



# Arşiv Kaynak Tarama Dergisi

## Archives Medical Review Journal

DERLEME/REVIEW

### Sherrington ve Sinirbilimde Çığır Açan Çalışmaları

#### Sherrington and His Impressive Work in Neuroscience

Hazal Artuvan Korkmaz<sup>1,2,3</sup>, Erhan Nalçacı<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Beyin Araştırmaları Uygulama ve Araştırma Merkezi, Ankara Üniversitesi, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup>Nörobilim ve Nöroteknoloji Mükemmeliyet Merkezi, Ankara, Türkiye

#### ABSTRACT

In this article, the life and works of Sherrington, who introduced important concepts in the field of nervous system physiology and neuroscience, are evaluated. While Sherrington was conducting his scientific studies, the social, economic and political conditions of his time were highly influential. The Industrial Revolution, which started in England in the 17th century, brought with it a technological advance and had a great impact on scientific research. Sherrington's neurophysiological studies began at St. Thomas Hospital in London and in time he introduced concepts such as reflex, synapse, motor unit, proprioceptive sensation, and reciprocal inhibition. Sherrington, who gave importance to animal experiments, studied reflex mechanisms, especially using deserebrated animals. At the same time, he explained many rules and phenomena related to the nervous system. Sherrington, who won the Nobel Prize in Medicine/Physiology in 1932, made a major contribution to neuroscience, neurophysiology and neurology.

**Keywords:** Synapse, reflex, motor mapping.

#### ÖZET

Bu yazıda, sinir sistemi fizyolojisi ve sinirbilim alanındaki en temel kavramları ortaya koyan Sherrington'ın hayatı ve çalışmaları ele alınmaktadır. Sherrington bilimsel çalışmalarını yürütürken, döneminin toplumsal, iktisadi ve siyasi koşulları oldukça etkili olmuştur. Özellikle 17. yüzyılda İngiltere'de başlayan burjuva devrimleri ve sanayi devrimi, beraberinde teknoloji alanında bir sıçramayı da getirerek bilimsel araştırmalara büyük etki yapmıştır. Sherrington'ın nörofizyoloji çalışmaları, Londra'daki St. Thomas Hastanesi'nde başlamış ve zamanla refleks, sinaps, motor birim, proprioseptif duyu, resiprokal inhibisyon gibi kavramları ortaya koymuştur. Hayvan deneylerine önem veren Sherrington, özellikle deserebre hayvanları kullanarak refleks mekanizmalarını incelemiştir. Aynı zamanda, sinir sistemi ile ilgili birçok kural ve fenomeni açıklamıştır. 1932'de Tıp/Fizyoloji alanında Nobel ödülünü kazanan Sherrington sinirbilim, nörofizyoloji ve nöroloji gibi alanlara büyük bir katkı sağlamıştır.

**Anahtar kelimeler:** Sinaps, refleks, motor haritalama

#### Giriş

Charles Scott Sherrington, bir İngiliz doktor, nörofizyolog, histolog, patolog ve bakteriyologdur. Günümüzde sinir sistemi fizyolojisi derslerinde anlatılan sinaps, refleks, motor birim, proprioseptif duyu, resiprokal inhibisyon ve dermatom gibi kavramları alana kazandıran bilim insanıdır<sup>1</sup>.

Sherrington'ın hayatı oldukça geniş bir tarihsel dönemi kapsar. 27 Kasım 1857'de doğan Sherrington 96 yaşında yaşama gözlerini yummuştur. Böylece neredeyse 100 yıl süren ömrü, onun hem Birinci hem de İkinci Dünya Savaşı'na tanık olmasına neden olmuş, çalışmaları, dönemin tüm avantaj ve dezavantajlarıyla, 19. yy. bilim kültürünü 20. yy.'a bağlayan bir köprü kurmuştur<sup>2</sup>.

Sherrington'ın tıbbı yönelmesinde büyük etkisi olan ilk isim, annesinin ikinci eşi olan Doktor Caleb Rose Jr., ona henüz çocukken J. Müller'in (d.1801-ö.1858) İnsan Fizyolojisi El Kitabı'nı okutmuş, büyüdüğünde tıp eğitimine maddi destek sağlamıştır<sup>3</sup>.

#### Sherrington'ın çalışmalarının zemini

Bilim insanlarının çalışmalarını ve bulgularına getirdikleri yorumları yaşadıkları dönemden bağımsız olarak incelemek mümkün değildir. Medulla spinalis (omurilik) ile kas kasılması ilişkisi milattan sonraki ilk



yüzyıllarda fark edilmiş olsa da bu konuyla ilgili deneysel çalışmaların yapılması bundan 1200 yıl sonra mümkün olmuştur. Bu bilimsel duraklama, Orta Çağ'daki dini dogmaların baskısı ve feodal düzenin halkın düşünsel özgürlüğünü kısıtlamasından kaynaklanmıştır. Sherrington, burjuva devrimi sonrası dönemde İngiltere'de devlet tarafından bilimsel araştırma desteği alan tam zamanlı çalışan bir bilim insanıydı<sup>2</sup>.

Sherrington, omurilik ve refleks çalışmalarına başlamadan önce, alan yazında -16. yy. bilim insanlarından R. Descartes'ın (d.1596-ö.1650) vücut makinesindeki bir süreç olarak tanımladığı- "refleks"i araştırmak üzere kullanılan dekapite kurbağalarda davranışı inceleyen Leonardo da Vinci'nin (d. 1452-ö. 1519) notları vardır. İnsanda postmortem çalışma olanağı bulan T. Willis (d.1621-ö.1675) beyin anatomisini (örneğin, Willis poligonu) açıklığa kavuşturmuş ve beynin kasları kontrol ettiğini göstermiştir<sup>4</sup>. Sir Charles Bell (d.1774-ö.1842) ve F. Magendie (d.1783-ö.1855) ise spinal kordun ön köklerinin efferent (götürücü) veya motor, arka köklerinse afferent (getirici) veya duyuyla ilgili olduğunu bulmuştur. 1880'lerde geriye doğru sinir dejenerasyonunun takibine dayanan Wallerian yöntemini kullanarak P. Flechsig (d.1847-ö.1929), M. Schiff (d.1823-ö.1896) ve C. E. Brown-Sequard (d.1817-ö.1894), omuriliğin beyaz madde işlevlerini ortaya çıkarmışlardır<sup>4</sup>. Refleks ile omurilik bağlantısı 1830'larda M. Hall (d.1790-ö.1857) tarafından ortaya atılmış olsa da refleks olayını net bir şekilde açıklayan kişi Müller olmuştur.

17. yüzyılda sanayi devriminin tamamlanmasıyla birlikte yeni fabrika sistemleri doğmuş, daha verimli makineler geliştirmek ve insan emeğine olan ihtiyacı azaltmak amacıyla, burjuvazinin fizik, matematik ve mekanik gibi bilimlere olan ilgisi artmıştır<sup>5</sup>. Aynı zamanda, tarımsal üretimin geliştirilmesi adına biyoloji ve kimya gibi bilimlerin desteklenmesi gerekmiştir. Teknolojik ilerleme, bilimin birçok alanında büyük sıçramalara neden olmuştur. Örneğin, elektriğin keşfiyle elektrofizyoloji çalışmaları başlamış, kas ve sinir sistemi, kalbin çalışma mekanizması, retina gibi dokuların fizyolojisi daha iyi anlaşılabilmiştir<sup>6</sup>.

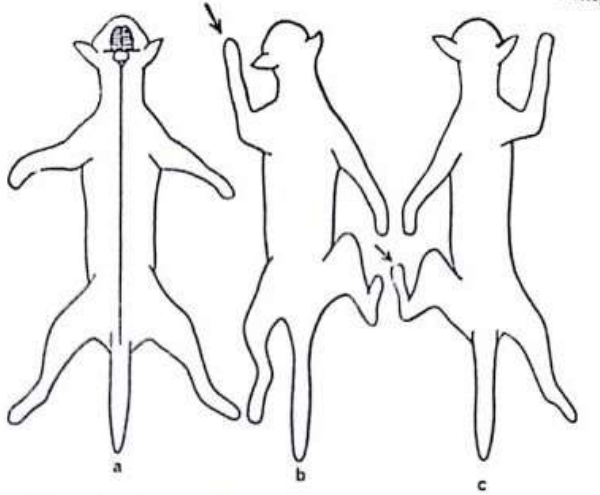
1850'de von Helmholtz (d.1821-ö.1894) periferik sinirde akım hızını hesaplamış, 1852'de E. Bois-Reymond (d.1818-ö.1896) geliştirdiği astatik galvanometre<sup>1</sup> ile sinirin aksiyon akımını yani sinir iletimini ölçmeyi başarmıştır. Yirminci yüzyıl nörofizyologları, Helmholtz tarafından bir önceki yüzyılda başlatılan enerjinin korunumu söylemini takip ederek şu soruları sormuştur: "impuls enerjisini nereden alır ve nasıl yayılır?", "Elektriksel uyarılabilirlik sinirsel faaliyetle nasıl ilişkilidir?". Elektriksel iletkenliğin impulsa eşlik ettiği biliniyor olsa da A. Hodgkin (d.1914-ö.1998) ile A. Huxley (d.1917-ö.2012)'in nöronal membran boyunca elektriksel iletkenlik modeli ortaya çıkana kadar bunların aynı olup olmadığı söylenememiştir<sup>7</sup>. Sherrington'ın tüm bilimsel faaliyetleri, yukarıda özetlenmeye çalışılan sosyoekonomik ortamda ve bilimsel temeller üzerinde gerçekleşmiştir.

## Sherrington'ın Nörofizyoloji Çalışmaları

Sherrington tıp hayatına Londra'daki St. Thomas Hastanesi'nde başlamıştır. Kısa süre sonra, 1878 yılında, Royal Koleji'nden cerrahi burs kazanmıştır. 1879'da ise fizyoloji çalışmalarının başlangıcını yapmak üzere "İngiliz fizyolojisinin babası" olarak bilinen Sir Michael Foster'ın (d.1836-ö.1907) yanına, Cambridge'e gitmiştir. Hocasıyla birlikte gittikleri bir tıp kongresinde köpek ve maymunda korteksin çıkarılması hakkında bir tartışma olmuştur. Cambridge'e döndüğünde bu konuyu netleştirmek üzere köpek beynini Foster'ın öğrencisi olan J. N. Langley (d.1852-ö.1925) ile inceleyip 1884'te yayınlamıştır. Sherrington'ın nörofizyolojiye girişini bu tartışma başlatmıştır<sup>3</sup>. Aynı tarihlerde, Almanya'da F. Goltz'un (d.1834-ö.1902) laboratuvarında spinal hayvan deneyleri yaygın bir şekilde yürütülmektedir. Sherrington 1884-85 yıllarında buradaki çapraz ekstansör refleks, resiprokal innervasyon ve hayvanlarda motor korteksin haritalandırılması çalışmalarına katılarak bulgularını yayınlamıştır. Refleks çalışması yaparken hayvanın bilinçsiz olması ve anestezi sona erdiğinde omurilik reflekslerinin çok iyi gösterilebilmesi nedeniyle Sherrington'ın favori preparatları deserebre hayvanlar olmuştur (Şekil 1)<sup>3</sup>.

1891'de Brown Enstitüsü Veterinerlik Kürsüsü'ndeki küçük bir laboratuvarında kendi refleks çalışmalarına başlamıştır. Daha önce diz-çarpma refleks (derin tendon refleks) ile ilgili olmadığı zannedilen bazı sinirleri keserek veya uyararak çalışmalar yapmıştır. Tavşan, kedi ve maymunların antagonistik kaslarına giden bu sinirlerin, kasların refleks yanıtını etkileyecek şekilde omurilik köklerine doğru afferent sinyaller gönderdiği şeklinde bir sonuca ulaşmıştır. Fleksör (flexory, bükücü) ve ekstansör (extensory, açıcı) kas gruplarını

inceleyerek "fleksör kaslar kasılınca ekstansörler gevşer, ekstansör kaslar kasılınca fleksörler gevşer" şeklinde bugün de geçerliliğini koruyan resiprokal innervasyon (reciprocal innervation, karşılıklı sinir donatısı) mekanizmasını bulmuştur. Bu konudaki ilk yayını önceden gerçek bir refleks olamayacak kadar hızlı gerçekleştiği düşünülen diz refleksi üzerine notlardır.



**Şekil 1. Sherrington'ın 1898'deki yayınına ait bir görsel. a. Deserebrasyon sertliği pozisyonunda, b. sol ön ayağın uyarılması, c. sol arka ayağın uyarılması<sup>3</sup>.**

Sherrington, sinir sistemini fizyolojik olarak incelemenin yolunun, bir hayvanı oluşturan organlar topluluğunun iletkenliğinin etkisiyle bir bütün halinde nasıl davrandığını araştırmaktan geçtiğini savunmuştur. Buna sinir sisteminin bütünleştirici işlevi (integrative function) adını vermiş ve ana mekanizma olarak merkeze koyduğu refleksleri anlamının, organizmanın tüm davranışını anlamada anahtar olduğunu vurgulamıştır<sup>7</sup>. Sherrington'a göre, "yüksek" organizmalar (insanlar gibi), refleks tepkileri daha çok sayıda ve kapsamlı olanlardır ve bu sayede dış dünyayı daha az gelişmiş refleks tepki repertuarına sahip "düşük" canlılardan daha iyi anlayabilirler. Refleksler sadece basit sinirsel tepkiler değildir, aynı zamanda organizmanın çevresine uyum sağlama, çevreyi anlamlandırma ve ona hükmetme kabiliyetinin bir mekanizmasıdır. Sherrington'ın yaşadığı sosyolojik ve bilimsel atmosferde insanın diğer canlılardan üstün olduğu ve bu üstünlüğün bilimsel olarak da açıklanabileceği fikri yaygındı. Sherrington'ın refleks yorumu, bu hiyerarşik düşünceyle uyumlu bir şekilde, daha gelişmiş organizmaların daha ilkel olanlara göre çevreleri üzerinde daha fazla kontrol sahibi olduğu fikrini yansıtmaktadır<sup>7</sup>.

Sherrington, 1893'te, hayvan deneyleri için cerrahi becerisinin ve histoloji bilgisinin daha da gelişmesi gerektiğini düşünerek 8 aylığına Amerika'ya, Harvey Cushing'in (d.1869-ö.1939) yanına gitmiştir<sup>8</sup>. Sonrasında Cushing ile çok iyi dost olmuşlar, hatta yıllar sonra Sherrington'ın laboratuvarında birlikte bir şempanze çalışması yapmışlardır.

1898'de başladığı araştırma serilerinde maymunlardaki deserebrasyon sertliği üzerine şu notları yayınlamıştır: "Bir maymunun eli, avuç içi bir miktar içe dönük; arka bacaklar, kalça eklemi, diz ve ayak bileği geriye doğru sertçe uzatılmıştır. Kuyruk kendi ağırlığına rağmen, ki bazı maymun türlerinde oldukça ağırdır ya düz ve yatay ya da genellikle sert bir şekilde yukarı doğru kıvrılmıştır. Uzunlar ya da kuyruk, baş ya da çene bu pozisyonun tersine itildiğinde, önemli bir direnç hissedilir ve serbest bırakıldıklarında, hemen eski pozisyonlarına geri dönerler. Orada bir süre öncekinden daha sert kalırlar"<sup>9</sup>. Ayrıca, derin anestezinin sertliği ortadan kaldırdığını, ancak omuriliğin dorsal kolonlarının kesilmesinin bunu ortadan kaldıramadığını; servikal omuriliğin bir ventro-lateral kolonunun kesilmesinin ise aynı tarafın ön ve arka uzuvlarındaki sertliği yok ettiğini gözlemlemiştir. Belirli bir ekstremitede posterior kök kesisi ile de sertlik yok olmuştur. Deserebrasyon durumunun bu klasik analizi, modern nörofizyolojik öğretinin köşe taşı olarak durmaktadır<sup>9,10</sup>. Bugünkü bilgilerimiz, Sherrington'ın bu bulgularına oldukça paraleldir. Beyin sapındaki motor yollar tonus ve postürün düzenlenmesine katılmaktadırlar ve korteksten gelen sinyal kas tonusunu

baskılayıcı yöndedir. Deserebrasyon durumunda, korteks ve beyin sapı arasındaki bu bağlantı kesiktir, korteksin alt motor merkezler üzerindeki baskılama sinyali kaybolmuştur. Bu durumda, beyin sapı motor merkezleri arasındaki denge eksitasyon lehine kayar ve gama motor nöronların aşırı uyarılmasıyla ekstansör kas tonusunda artış görülür<sup>11</sup>.

Sherrington, hayvanda omurilik anatomisini baştan incelemiş, ön ve arka kökleri takip ederek *dermatomlar* (sıralı duyu alanları) şeklinde dağıldığını fark etmiştir. Ventral sinir köklerinin dağılımını analiz ederken, ilk servikalden son sakrala kadar her bir ventral kökü tek tek uyararak hangi kasların harekete geçtiğini kaydetmiştir. Her ne kadar kedi ve köpekler üzerinde başlamış olsa da bu çalışma daha sonra maymun modeline uyarlanmıştır ve maymun üzerindeki gözlemlerin insan deneklerle yakından benzediği görülmüştür. Duyusal dermatomları, incelenen dermatomun üstündeki üç ve altındaki üç dorsal kök kesildiğinde kalan "duyarlılık alanı" şeklinde tanımlayarak haritalamıştır. Ortaya çıkan duyusal haritalar, hem insan hem de hayvanların duyu seviyeleri hakkında yapılan tüm çalışmaların temelini oluşturmuştur<sup>10</sup>.

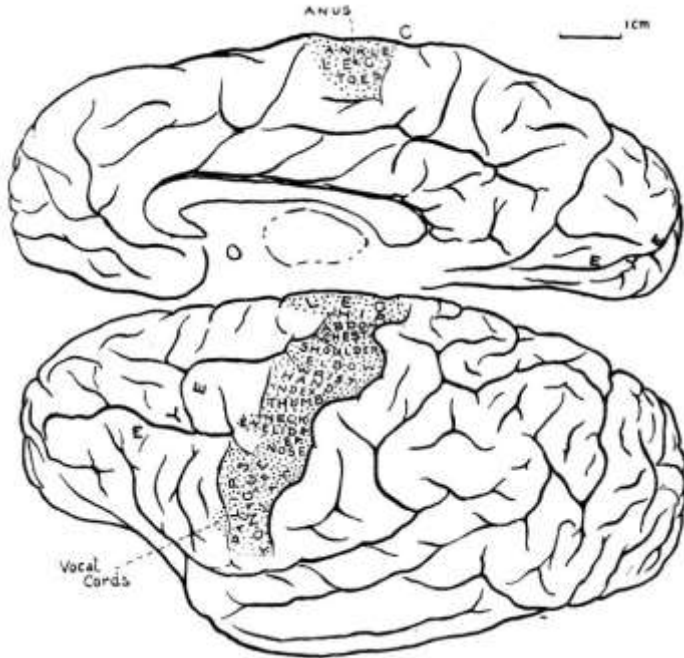
Sherrington için yerçekimine karşı kasların bir uyarım kaynağı olmaksızın bir süre boyunca ısrarlı bir kasılma durumunda neden ve nasıl kalabildiği başta bir muammaydı. İlk olarak iç kulaktaki labirentin tahrip edilmesine ve boyun kaslarının denerve edilmesine rağmen yerçekimine karşı hareketin devam ettiğini raporlamıştır. Belirli bir ekstremitede deriyi ve incelenen kas (örneğin kuadriseps) hariç diğer tüm kasları denerve etmiş, sinirler sağlam olduğu sürece bu kasta deserebrasyon sertliğinin devam ettiğini görmüştür. Kuadriseps kasını patelladaki insersiyosundan ayırıp kılmasına izin verildiğinde ise, deserebrasyona özgü sertlik ortadan kalkmıştır. Tendon tekrar çekilince ise bir refleks kasılma ortaya çıkmıştır. Böylece "gerilme refleksi" ilk defa tanımlanmıştır. Kasın normal anatomik bağlantıları tarafından uygulanan kas gerilmesi, böylece sürekli kasılmaya neden olmak için yeterli bir uyarıcı olduğunu kanıtlamıştır<sup>10</sup>.

Bu çalışmalarının ardından 1895'te Liverpool Üniversitesinde profesörlük almış, ilk kitabını da burada yayınlamıştır. 1913'te Oxford'a fizyoloji profesörü olarak davet edilmiş ve emekli olana kadar burada çalışmıştır<sup>3</sup>.

19. yy. bilimsel gelişmelerinin en önemlilerinden biri de primatlarda ve insan beyninde motor korteks haritalandırma çalışmalarıdır. Sherrington refleks çalışmalarını yaparken, canlılardaki bu davranışın doğada ne işe yaradığı ve bilinçaltında nasıl düzenlendiğini sorgulamış ve Foster'ın "Omurilik, büyük yönetici olan beynin hizmetkârıdır" sözlerinin etkisi ile beyne yönelmiştir. Brown Enstitüsü'nden ayrılmadan önce maymunların motor korteksini incelemeye başlamış, ancak gözlemleri birkaç yıl önce Sir Victor Horsley (d.1857-ö.1916) tarafından kaydedilenlerle uyuşmazlık içinde olduğundan, ilk başta bunları yalnızca ön formda yayınlamıştır. Sherrington, Goltz'un meşhur hayvan laboratuvarında Leyton'la birlikte de motor korteks çalışmaları yapmıştır. Burada gözlemledikleri motor tepkiler beklenenden daha karmaşık olmuştur: her hareket, amacına ulaşmak için, bir diğerleriyle birleşerek yararlı bir bütün oluşturmak üzere daha karmaşık bir eyleme yol açmıştır<sup>12</sup>. Böylece beyindeki farklı vücut parçalarının 'temsillerinin' boyutunu ve yerini tanımlamış, motor korteksin, çok sayıda küçük hareketi tutarlı hareket kompleksleri halinde birleştiren sentetik bir organ olduğunu ileri sürmüşlerdir<sup>13, 14</sup>. Sherrington'un motor alan haritası, motor odakların presentral konvolüsyonla sınırlandırıldığını ve yalnızca çok güçlü uyarılar kullanıldığında postsentral konvolüsyondan bazen epileptik yanıtlar bazen de akım öncesi tepkinin bir yansımasının elde edilebildiğini göstermiştir. Horsley'in yayınladığı haritalar daha dağınık olup Sherrington'a göre uyarıcı akımın yayılmasından kaynaklanmıştır. İkisinin de ortak bir gözlemi, yeri değişmekle birlikte, bazı maymunlarda presentral girusta herhangi bir yanıt alınmayan boşlukların olmasıdır<sup>14</sup>. Leyton ve Sherrington bunu, bahsi geçen maymunların yaşça veya ebatça küçük olmasına bağlamıştır. Ayrıca daha anteriorda yerleşik bir göz hareketi sahası olduğunu ancak benzer göz hareketlerinin oksipital kutuptan ve kalkarın bölgeden de elde edilebilir olduğunu not etmişlerdir. Aynı dönemde epilepsi cerrahisi amacıyla kortikal stimülasyon yapılan hastalarda, epilepsi odağına ve bireysel farklılıklara rağmen, birincil motor korteksteki temsil sırasının insanlar arasında "neredeyse değişmez" olduğunu vurgulayan çalışmalar, Sherrington ve Leyton'ı desteklemiştir<sup>12</sup>. Hayvan beyinlerindeki işlevsel benzerliklere bakıldığında ise insandaki yanıtın köpektense, maymun beyninde ortaya çıkan yanıtı daha çok benzediğini gözlemlemişlerdir<sup>3</sup>.

1925'te gerim refleksi ile meşgulken bir kez daha eski bir ilgi alanına, yani merkezi inhibisyonun doğasına dönmüş ve bu konudaki temel makalesini yayınlamıştır<sup>10</sup>.

Sherrington kasların motor nöron uyarımının paternini çözdükten, motor sinir köklerinin her bir kasa dağılımını tanımladıktan ve antagonistik kasların hareketlerini anladıktan sonra, nöromüsküler uyarımın nihai ortak yolunu belirlemek için ardışık dejenerasyon ve elektrik stimülasyonu yöntemlerini kullanmıştır. Bu sayede iki ya da daha fazla efferent motor sinir ucunun tek bir kas lifinde birleştiğini tespit edebilmiştir<sup>15</sup>. Şekil 2'deki çizimler Oxford Üniversitesi'nde çalıştığı dönemde (1913-1936) hazırlanmıştır<sup>15</sup>. Sherrington, bir kas lifi üzerinde birleşen iki efferent motor nöronun aynı anda uyarılmasından sonra kas kasılmasının arttığını gözlemiştir. Bu bulgulara dayanarak, birkaç motor nöronun belirli bir kası innerve ettiğini ve birkaç afferent lifin omurilikteki bağımsız bir motor nöron üzerinde birleştiğini vurgulamıştır. Birleştirilmiş anatomik ve fizyolojik gözlemleri, konverjansı çeşitli sinirler arasındaki işlevsel etkileşimlerle ilişkilendirmesini ve çoklu innervasyonların devrenin çeşitli bileşenlerinin bütünleşmiş bir yanıtı olarak nasıl bir motor yanıt ortaya çıkarabileceğini belirlemesini sağlamıştır. Sherrington, tek bir uyarının bir motor nöronu ateşlemek için yetersiz olmasına rağmen, iki veya daha fazla motor nöronun eşik altı ateşlemesinin motor nöron ateşlemesini toplayabileceğini ve kolaylaştırabileceğini göstererek sinaptik aktivitenin kolaylaştırılması kavramını oluşturmuştur. Titizlikle yaptığı diseksiyonlar sayesinde, hangi sinirlerin birbirleriyle etkileşime girdiğini gösterebilmiştir. *Konverjansın* etkileşimin temeli olduğunu söylemiştir: bir kası uyuracak olan motor lifle ne kadar fazla sinaps kurulursa, kasta kasılma o kadar güçlü olmaktadır.



**Şekil 2. Leyton ve Sherrington'ın goril korteksi çalışmalarından bir çizim<sup>13,14</sup>.**

Sherrington, duyu omurilik köklerini çıkararak ve motor sinirlerin sağlam kalmasına izin vererek, kas sinirlerindeki liflerin yalnızca %60'ının motor aksonlar olduğu, oysa liflerin %40'ının dorsal kök gangliyonundan kaynaklandığı ve kaslardan omuriliğe duyu taşıdığı sonucuna varmıştır; dolayısıyla kasların aynı zamanda duyu organları olduğunu göstermiştir<sup>14</sup>. Beyinciği ise "proprioseptif sistemin baş gangliyonu" olarak tanımlamıştır<sup>10</sup>. Sherrington ve A. Ruffini (d.1864–ö.1929) bu dönemde mektuplaşmış ve birbirlerine preparatlarını göndererek bilimsel fikir alışverişinde bulunmuşlardır. Kas içiğinin anatomi ve fizyolojisinin aydınlatılmasında bu iş birliği oldukça önemlidir<sup>15</sup>.

Bir kas sinirindeki duyu liflerinin dejenerasyonunu takiben kalan motor liflerin, kasın kendisindeki kas liflerinden sayıca çok daha az olduğu biliniyordu. Sherrington 1930'da öğrencisi J. C. Eccles (d.1903-ö.1997) ile birlikte bir ventral boynuz hücresi ve onun dallanan aksonunun yaklaşık 10 gram kas lifi uyurma kapasitesine sahip olduğunu keşfetmiştir<sup>10</sup>. Böylece ikisi, ilk defa "motor birimin" tanımını yapmıştır.

Tüm sinapsların uyarıcı olmadığını, baskılayıcı sinapsların da en az uyarıcı sinapslar kadar önemli olduğunu vurgulamıştır<sup>3</sup>. *Inhibisyon* (baskılanma) kavramı Weber kardeşlerin n. *vagusum* uyarılması ile kalbin durdurulabildiğini söylediği 1845 tarihinden beri bilinse de önceleri gevşeme ile eşdeğer olarak düşünülmüştür. 1863'te I. Seçenov (d.1829-ö.1905), birikme (*sumasyon*) ve merkezi baskılamayı (*santral inhibisyon*) tanımlamıştır<sup>16</sup>. 1888'de kerevitlerin pençe kasında baskılayıcı bir sinir keşfeden I. Biederman'la (d.1939-ö.) birlikte Sherrington omurgasızlarda çevresel baskılanma (*periferik inhibisyon*) olmadığını, yalnızca merkezi baskılama olduğunu göstermiştir. *Nötralizasyon* terimini kullanmış (1925), bunun kimyasal veya elektriksel olabileceğini ve tıpkı bir cebirsel toplamaya benzediğini belirtmiştir<sup>3</sup>.

## Sinapsın keşfi

Sherrington refleksi, çevresel bir uyarının bir reseptör organda aktivite başlatması ve ardından bir iletkin aracılığıyla efektör organda bir reaksiyon yaratması ile ortaya çıkan bir davranış olarak tanımlamıştır. Bu yapılar zinciri (reseptör, iletkin ve efektör) bir refleks yayını oluşturmaktadır. Sherrington'un refleks çalışmalarında gözlenen iletim gecikmesi onun sinaps üzerine kafa yormasına yol açmıştır. Helmholtz, sinir iletim hızını ölçerek sinir ve kas kasılması arasındaki gecikmeyi tespit etmiş, bu bir "kayıp zaman" olarak adlandırılmıştır. Eccles, sinaptik gecikmeyi 0,5-1,3 ms olarak hesapladığında sinapsın elektriksel iletme izin veren bir zardan oluştuğunu düşünse de 1921'de Langley sinaptik iletimin kimyasal olabileceğini bulmuştur<sup>3</sup>.

Charles Sherrington, C. Golgi'nin (d.1843-ö.1926) diffüz sinir modeli ve S. R. Cajal'ın (d.1852-ö.1934) beynin bireysel sinir hücreleri modellerini inceleyerek, bu gecikmenin Cajal'ın modeline daha uygun olduğunu savunmuştur. Sinir hücreleri arasında bağlantıların var olduğunu, bu bağlantı kavşaklarında inhibitör ve eksitator bilgiyi entegre eden aktif bileşenler olduğunu ileri sürmüştür: "Histolojik preparatlarda gözlemlenebilen ve iki sinir arasında yer alan yapı tam olarak nedir? Bu yapı sıvı mı, yoksa mikroskopta görülmeyen bir zar yapısında mıdır? Peki, bu aralığın önemi nedir?"<sup>7</sup>.

Sinaptik iletimin ayrıntılandırılmasında birçok bilim insanının emeği vardır fakat bu kavşak için *sinaps* terimini kullanan ilk kişi Sherrington olmuştur. Bu terim ilk kez, Foster tarafından yazılan bir fizyoloji ders kitabında, Sherrington'un yazarı olduğu 3. bölümde kullanılmıştır<sup>17</sup>. İsmi verilmiş hikâyesini arkadaşı J. Fulton (d.1899-ö.1960) ile olan mektuplarından öğreniyoruz. 1938'de, sinapsın adlandırılmasından yaklaşık 40 yıl sonra, Sherrington Fulton'a şöyle yazar: "*Sinaps teriminin tanımlanışını sormuştun, anlatayım. M. Foster 'Textbook of Physiology'nin yeni baskısına yazmamı söyledi. Yazmaya başladım, fakat iki sinir hücrelerinin birleşme yerine söylenecek bir isim ihtiyacı hissettğimden fazla ilerleyemedim. Çünkü bu birleşme yeri artık fizyolojiye giriyor ve işlevsel önem taşıyor. Ona (Foster'a) SYNDESM ismini önerdim. (Foster), arkadaşı Verrall'e danıştı. Verrall de yunanca 'kenetlenmek' anlamına gelen SYNAPSE kelimesini önerdi...*"<sup>18</sup>.

## Sherrington'ın adıyla anılan nörofizyoloji kuralları

**Sherrington'ın ilk kuralı:** Omuriliğe gelen her arka kök bir cilt bölgesinden gelir (dermatomların ilk defa tanımlanması). Bir arka kökün üstünden ve altından üçer kök keserek duysuz alanın sınırlarını belirlemiş, böylece ortada kalan köke ait dermatom alanını saptamıştır. Sherrington'a göre dermatomlar embriyolojik olarak düzenli parçalar halinde sıralanmıştır, ancak gelişimin ilerlemesiyle yalnız gövdede bu düzen korunmuştur<sup>19</sup>.

**Sherrington'ın ikinci kuralı:** Günümüzde resiprokal innervasyon olarak bilinen, *agonist* bir kas kasılınca *antagonist* kasın baskılanması (gevşemesi) durumudur. Bir eklemün dirençle karşılaşmadan hareket edebilmesi için gereklidir<sup>20</sup>.

**Daima İleri Yasası:** Bir sinir herhangi bir noktadan uyarılırsa bu uyarı iki yönde de yayılır. Halbuki bir sinirden diğerine iletim her zaman tek yönlüdür ve bir önceki sinir *aksonundan* bir sonraki sinirin *dendritine* doğrudur. Bu durum sinaptik iletiminin tek yönde olma özelliğinden kaynaklanır<sup>19</sup>.

**Liddell-Sherrington Refleksi:** 1924-25 yıllarındaki izole diz ekstansörlerinin gerilmesine karşılık oluşan yanıtların kaydedildiği çalışmalara dayanır. Bu çalışmalar, günümüzde *miyotatik refleks* olarak bilinen yanıtı da içerir: boyu uzatacak şekilde aniden gerginleştirilen kas, kasılır. Aynı zamanda bu çalışmaların sonuçları ile Sherrington, canlıların yürürken bir kasının kasılıp antagonist kaslarının buna uyumlu bir şekilde gevşemesinin nasıl mümkün olduğu sorusuna yanıt bulmuştur<sup>3</sup>.

**Schiff-Sherrington Refleksi:** Maymun ve kedilerin bel bölgesinde omuriliğin ventrolateral gri maddesindeki bir grup büyük sinir hücrelerini 'dışta kalan sinir hücreleri' olarak tanımlamış, daha sonra, Oxford Üniversitesi'ndeki son yayınlarından birinde, bu nöronları "spinal sınır hücreleri" olarak adlandırmıştır. Sherrington bu hücrelerle ilgilenmiştir çünkü servikal genişlemede ekstansör kas  $\alpha$ -motor nöronlarının bu hücreler aracılığı ile sürekli tonik inhibisyona maruz kaldıklarından şüphelenmiştir. Ancak çok daha sonra bu hücreler spinoserebellar sistem nöronları olarak tanımlanmıştır<sup>15</sup>. Servikal genişlemenin kaudalinde ve sınır hücre nöronlarının kranialinde meydana gelen akut spinal yaralanmalar, nöronların tonik inhibisyondan ani olarak yoksun kalmalarına ve uyarılmalarına neden olur. Bu uyarılma solunumda rolü olan interkostal kasların da felç olmasıyla paradoksal solunumun eşlik ettiği, üst ekstremitede gözlenen ekstansör hipertonsite ile sonuçlanır. Schiff, bu sendromu Sherrington'dan önce amfibi omuriliğinde tanımladığı için, genellikle "Schiff-Sherrington fenomeni" olarak adlandırılır<sup>3</sup>.

**Vulpian-Heidenhain-Sherrington fenomeni:** Omurilik yaralanması veya merkezi sinir sistemindeki bir patolojiden dolayı görülen reflekslerde artış Vulpian fenomeni, kas tonusunda artış Heidenhain fenomeni ve kasılmalarda artış Sherrington fenomeni şeklinde tanımlanır. Kasların normalden daha güçlü ve kontrolsüz bir şekilde kasılması veya siniri kesilmiş kasa kan yoluyla kolinerjik uyarım olursa kasta yavaş bir kasılma gözlemlenmesi söz konusudur<sup>21</sup>.

## Sherrington'ın yazdığı kitaplar

En çok beğeni toplayan ilk kitabı, orijinal adıyla "*The Integrative Action of the Nervous System*", 1906 yılında yayınlanmış ve ders kitabı olarak kullanılmıştır<sup>22</sup>. Sinir sisteminin basit refleksleri koordine ederek karmaşık davranışlar ve bunların psikik eklentilerini yaratmasına ilişkin kapsamlı teorisinin ana hatlarını çizmiştir. Çizgili kas kasılmasını incelemek, kasa indirekt veya direkt yoldan elektrik akımı vermekten geçtiği için D. Ferrier'in (d. 1843-ö. 1928) 1881'de bulduğu *faradik (indükleyici) akım ve galvanik (tekrarlayıcı) akım* verme yöntemlerine Sherrington her zaman minnet duymuş, yazdığı ilk kitabı, Ferrier'e adanmıştır<sup>22</sup>.

İkinci kitabı olan "*Mammalian Physiology: on Course of Practical Exercises*" 1919 yılında savaş sonrası Oxford'a döndüğünde öğrencilerin uygulama derslerinde kullanması için yazdığı ders kitabıdır.

1925 yılında, çocukluğundan beri meraklı olduğu edebiyat alanında da bir eser vermiştir. "*The Assaying of Brabantius and other Verse*" bir şiir kitabıdır ve bir hizmetçi ailesinde doğup aslını inkâr eden Brabantius adındaki bencil bir genci anlatarak günahkâr temasını işler<sup>23</sup>. "*The Brain and Its Mechanism*" 1933'te yayınlanmış bir nörofizyoloji kitabıdır<sup>3</sup>.

Emekliliği için Ipswich'e döndükten sonra da çalışmalarını ve kitap yazmayı bırakmayan Sherrington, 1936'da "*The Endeavour of Jean Fernel*" adlı kitabı yayınlamıştır<sup>23</sup>. Fransız doktor Jean Fernel (d. 1495-ö. 1558), fizyoloji terimini ilk kez kullanan ve ilk fizyoloji kitabını yazmış olan kişidir. Onu anlamak Sherrington için oldukça önemli olmuştur. Fernel'den yola çıkarak 1940 yılında yayınladığı son kitabı ise "*Man on His Nature*"dır<sup>25</sup>. Bu kitapta insan doğasını gelişimsel bir *oluş* süreci olarak tanımlamış ve bilim insanlarının 'neden'ini açıklamak veyahut neyin iyi ya da kötü olduğuna dair yargıda bulunmak yerine 'nasıl'ını tanımlama işinde olduğunu savunmuştur.

Sherrington, yirminci yüzyıldaki meslektaşlarıyla birlikte, "yaşamsal ruhlara" atıfta bulunan Kartezyen dilin nörofizyoloji çalışmalarından çıkarılmasına yardımcı olmuş, bunun yerine indirgemeci materyalist bir sinir sistemi modeline ve "hayvan davranışının evrensel amacının" "çevreye daha fazla hakim olmak" olduğu varsayımına dayanan aktivite, adaptasyon, düzenleme, kontrol, koordinasyon ve organizasyon dilini kullanmıştır<sup>7</sup>. Sinir hücresinin reflekse entegrasyonu; hareketleri elde etmek için reflekslerin entegrasyonu; organizmaya bir ruh veren zihinsel düzeyde entegrasyon; ve ruh ve bedeninin birlikte çalışarak "bireysellik" elde ettiği "son ve nihai entegrasyon" olarak düşünülebilecek bir hiyerarşik organizasyon şeması çizmiştir<sup>26</sup>. Sherrington entegrasyonlar hiyerarşisini evrimin bir ürünü olarak gördüğünden, beden gibi zihnin de bir faydası olması gerektiğini düşünmüştür. Sherrington'ın düalizmi pragmatisttir, enerji ve zihni iki ayrı kategorinin fenomenleri olarak kabul eder. Psikolojik ve fizyolojik bilgiyi bir araya getiren şeyi gelecekteki bilim insanlarının anlayacağını umar<sup>26</sup>. Sherrington'ın biyografisini kaleme alan öğrencisi R. Granit (d. 1900-ö. 1991), "Onunki bir 'doğal din'dir ve onun bakış açısını tanımlamak için bir isim gerekirse, bu 'Evrimsel



Panteizm'dir" diye yazmaktadır<sup>3</sup>. Sherrington sinir sisteminin anlaşılmasına yaptığı bilimsel katkılarla materyalist düşünceyi güçlendirmesine rağmen tutarlı bir materyalizm geliştiremediği görülmektedir.

## Sherrington'ın aldığı ödüller

Toplamda 22 üniversiteden fahri doktorası ve birçok ödülü olan Sherrington, 1932'de Tıp/Fizyoloji alanında Nobel ödülünün de sahibi olmuştur<sup>8</sup>. Bronz ödül üzerindeki yazıda Portekizce "Sinir hücrelerinin işlevini keşfi için" yazmaktadır. Ödülü, tek bir duysal liften gelen aksiyon potansiyelleri ile *bulbus olfactorius*'daki elektriksel salınımları kaydeden ve beyin alanlarının duyu-motor olarak ayrıldığını gözlemleyen Edgar Adrian (1889-1977) ile paylaşmıştır<sup>27</sup>. Bunlar dışında Sherrington'a 1905 yılında aldığı Kraliyet nişanıyla Sör (*Sir*) ünvanı verilmiştir.

## Sosyal hayatta Sherrington

Brown Enstitüsü'nde olduğu yıllarda Ethel Mary Wright (d. 1857-ö. 1956) ile 1891 yılında evlenmiş, bundan 6 sene sonra Carr E. R. Sherrington adında bir oğlu olmuştur. Uluslararası fizyoloji kongrelerinde 15 yıl sekreterlik yapan Sherrington'a eşi yardım etmiştir. Eşiyle çıktığı kongre ve tatil gezilerinden büyük zevk almış, gittiği yerlerde kitapçılara dolaşarak ilk basım kitap koleksiyonu yapmıştır<sup>3</sup>. Fransız halkına hayranlık duymuş ve Fransızca romanları severek okumuştur. Eşinin de günlük hayatta anlaşacak kadar Fransızcası olduğundan sık sık Paris gezilerine çıkmışlardır. Bu gezilerinde, Jean Fernel üzerine araştırmalar yapmıştır.

Oğlunun sonradan anılarında bahsettiğine göre en mutlu yılları savaşın bitip barışın hâkim olduğu Liverpool yılları olmuştur<sup>3</sup>. Liverpool'da çalışmaya ilk başladığında laboratuvar olanakları oldukça kötü olsa da sonradan bulunan bağışçılar sayesinde 1898'de biri fizyoloji diğeri patoloji olmak üzere iki büyük laboratuvar kurulmuştur. Binaının üzerinde bulunan ve biri fizyolojiyi diğeri patolojiyi simgeleyen iki tutkulu kadın figürü fikri ise Sherrington ve patolog arkadaşı Robert Boyce'a (d. 1927-ö. 2021) aittir (Şekil 3)<sup>3</sup>.



Şekil 3. Liverpool Thompson-Yates Laboratuvarının duvarında bulunan figür<sup>3</sup>.

Laboratuvar yenilendikten sonra aralarında R. Magnus (d. 1873-ö. 1927), Hering (1800-1880), A. Fröhlich (d. 1871-ö. 1953) ve R. Koch'un (d. 1843- ö. 1910) da bulunduğu birçok misafiri olmuştur.

1913-1935 yıllarını Oxford Üniversitesi'nde geçirmiş, 1936'da buradan emekli olarak Ipswich'e taşınmıştır. İlk basım kitaplarını Ipswich müzesine bağışlamış ve burada müze yöneticiliği yapmıştır. Şiir, tarih, felsefe ile ilgilenmeye devam etmiştir. Yaşamının son bir yılında romatoid artrit, işitme kaybı ve glokomu nedeniyle bir hemşire tarafından bakılmıştır. 4 Mart 1952'de, 94 yaşındayken kalp yetmezliğine yenik düşmüştür<sup>3</sup>.

Refleksten konverjansa; konverjanstan sinapsın ve en sonunda korteksin anlaşılmasının önemine varan bu 40 yıllık araştırmacılık serüveninde sürekli insan davranışlarının doğadaki sebebini sorgulayan Sherrington, bilime yaptığı katkılarla birçok köşe taşının yerine oturmasını sağlayarak günümüz sinirbilim araştırmalarına yol gösterici kaynaklar sunmuştur.



## Kaynaklar

1. Drouin, E., Hammond, E.J., Hautecoeur, P., Charles Sherrington's apparatus. *Lancet Neurol.* 2022; 21:508. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(22\)00181-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00181-8) (3).
2. Nalçacı, E., Bilim Tarihinin Neresindeyiz? In *Tarihselci Yöntem ve Bilim Tarihi*. 1. Baskı. Editör: E.Nalçacı. İstanbul: Yazılama Yayınevi. 2017.
3. Granit R. Charles Scott Sherrington A Biography of the Neurophysiologist. Doubleday&Company Inc. New York. 1967.
4. Bennett M.R. ve Hacker P.M.S., *Philosophical Foundations of Neuroscience*. Blackwell Publishing Ltd., Oxford. 2003.
5. Yeliseva N.V. *Yakın Çağlar Tarihi*. Çev. Ö. İnce. 2. Baskı. İstanbul: Yordam Kitabevi. 2010;200-7.
6. Artuvan Korkmaz, H., Nalçacı, E., 2017. Nörofizyolojide bir dönüm noktası İngiltere'de gerçekleşiyor: Charles Scott Sherrington (1857-1952), *Tarihselci Yöntem ve Bilim Tarihi*. 3. Baskı Editör: Nalçacı, E. İstanbul: Yazılama Yayınevi. 2023;127-150.
7. Nigro, C., *The Brain Electric: A History of Neuroscientific Ideas About How We Changed*. (Doktora Tezi). San Francisco: University Of California, 2020.
8. Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1922-1941. Elsevier Publishing Company, Amsterdam, 1965. Erişim Tarihi: 16.01.2024  
Nereden edinilebilir: [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/1932/sherrington-bio.html](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1932/sherrington-bio.html).
9. Sherrington, C.S., Decerebrate Rigidity and Reflex Coordination of Movements. *J Physiol.* 1898;12:319-32.
10. Fulton, J.F., Sherrington's Impact on Neurophysiology. *Br. Med. J.* 1947;807-10.
11. Kandel, E. R. *Principles of neural science*. McGraw-Hill. 2000.
12. Ward, Z.B., Muscles or Movements? Representation in the Nascent Brain Sciences, *Journal of the History of Biology*. Springer Netherlands. 2023. <https://doi.org/10.1007/s10739-023-09703-1>.
13. Ward, L.M., Synchronous neural oscillations and cognitive processes. *Trends Cogn. Sci.* 2003;7:553-59. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2003.10.012>.
14. Leyton, A.S.F., Sherrington, C.S., Observations on the excitable cortex of the chimpanzee, orang-utan, and gorilla. *Q. J. Exp. Physiol.* 1917;11:135-222. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.1917.sp000240>.
15. Molnár, Z., Brown, R.E., Insights into the life and work of Sir Charles Sherrington. *Nat. Rev. Neurosci.* 2010;11:429-36. <https://doi.org/10.1038/nrn2835>.
16. Nalçacı E. Aydınlanma mücadelesinde önemli bir adım: I. M. Seçenov'un Beynin Refleksleri kitabı. *Bilim ve Gelecek*. 2014;122:72-75.
17. Foster, M. ve Sherrington, C. S. *A Textbook of Physiology*. Macmillan and Co. New York. 1897.
18. Maxwell Cowan W., Südhof T. C. ve Stevens C. F. *Synapses*, The Johns Hopkins University Press, Baltimore, London. 2003.
19. Akçay M. *Sinir Sistemi Fizyolojisi*. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları. 5. Basım. 1979:77. Ankara.
20. Sherrington, C. S. Further experimental note on the correlation of antagonistic muscles. *Proceedings of the Royal Society of London*. 1893;53:407-20.
21. Hinsey, J. C., ve Cutting, C. C. The Sherrington Phenomenon. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, 1933. 105(3), 535-546. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1933.105.3.535>.
22. Burke R.E. Sir Charles Sherrington's the integrative action of the nervous system: a centenary appreciation. *Brain*. 2007;130:887-94.
23. Fuller J. The Poetry of Sir Charles Sherrington. *Brain*. 2007;130:1981-83.
24. Sherrington, C. S. *The Endeavour of Jean Fernel with a List of the Editions of His Writings*. Canberra: U.P. 1946.
25. Sherrington, C. S. *Man on His Nature*. The Gifford Lectures. London: Cambridge University Press. 1940.
26. Smith, R. Representations of mind: C. S. Sherrington and scientific opinion, c. 1930-1950. *Science in Context*. 2001;14:511-539. <https://doi.org/10.1017/S0269889701000230>.
27. McConnell, G.C., Leung, L.S., Editorial: 90th anniversary of the Sherrington and Adrian Nobel Prize: brain rhythms and oscillations in neural activity modulation, brain function and dysfunction. *Front. Cell. Neurosci.* 17. 2023. <https://doi.org/10.3389/fncel.2023.1332956>.

### Correspondence Address / Yazışma Adresi

Hazal Artuvan Korkmaz  
Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
Fizyoloji Anabilim Dalı  
Ankara, Türkiye  
e-mail: hzlartuvan@gmail.com

Geliş tarihi/ Received: 22.07.2024

Kabul tarihi/Accepted: 05.09.2024

Çalışmanın küçük bir bölümü "Tarihselci yöntem ve bilim tarihi" kitabında yer almıştır (Nalçacı, E. 2023,3. Baskı, Yazılama yayınevi, Türkiye)

Johannes Müller (1801-1858): Mülleryen kanala ismini veren ve bunun genital organlara dönüştüğünü bulan Alman bilim insanı. Deneysel fizyoloji ve karşılaştırmalı anatomi çalışmaları, kurbağada duyu ve refleks çalışmaları yapmıştır. Orijinali "Handbuch der Physiologie des Menschen" olan kitabındaki deneysel fizyoloji ve karşılaştırmalı anatomi bilgileri çağdaşlarının yüksek ilgisini çekmiş ve birçok dile çevirisi yapılarak basılmıştır.