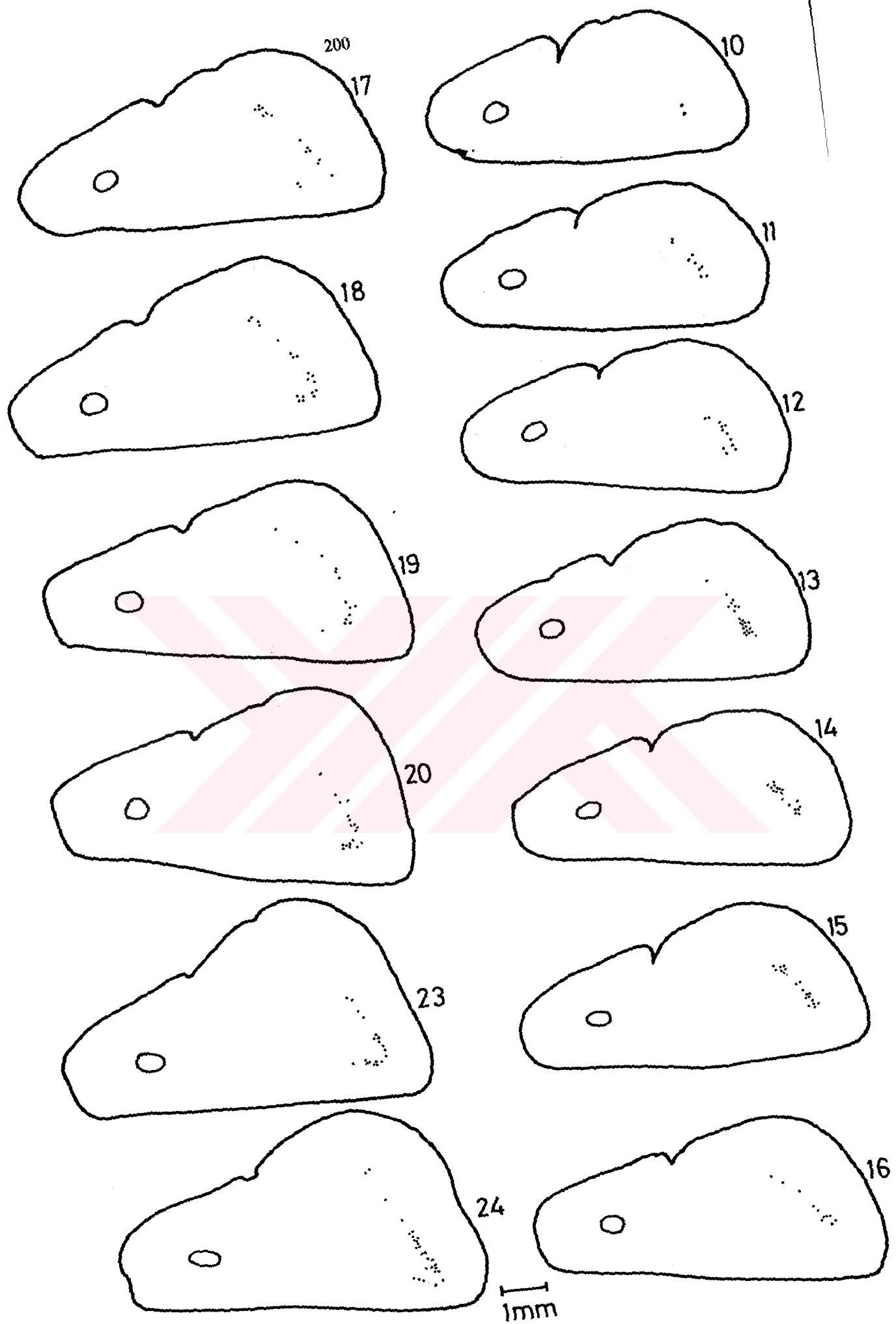


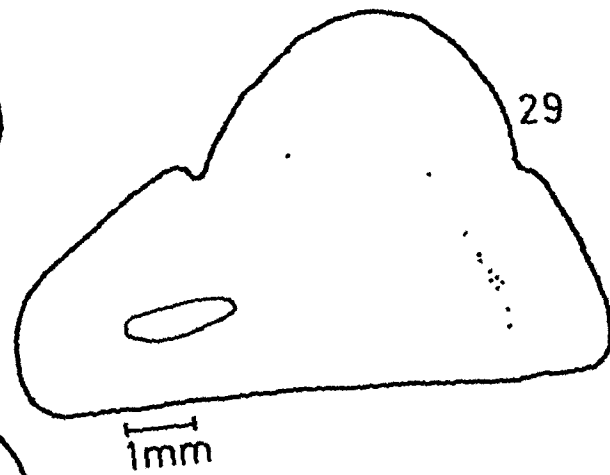
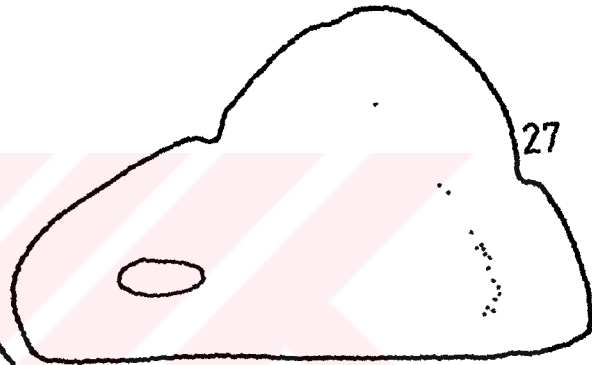
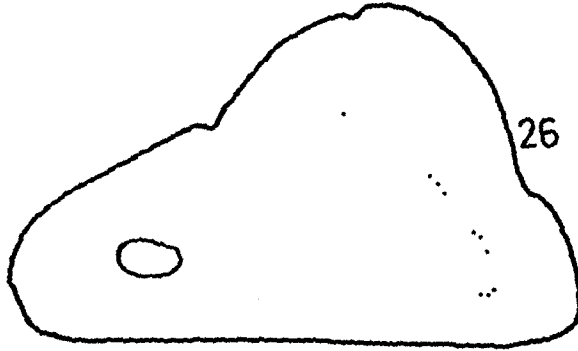
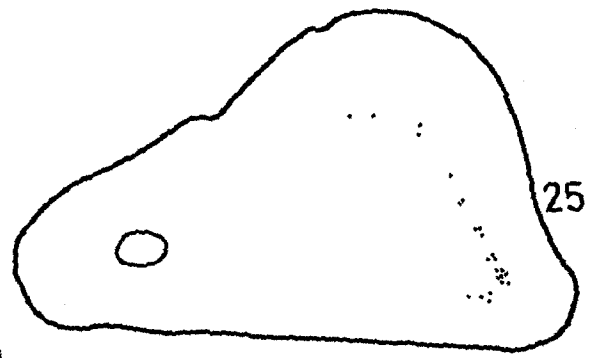
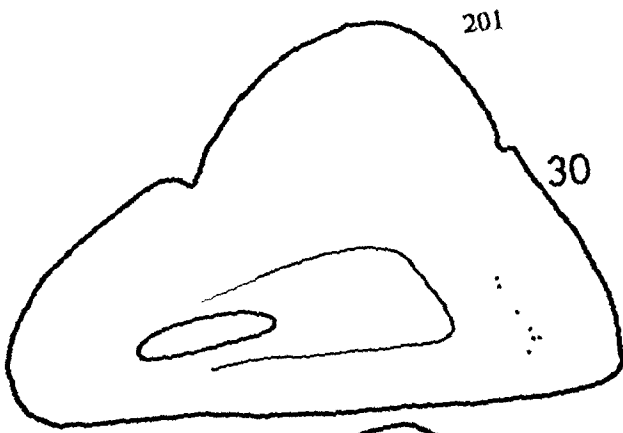
1mm

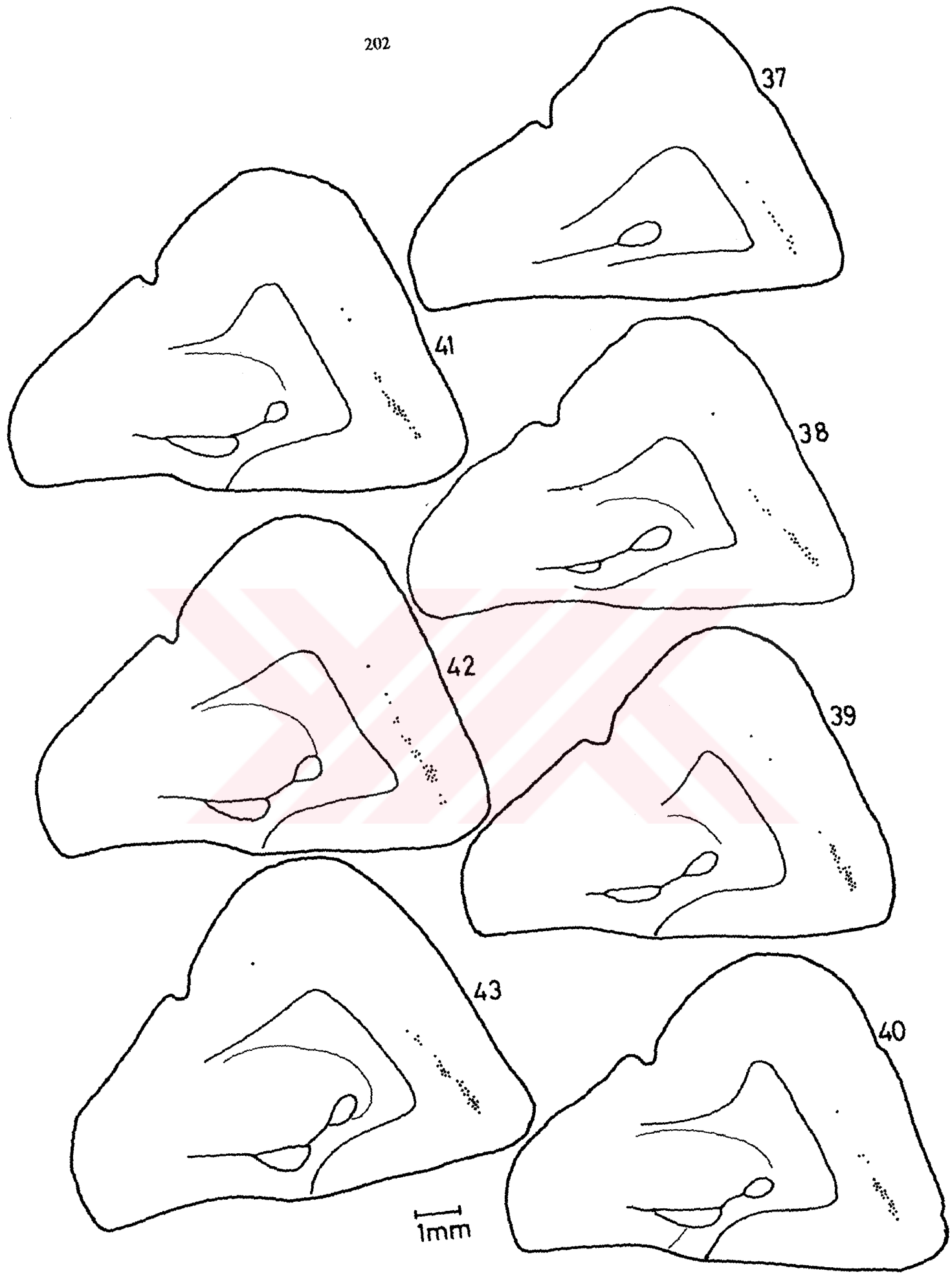
EK - 3

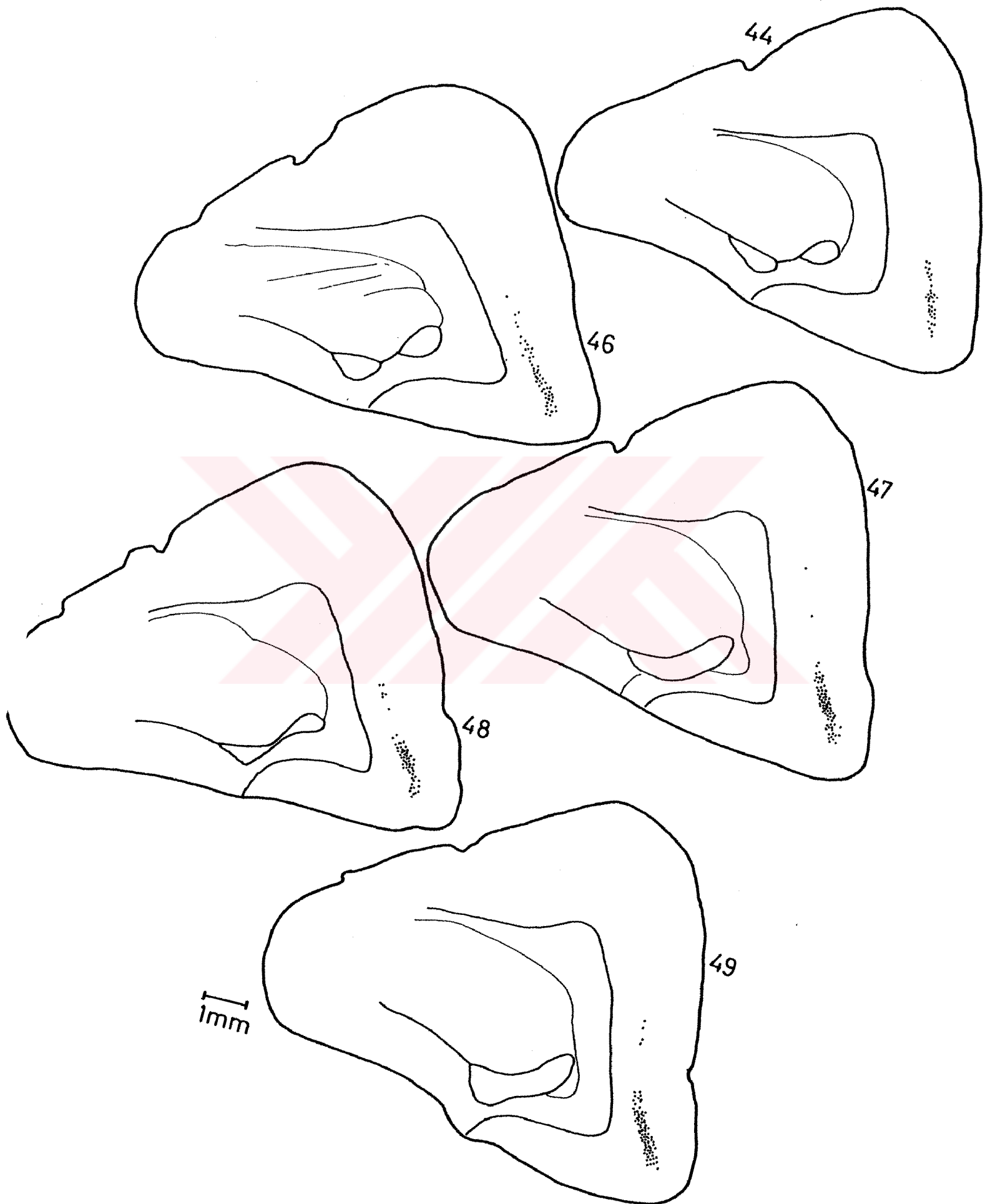
Omuriliğin servikal birinci segmentinin sağ tarafına HRP enjeksiyonu yapıldıktan sonra ipsilateral (sağ) hemisferden rostro-kaudal yönde alınan HRP işaretili kortikospinal nöronları ihtiva eden seri koronal kesitler.

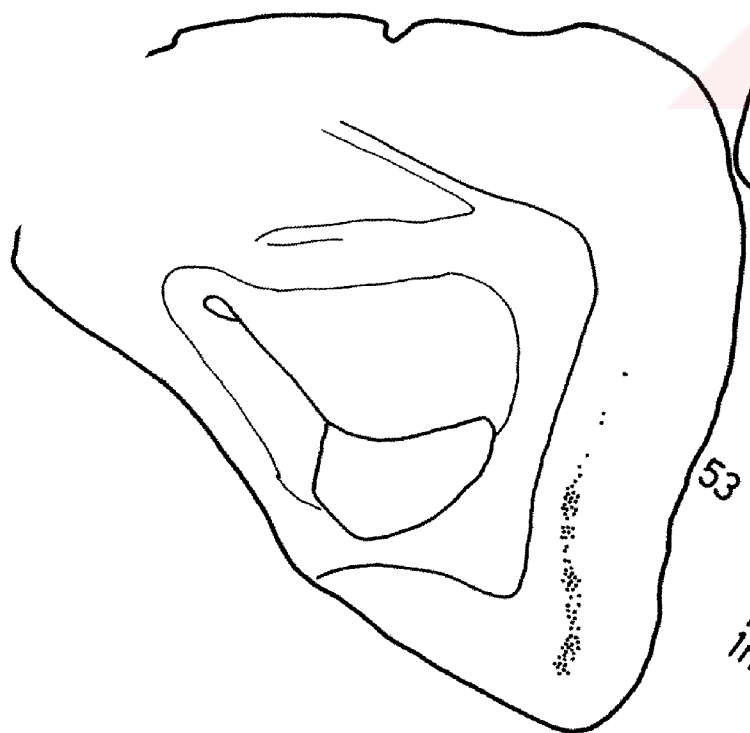
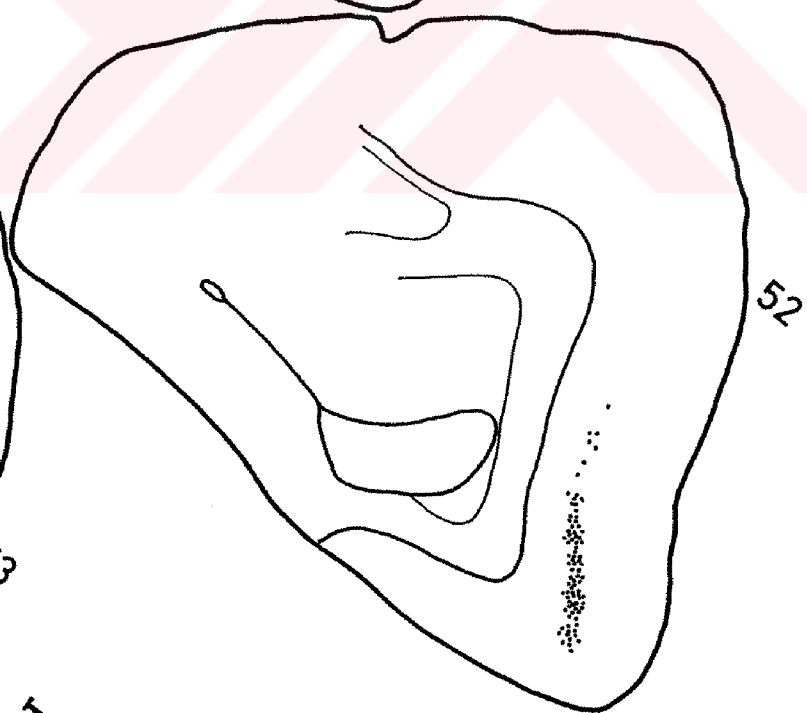
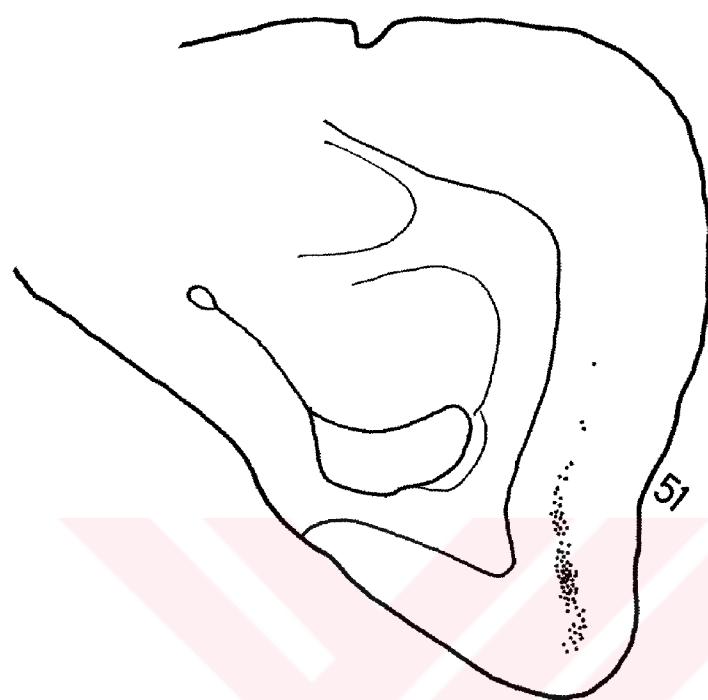
Kesitlerin yanındaki rakamlar rostralden kaudale doğru her 200 µm'de bir alınan kesitlerin sırasını göstermektedir.





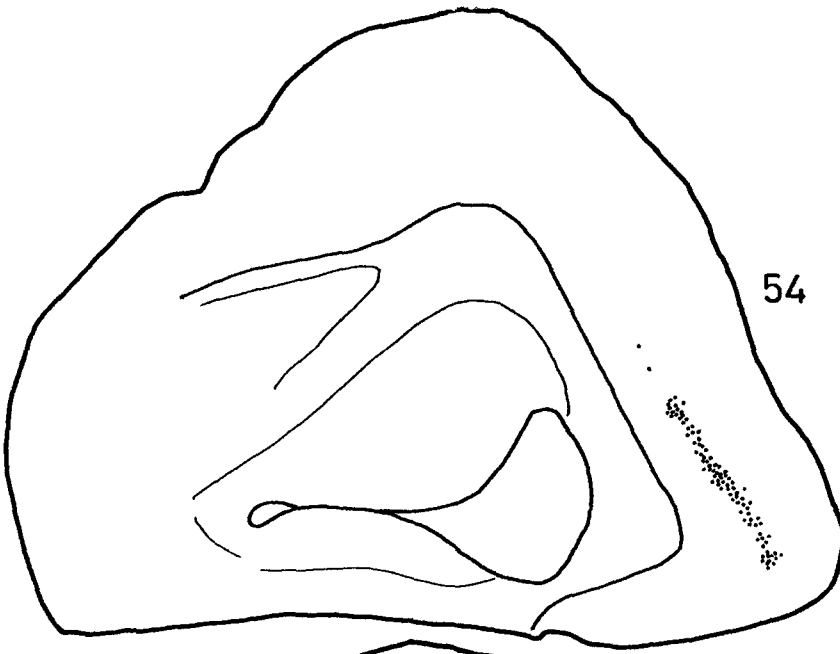




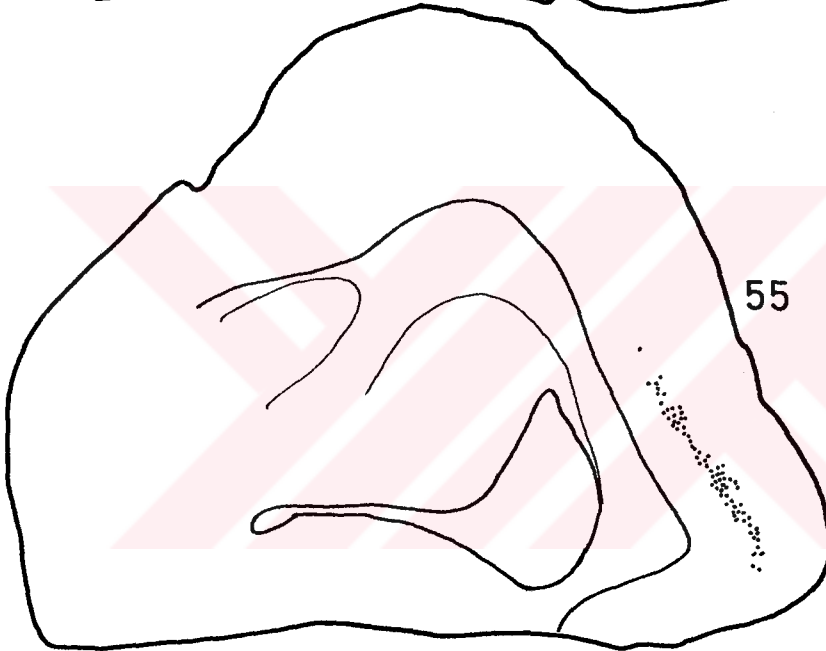


1mm

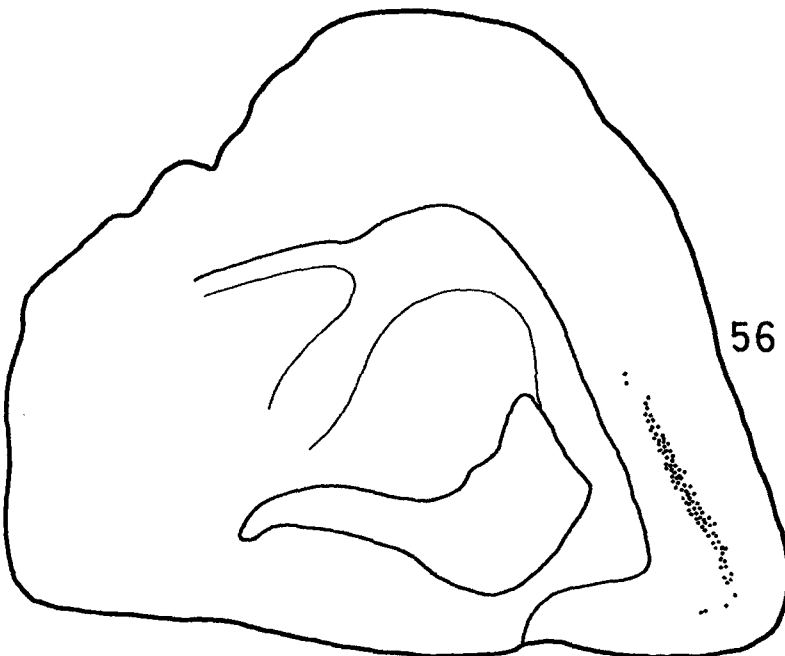
205



54



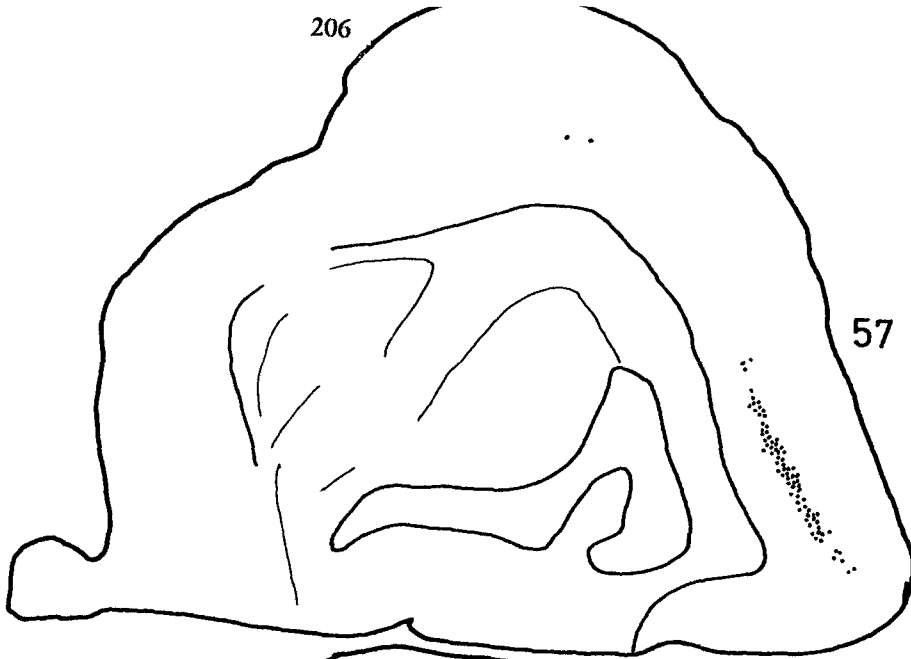
55



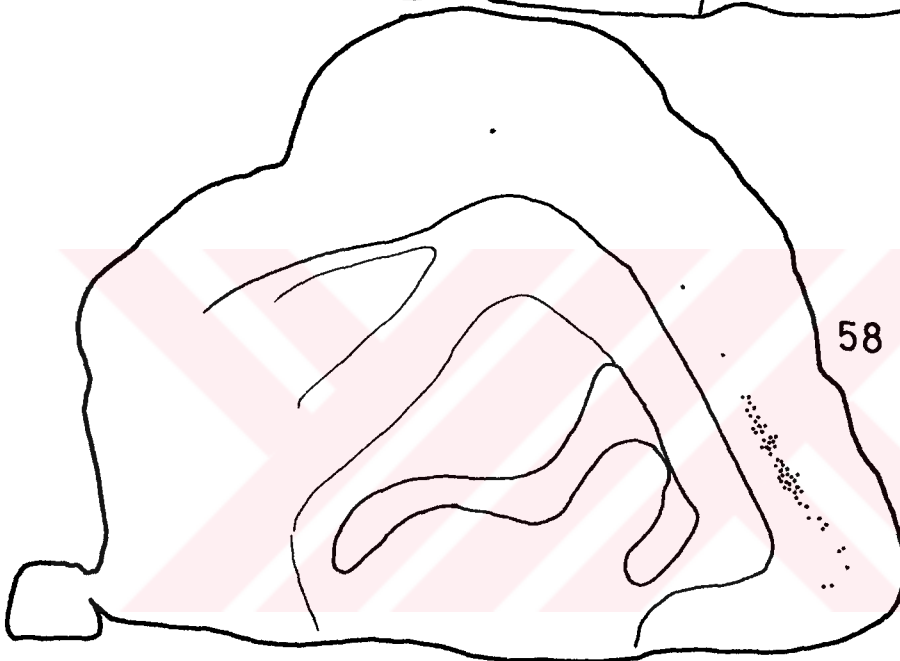
56

1mm

206



57

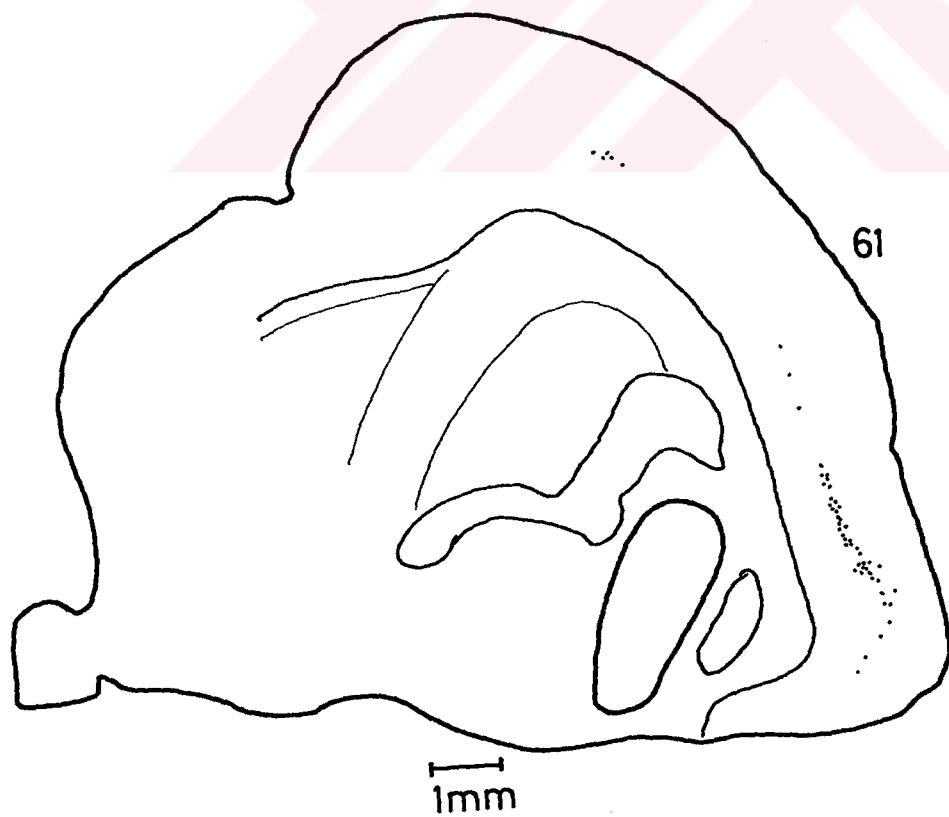
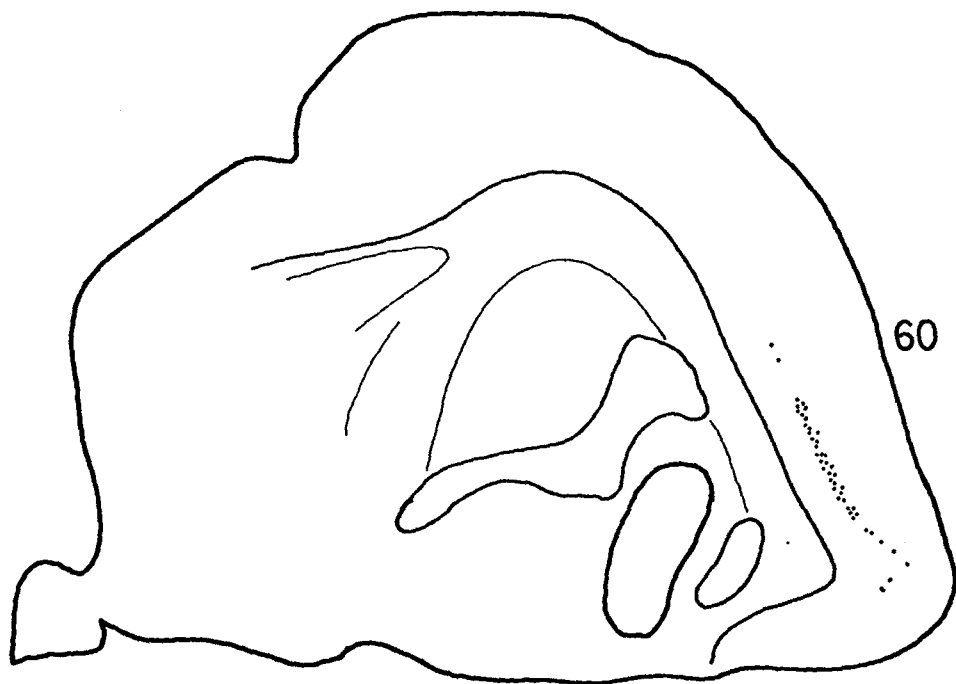


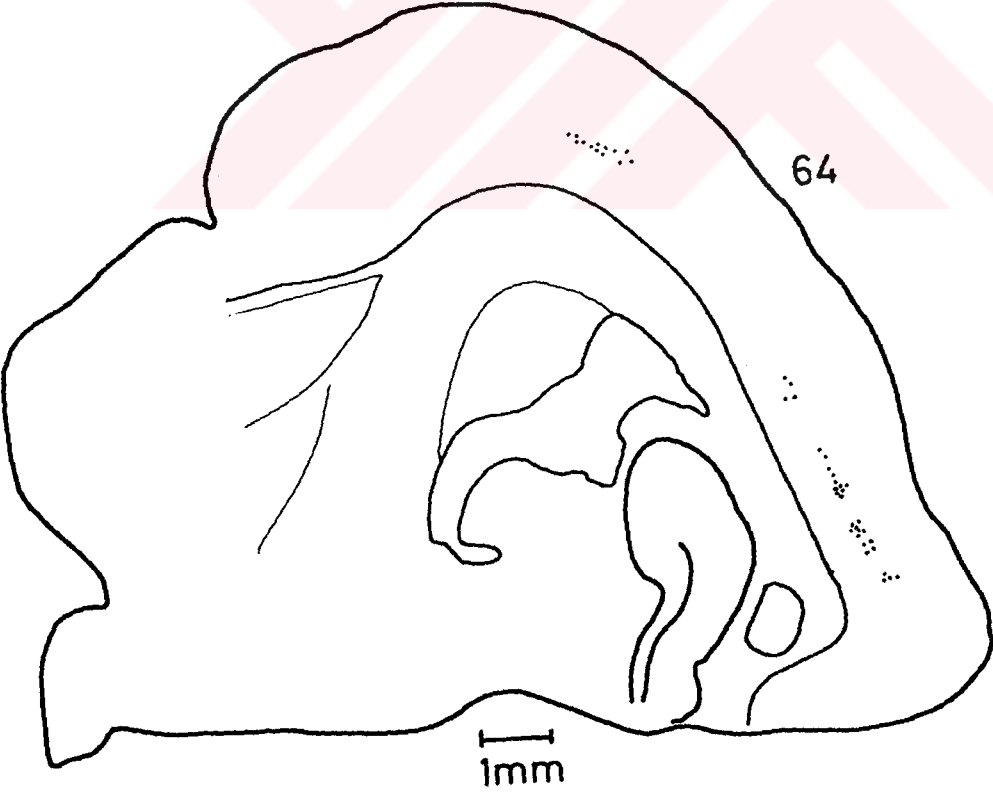
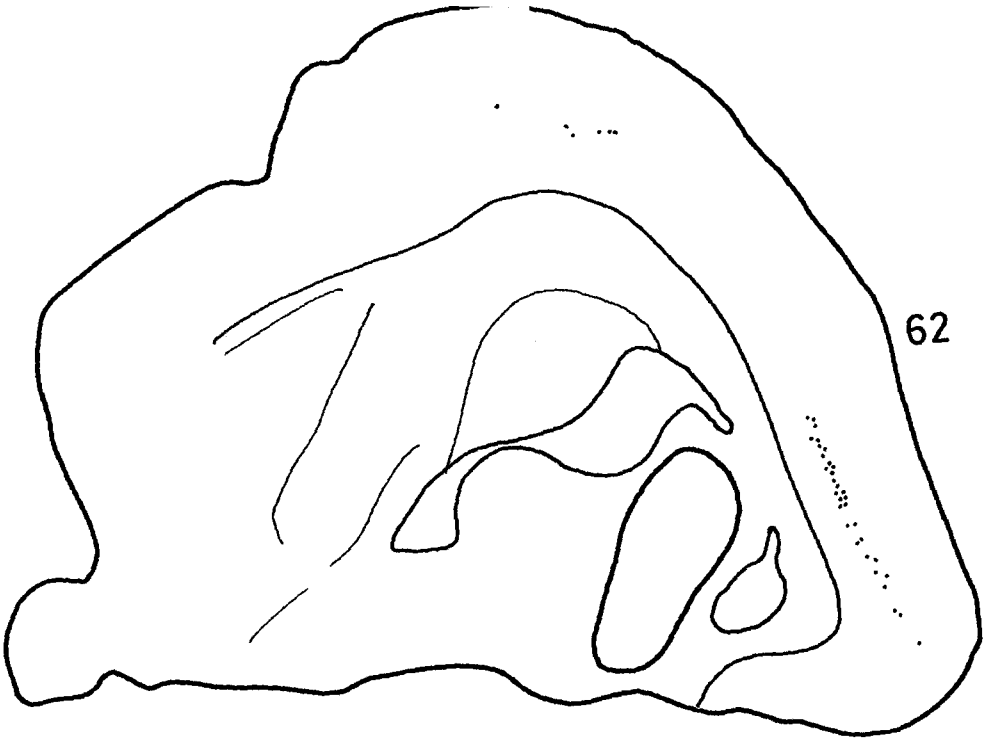
58

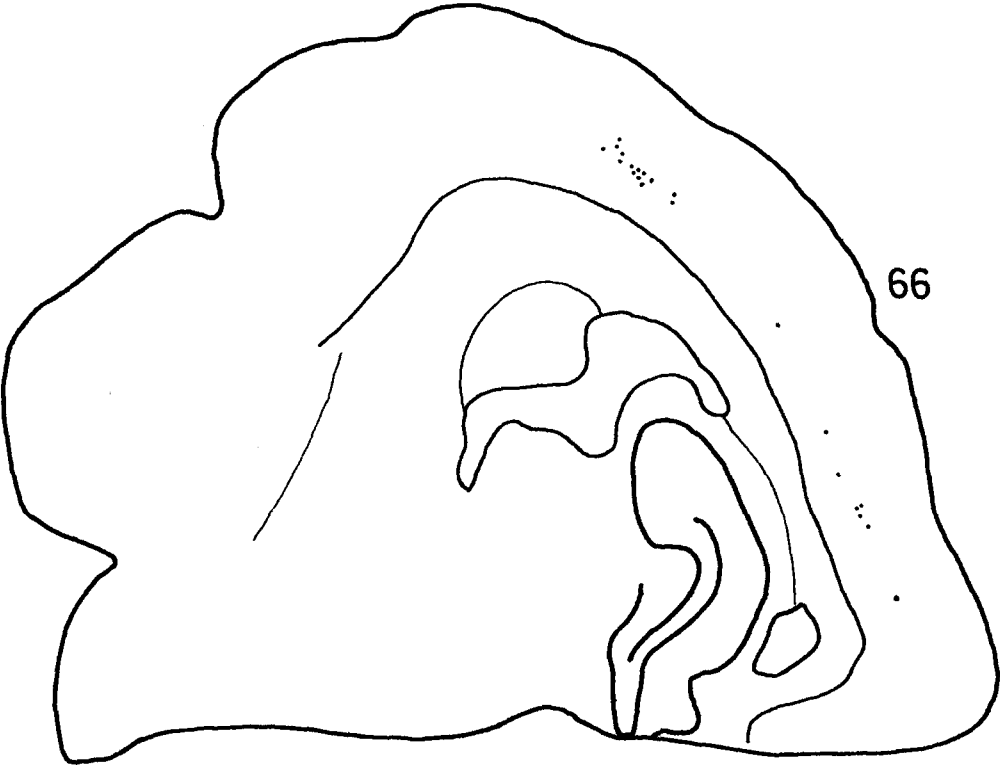


59

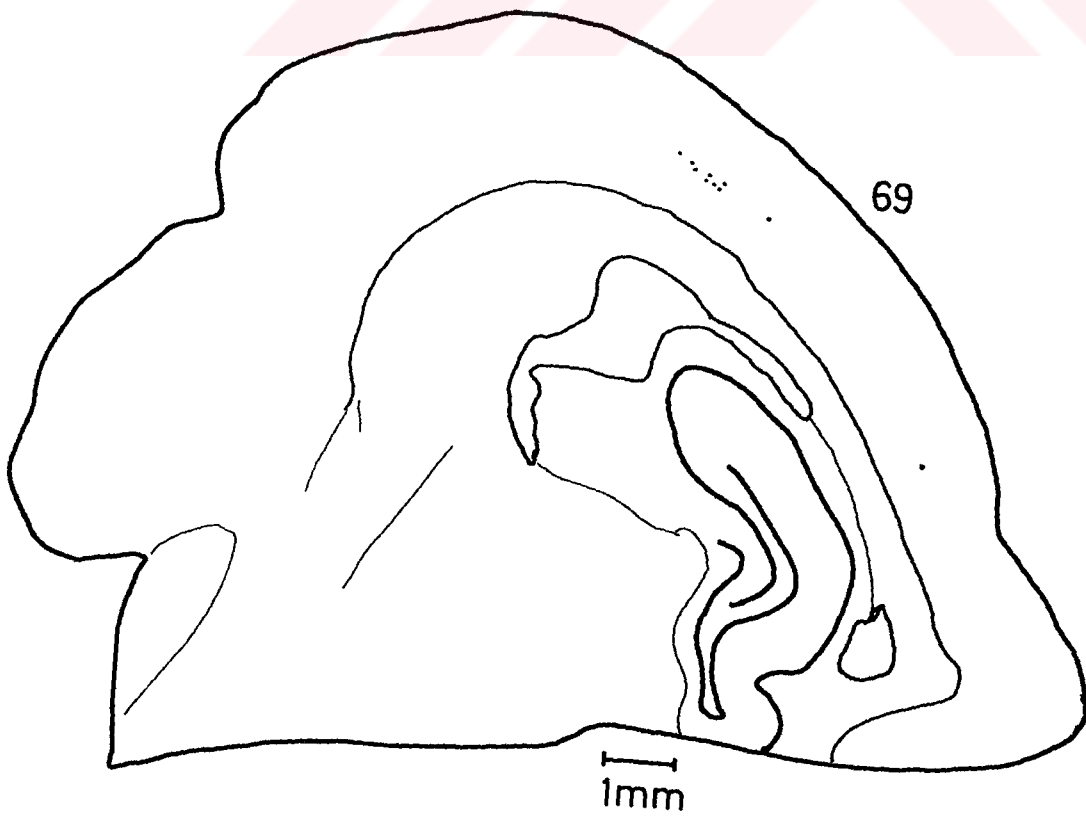
1mm







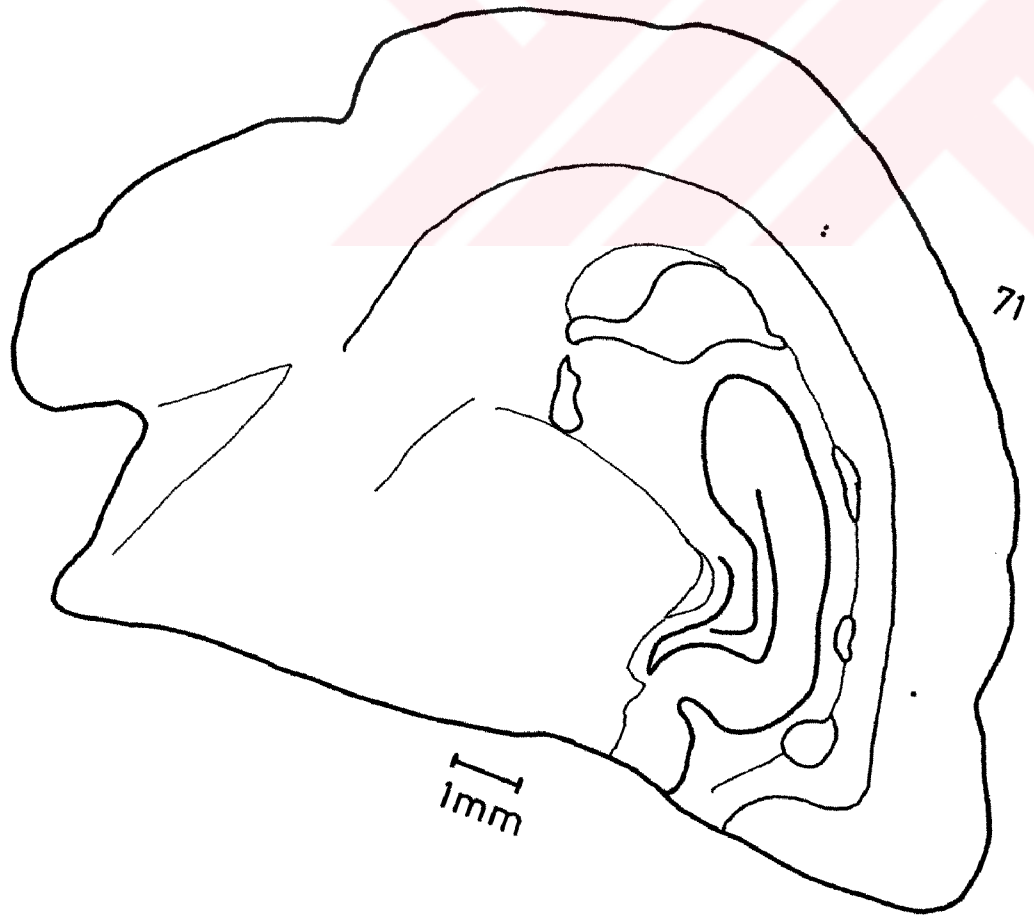
1mm



211

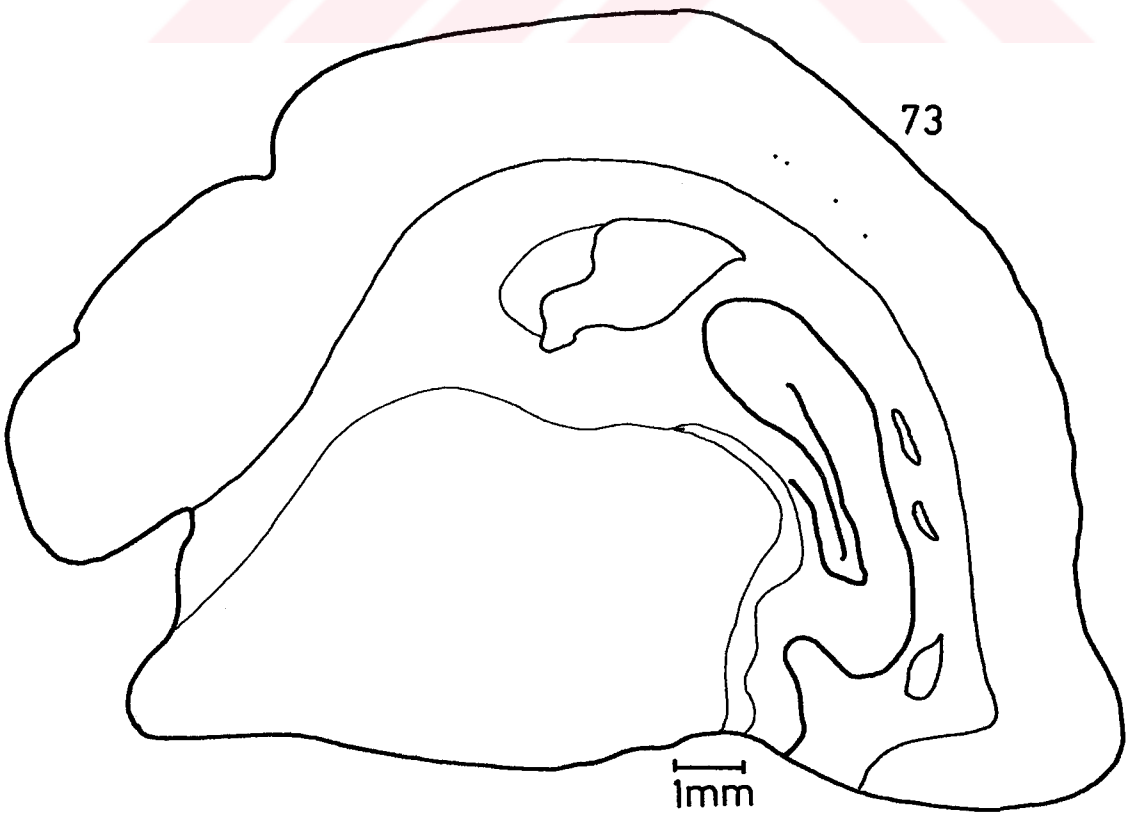
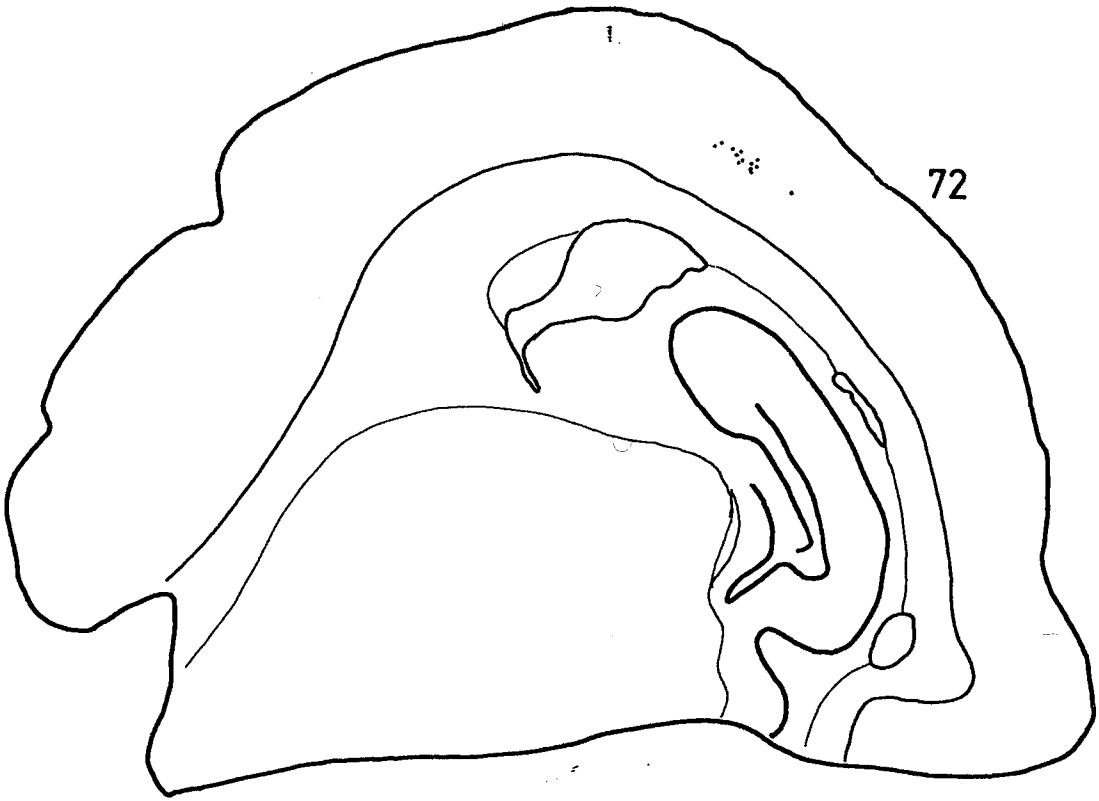


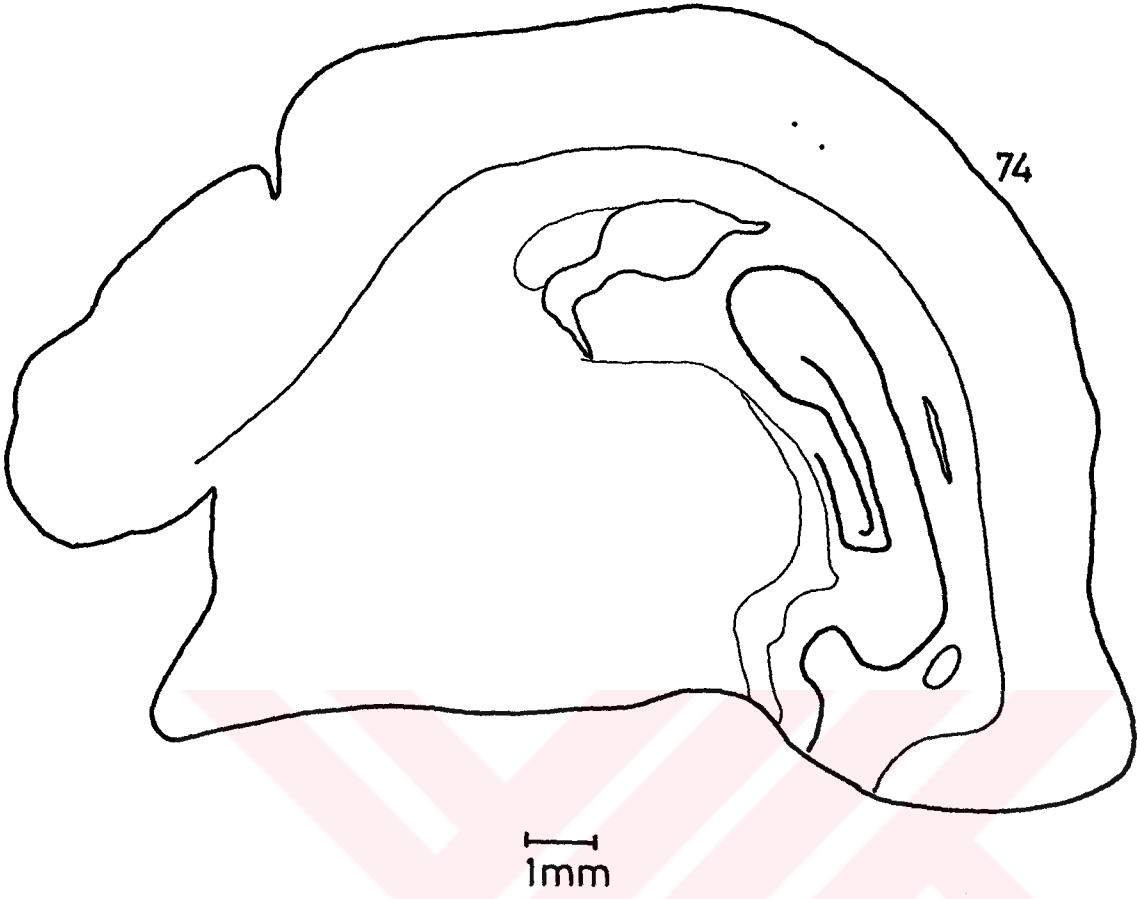
70



71

1mm





T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ