

T.C
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ARNOLD-CHIARI SENDROMLU HASTALARDA SELLA HACMİ VE
POSTERİYOR FOSSA MORFOMETRİK ÖLÇÜMLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Gültekin BAŞ
Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2019

T.C
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ARNOLD CHIARI SENDROMLU HASTALARDA SELLA HACMİ VE
POSTERİYOR FOSSA MORFOMETRİK ÖLÇÜMLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Gültekin BAŞ
Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ali ARSLANTAŞ

ESKİŞEHİR
2019

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T. C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Gültekin BAŞ'A ait 'Arnold Chiari sendromlu hastalarda sella hacmi ve posteriyor fossa morfometrik ölçümlerinin değerlendirilmesi' adlı çalışma jürimiz tarafından Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: .../.../.....

Jüri Başkanı Prof.Dr. Ali ARSLANTAŞ
Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı

Üye Prof. Dr. Prof.Dr.Tevfik Erhan COŞAN
Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı

Üye Prof.Dr. Sait NADERİ
Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun 06.12.2018 Tarih ve 45425468/46 Sayılı Kararı ile onaylanmıştır.

Prof.Dr. Ali ARSLANTAŞ
Dekan

TEŞEKKÜR

Tıp eğitimimi aldığım Atatürk Üniversitesinden sonra geldiğim Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalında ihtisasımı tamamlamanın verdiği gururla; tez danışmanım Prof. Dr. Ali ARSLANTAŞ'a tezimin ve uzmanlık eğitimimin her aşamasında desteği ve emeği için teşekkür ederim. Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı'nda görevli değerli hocalarım, Prof.Dr.Metin Ant ATASOY'a, Prof.Dr.Erhan COŞAN'a, Prof. Dr. Ramazan DURMAZ'a, Prof. Dr. Murat Vural'a, teşekkür ederim. Klinik pratiğimde, hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen değerli ağabeylerim, hocalarım, Doç.Dr. Zühtü ÖZBEK ve Dr.Öğr.Üy. Emre ÖZKARA'ya sonsuz teşekkür ederim. Tezimin oluşmasında değerli katkılarından dolayı Prof.Dr. Sait NADERİ hocama sonsuz teşekkürlerimi bir borç bilirim.

ÖZET

Baş G,Arnold-Chiari sendromlu hastalarda sella hacmi ve posteriyor fossa morfometrik ölçümlerinin değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Bitirme tezi, Eskişehir,2019.Chiari malformasyonları, arka fossa yapılarının foramen magnumdan üstservikal kanala doğru değişen derecelerde yer değiştirmesi ile birlikte olan konjenitalbir anomalidir. Chiari 1 malformasyonunun ve eşlik eden anomalilerin fizyopatolojisi ciddi bir tartışma konusu olmuştur. Kompleks hastalık sürecinin doğalseyri henüz belirlenememiştir.Biz bu çalışmada, cerrahi tedavi yapılan Chiari malformasyonu tip 1 hastalarında KVB'deki morfometrik ölçümlerin ve hastalığın olası genetik temelleri arasındaki ilişkileri retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık.CM1'li hastaların sella hacmi ve PF morfometrik ölçümlerini normal popülasyonla kıyasladık.Çalışmamızda sella hacminn CM1li hastalarda normal popülasyona göre daha dar olduğunu bu durumun hormonal etkilenmeye bağlı basio-oksipital sinkondrozal eklemlerdeki büyüme reseptörlerinin hormonal etkilenmeye uğradığını düşündük.Buna bağlı olarak gelişim farklılıklarından ötürü sert damağa göre FM planının CM1'li hastalarda daha geniş açılı olduğu izlenmektedir.CM1'li hastalarda hormonal denge ve basio-oksipital sinkondrozlardaki büyüme reseptörleriyle ilgili ileri çalışmalar gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Chiari, morfometrik ölçüm, kraniyovertebral bileşke

ABSTRACT

Bas G, Evaluation of sella volume and posterior fossa morphometric measurements in patients with Arnold-Chiari syndrome.Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Medical Speciality Thesis in Department of Neurosurgery,Eskişehir,2019

Chiari malformations are a congenital anomaly associated with the displacement of the posterior fossa structures from the foramen magnum to the upper cervical canal.The pathophysiology of Chiari 1 malformation and concomitant anomalies has been a serious controversy. The natural course of the complex disease process has not yet been determined. In this study, we aimed to retrospectively evaluate the relationship between morphometric measurements and possible genetic basis of CVJ in Chiari malformation type 1 patients undergoing surgical treatment.We compared the sella volume and PF morphometric measurements of CM1 patients with normal population. In our study, we thought that the volume of sella was narrower in CM1 patients compared to the normal population. According to the results, further studies are needed on hormonal balance and growth receptors in basico-occipital synchrosis in patients with CM1.

Key Words: Chiari, morphometric measurements, cranio-vertebral junction

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
Sayfa.....	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	vii
TABLolar	ix
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Tarihçe.....	2
2.2. Posteriyor Fossa Embriyogenezi Ve CM Fizyopatogenezi.....	3
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	12
3.6. İstatistiksel Analiz	16
4.BULGULAR	16
5. TARTIŞMA.....	124
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	21
KAYNAKLAR.....	22

SİMGELER ve KISALTMALAR

yy: yüzyıl

CM: Chiari Malformasyonu

IKB: Intrakranial basınç

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

DM: Diyabetes Mellitus

CM1:Chiari Malformasyonu Tip 1

CM2:Chiari Malformasyonu Tip 2

CM3:Chiari Malformasyonu Tip 3

CM4:Chiari Malformasyonu Tip 4

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

KK: korpus kallozum

BT: bilgisayarlı tomografi

Mm: milimetre

C1-2: servikal 1. vertebra- servikal 2. Vertebra

PF: posteriyor fossa

A-P:Antero-posteriyor

TABLolar

	Sayfa
Tablo 1: Kraniyovertebral bileşkenin gelişimi ve embriyogenezi.....	6
Tablo 2: CM1 nedeniyle opere edilen(grup 1, n=46) ve erişkin sağlıklı bireyler (grup 2, n=48) olmak üzere toplam 94 bireyin morfometrik ölçümlerinin istatistiksel analizi.....	18
Tablo 3:CM1 nedeniyle opere edilen(grup 1) ve erişkin sağlıklı bireyler(grup 2) toplam 94 bireyin sella hacmi ve foramen magnum planının Mann Whitney-U testindeki istatistiksel analizi.....	19

1. GİRİŞ

Arnold-Chiari malformasyonları arka fossa yapılarının foramen magnum'dan aşağıya doğru değişen derecelerde herniasyonu olarak tanımlanan konjenital bir malformasyondur. Tanımlandığı zamandan bu güne kadar üzerinde durulan, her geçen gün yeni bilgilerin eklendiği bir hastalık olmuştur. Gerek görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi, gerekse genetik olarak çalışmaların son yıllarda artmış olmasının verdiği etkiye paralel olarak CM için farklı tipler tanımlanmış ve bu sınıflamalar hakkında farklı teoriler ortaya çıkmıştır.

Güncel bilgiler dahilinde, amacımız, CM1'li hastaların kafa tabanının morfometrik incelemelerini yaparak literatüre ışık tutmak olacaktır. Literatüre baktığımızda son yıllarda çıkan yayınlarda, serebellar tonsillerin pozisyonunun özellikle CM1'li hastalarda semptomların gelişmesinde zayıf etkiye sahip olduğunu belirten yayınlar mevcuttur. Düşük tonsil pozisyonu, CM1 semptomlarının gelişimini kesinlikle etkilese de, izole bir değişken olarak tonsil pozisyonu, bu semptomların varlığının ve / veya ciddiyetinin zayıf bir göstergesidir. Kranial ve servikal görüntüleme çalışmalarının sayısı on yıllardır artmakta olduğundan, tonsil pozisyonu düşük olan kişilerin tesadüfen ortaya çıkması daha yaygın hale gelmiştir. Burada üzerinde durulması gereken konunun sadece tonsil pozisyonu olmadığı, beraberinde gelişen baziller invajinasyon, oksipitoatlantal ve ya atlantoaksiyel bir instabilitenin varlığı, klivus ile foramen magnum ve dens ilişkisi, foramen magnumun pozisyonu gibi parametreler tonsillerin herniasyonunda ve/ve ya hastaların kliniğinde neden sonuç ilişkisi kurmamıza yarayacak veriler oluşturmamıza neden olmuştur. Semptomatik CM1' in ve normal bireylerin karşılaştırılmasında kullanılan morfometrik parametreler, bir dizi 2D morfometrik ölçümün yanı sıra sella hacminin 3D volumetrik analizlerini içermektedir. CM1'li hastalarda konjenital bir temelin varlığı ya da edinilmiş CM'lu hastaların hangi olaya sekonder tonsilleri herniye etmesine bağlı semptomları oluşturduğunun ortaya çıkarılması ve tedaviye yönelik atılacak adımların aydınlatılması açısından önem arz etmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Arnold-Chiari malformasyonları, posteriyor fossa yapılarının foramen magnumdan üst servikal kanala doğru değişen derecelerde yer değiştirmesi ile birlikte olan, kranioservikal bileşkenin ve artbeynin (hindbrain) konjenital bir anomalisi olarak tanımlanan ve serebrospinal aksisin diğer anomalileri ile ilişkisi bulunan bir hastalıktır. (1,2).

1891 yılında Avusturyalı patolog Hans von Chiari, Chiari malformasyonu üzerine yaptığı ilk çalışma 1891'de Deutsche Medizinische Wochenschriftte yayınlandı ve "Serebellumdaki serebral hidrosefali kaynaklı değişiklikler ile ilgili" başlıklı makaleyi yayınladı(3). Başlığın önerdiği gibi, yayının amacı serebellum bölgesinde serebral hidrosefali tarafından oluşturulan ardışık değişiklikleri tanımlamaktı. Hans von Chiari'nin tarif ettiği vaka, tifo nedeniyle ölen 17 yaşında genç bir kadındı. Hidrosefali şikayeti vardı, ancak serebellum veya medullaya referans edilebilecek hiçbir semptomu yoktu. Bu muhtemelen tarif edilecek ilk Chiari 1 malformasyon durumuydu. Beş yıl sonra, yeni bir çalışmada(4), Hans von Chiari, Tip 1 değişiklikleri olan 14 vaka tanımladı. Hidrosefali derecesi kraniospinal değişikliklerin şiddeti ile ilişkili değildi. Bu durumda ek bir mekanizmanın rol oynadığını, yetersiz kemik büyümesinin ve kafatası kemiklerinin yetersiz genişlemesinin IKB'nin artmasına neden olduğunu söyledi. Chiari'nin tarif ettiği tip 2 anomalisinde, inferior vermis, pons ve medulla oblongata'nın ve dördüncü ventrikülün spinal kanala uzamasının bir kısmı yer değiştirdiğini söyledi. 1883'te Cleland, Chiari'nin tip II vakalarına benzer şekilde spina bifida ve hidrosefali olan bir bebek vakasını bildirdi(5). 1894'te Arnold, serebellumun arka kısmının uzadığı, dördüncü ventrikülü kaplayan ve servikal kanala uzanan, spina bifidalı bir bebeği tanımladı(6). Bununla birlikte, bu yazarların gözlemleri, Chiari'nin malformasyon üzerine yaptığı kapsamlı çalışma ile karşılaştırıldığında tesadüfi olmuştur. Bununla birlikte, 1907'de Arnold'un Heidelberg'deki laboratuvarından yazan Schwalbe ve Gredig, dört myelomeningosel vakasını tarif etti ve Arnold'un tip II malformasyonuna Arnold-Chiari malformasyonu kelimesini ekledi(7). Beyinsel malformasyona Arnold'un deformasyonu ve medülar deformiteyi Chiari'nin deformitesi olarak atıfta bulundular. Yirmi beş yıl sonra, 1932'de, C.J. Van Houweninge Graftdijk, bu deformitenin cerrahi olarak düzeltilmesinde ilk denemesini "Tıpta Hidrosefali" başlıklı tezi doktora tezi olarak bildirdi(8). Occipital kemiği posteriyordan

dekomprese ederek ve dura insizyonu yaparak, BOS akışının deformite düzeyinde tıkanmasını hafifletmeyi amaçladı. Bununla birlikte, hastaları ameliyatta ya da ameliyat sonrası komplikasyonların etkilerinden öldü(9). Russell ve Donald, Chiari II malformasyonu olan 10 bebeği tarif ettiler ve Schwalbe ve Gredig tarafından oluşturulan Arnold-Chiari malformasyonu terimini kullandılar. 1938 yılına kadar, Mc-Connell ve Parker beş vaka bildirdi(10). Bu vakaların hepsinin hidrosefali ve nörolojik semptomları vardı. Herniye serebellar dokuyu tanımlamak için “tonsil” terimini kullandılar. Aynı yıl, Aring 20 yaşında bir erkek hastasında yetişkin Chiari bozukluğu olan ancak hidrosefali olmadığını bildirdi(11). Bu, hidrosefali de olmayan bir hastada bildirilen ilk yetişkin Chiari malformasyonu olgusuydu. Bu hastaya serebellar explorasyonu yapıldı ve hasta onsekiz saat sonra öldü. Sonraki yıllarda List iki vaka tarifledi: bir olguda (Olgu 5), ameliyat öncesi anormal foramen magnum ve ventrikülografide gözlenen foramen magnumdaki tıkanmaya bağlı olarak Arnold-Chiari malformasyonunun varlığından şüphelenildi; bununla birlikte, Olgu 6'daki hastada, nörolojik tablo, miyelografide gösterilen tıkanmaya dayanarak “kemik basısı yerine Arnold Chiari deformitesinden kaynaklanıyor” şeklinde yorumlandı. Bu vaka, Chiari malformasyonunun miyelografik tanısının ilk raporuydu(12). İzlenen yıllarda, çoğunlukla vaka raporları ve bazı küçük seriler yazıldı; ancak 1970'lerde yetişkin Chiari malformasyonu terimi popülerlik kazanmış ve büyük seriler yayınlanmıştı. Bu eğilim takip eden yirmi yılda önemli ölçüde arttı(13,14,15,16,17,18,19,20,21,22) . 20.yy sonlarına doğru tomografinin yerini MR'ın alması CM hakkında bilgilerimizi güncelledi. Bunlara sonradan tedavi farklılığı göz önüne alınarak Chiari malformasyonu Tip 0 (Chiari like malformation), Chiari malformasyonu Tip 1,5, Chiari malformasyonu Tip V ve kompleks Chiari gibi tanımlarda eklenmiştir.

2.2. Posteriyor Fossa Embriyogenezi Ve CM Fizyopatogenezi

Kraniyovertebral bileşkenin(KVB) konjenital anomalileri sıklıkla nöral anormalliklerin çeşitli kombinasyonlarında ortaya çıkar, bu da ortak bir neden olmasa da, kökeninin ve gelişiminin bir ilişkisi olduğunu gösterir. Posteriyor fossa ve içeriğinin gelişimi embriyogenezdeki ventral induksiyon sürecine dahildir. Görüntülemelerde tanınan normal anatomik yapıların oluşumuyla sonuçlanan birkaç genetik ve moleküler yolak ortaya çıkmıştır. Bunların gelişimi boyunca ortaya çıkan hatalar ve defektler beyin sapı, serebellum ve kraniyumda da içeren posteriyor fossadaki konjenital malformasyonlara yol açabilir. Bu yollardaki moleküller gen mutasyonları teratojenler ya da kombine etkiler

ile değişebilir. Deformite bir vücut parçasının aslında normal olan vücut yapısını bozan yabancı mekanik güç ya da güçler sonucunda şekil ya da pozisyonunun değişimi olarak tanımlanır. Bunun yanında deformasyonlar heterojen ekstrinsik ya da intrinsik mekanik güçlerin sonucu olabilir ya da söz gelimi kemik yapının malformasyonu ya da displazisi gibi bir duruma sekonder olarak gelişebilir. Deformasyonlar simetrisi bozulmuş aks, anormal pozisyon ya da bozulmuş anatomik konfigürasyonla sonuçlanabilir.

Gebeliğin üçüncü haftasında ektoderm ve endoderm arasında bir notokord oluşur. Embriyonun sefalik ucunda, notokordun hemen üzerindeki ektoderm kalınlaşmaya başlar ve nöral plakayı oluşturan nöral ektoderm içerisinde farklılaşır. Bu plaka, her iki taraftaki sinir kıvrımları tarafından duvarlanan nöral oluğu şekillendirmek için orta boyunca bükülmeye başlar. Bu meydana gelirken, mezodermal hücrelerin bir grubu üç bölgede birleşmeye başlar. Bunların en medialde olanı (paraksiyel mezoderm) notokordun her iki yanında lateralinde olup solid bir kitleye dönüşür. Bu kemik, iskelet kası ve cildin öncüsü olan prekürsör hücreler kranial ve kaudal yönlerde segmentasyona başlar. Parachordal mezodermal hücreler orta hatta göç eder ve juguler foramenler düzeyinde notokord çevresinde birleşir(23,24,25,26).

Kafa tabanının kemik yapısı endokondral kemikleşme gösterir. Bunun yanı sıra sütür büyümesi de oldukça önemli bir rol oynamaktadır. Klivus, sfeno-okspital sinkondrozisin sutural büyümesi ile uzar ve daha d önemlisi basisin lateral kısmı boyunca daha fazla sutural büyüme ile uzama devam eder. Björk, iki sütür büyüme bölgesini, petro-okspital ve sfenopetrosal kavşakları tanımladı. Bu kavşaklar, oksiput ve foramen magnumun belirgin bir şekilde inferior yerleşimli olmasını gösterdi(27). Bu nedenle, sutural büyümenin ve kemik birikiminin birleşmesi, kranyal bazdaki gelişim için gereklidir. Mandibula, maksilla, premaxilla, zigoma, frontal, parietal, vomer, palatin ve nazal kemikler dahil olmak üzere kafatasının ve yüz kemiklerinin çoğunluğu intramembranöz ossifikasyonla gelişir. Bu intramembranöz ossifikasyon gelişimi, kemikli kranial basisin gelişiminde intermediate kartilajinöz evreyi atlar(28).

Dördüncü gebelik haftasında 42 somit oluşur: 4 oksipital somit, 8 servikal, 12 torasik, 5 lomber, 5 sakral ve 8 ila 10 koksigeal çifti. Her bir somit, bir dış dermatoma, bir iç miyotoma ve bir medial sklerotoma farklılaşır. Sklerotomlar ventromedialdedir ve vertebral cisimleri(korpusları)oluştururlar. Bu bilateral ventromedial hücreler orta hatta göç eder ve notokordu çevreler. Her sklerotom, von Ebner fissürü olarak adlandırılan merkezi

bir yarık geliştirir ve bu fissür kranialde gevşek kaudalde yoğun bir hücreli topluluğu oluşturur. Normal omurga gelişiminde, von Ebner fissüründen gelen hücreler, notokordun içine göç eder ve bunları intervertebral diskin öncülleri haline getirir(31). Bir sklerotomun (kaudal) üst yarısı, komşusunun alt yarısıyla birleşir (kranyal) ve böylece bir vertebral gövdenin en erken görüntüsünü oluşturur. İlk dört sklerotom bu rotayı takip etmez ve sonunda oksipital kemiği ve foramen magnumun arka kısmını oluşturmak için kaynaşır(33,34). Oksipital kemiğin vaskülarizasyonu bu zamanda başlar ve ganglionların ve vasküler dokunun farklılaşması devam eder. Her ne kadar göze çarpmasa da hipoglossal ve ilk servikal arterler mevcut olan ve kaudal oksipital segmenti sınırlandırır(35).

Bu gelişmeyle eş zamanlı olarak, sinir sistemi sürecinin farklılaşması vardır. Gebeliğin üçüncü haftasının sonunda tüp benzeri bir görünüm görülür ve dördüncü hafta boyunca, yan duvarı oluşturan nöral kat, bir tübal yapı oluşturmak için orta hatta kaynaşmaya başlar. Bu, gelecekteki atlanto-oksipital birleşme bölgesinde meydana gelir ve dördüncü somite karşılık gelir(36,37). Nöral tüpün füzyonu her iki ucu açık kalacak şekilde bir rostral ve kaudal boyutta eşzamanlı olarak ilerler. Beşinci ve altıncı haftalarda, beynin ve omuriliğin çeşitli kısımlarının daha da farklılaşması meydana gelir(38). Bununla birlikte, dördüncü ventrikülün çatısı, orta hatta Magendie'nin foramenlerini ve lateral olarak Luschka foramenlerini oluşturmak için incilir. Bu sayede , yedinci haftada dördüncü ventrikül ile subaraknoid boşluk arasında bağlantı kurulur. Membran oluşumu genellikle gestasyonun 38 ila 40. gününde sona ermektedir. Kıkırdak oluşumu daha sonra bazilyohipotal kemikte kondrifikasyonla başlar(39).

İlk iki oksipital sklerotom nihayetinde basiociput'u oluşturur. Üçüncü sklerotom, juguler tüberkülden oluştuğu için ekzooksipital merkezden sorumludur. CVJ embriyolojisini anlamının anahtarı dördüncü oksipital sklerotom olan proatlastır(40,41,42) . Dördüncü oksipital sklerotomun(proatlas) hiposentral kısmı klivusun ön tüberkülünü oluşturur. Proatlasın merkezi, apikal ligamanın yanı sıra densin apikal başlığını da oluşturur(32,33). Proatlasın nöral ark komponenti, bir rostral-ventral bileşen ve bir kaudal-dorsal bölüme ayrılır. Ventral kısım foramen magnumun U şeklindeki ön kenarını, ayrıca oksipital kondilleri ve orta hat üçüncü oksipital kondilini oluşturur. Cruciate ligament ve alar ligamentler, proatlasın lateral kısmının yoğunlaşmasıdır. Proatlasın nöral arkının kaudal bölünmesi, C1'in yanal atlantal kitlelerinin yanı sıra atlasın arka arkının üst kısmını oluşturur.

Atlas, birinci spinal sklerotomdan gelişir. 1. Spinal sklerotomun merkezi, odontoid processini oluşturan axis gövdesi ile kaynaşacak şekilde ayrılır. Erken bir aşamada, her vertebral segmentin önünde bir hipokordal yay bulunur, ancak daha sonra atlasın ön arkusunu oluşturan kısım dışındakaybolur. İlk spinal sklerotomun nöral arki, atlasın arka ve alt arkusunu oluşturur. Proatlasın hipokordal yayı, varyant oluşturacak şekilde atlasın ön arkusuyla birlikte varlığını sürdürerek birleşebilir, buna bağlı olarak klivus, atlasın ön arkusu ve odontoid processinin apikal kısmı arasında anormal bir eklemlenme olabilir(43).

Embriyogenez sırasında, ikinci spinal sklerotomun hiposentral kısmı kaybolur. Santral kısım, axisin gövdesini oluşturur ve nöral arklar; fasetler ve axisin posteriyor arkusunu meydana getirir. Böylece, densin gövdesi ilk sklerotomdan oluşurken, odontoid processinin terminal kısmı proatlastan oluşur(31). Axisin gövdesinin en alt kısmı, ikinci spinal sklerotomdan oluşur. Doğumda, odontoid process, axisin gövdesinden, nöral bir merkezi sinkondroz olarak adlandırılan vestigial diski temsil eden kartilajinöz bir bantla ayrılır. Eksenin üst eklem yüzeylerinin seviyesinin altında yer alır ve denslerin anatomik tabanını temsil etmez(44). Nöral santral sinkondroz, 3-4 yaşından küçük çocukların çoğunda bulunur, ancak 8 yaşında kaybolur. Aksisin tabanına kaynayan tanınabilir bir odontoid process olmalıdır. Odontoid processinin ucu doğumda kemik değildir; bu nedenle, lateral radyografide görülmez. Genellikle 3 yaşında görülen ve denslerin geri kalanı ile 12 yaşında kaynaşan ayrı bir ossifikasyon merkezi ile temsil edilir(Tablo 1).

Tablo 1: Kraniovertebral bileşkenin gelişimi ve embriyogenezi

SKLEROTOM	GRUP	SUBGRUP	FORMASYON
Occipital 1			basiooksiput
2			
3			exoccipital merkez(juguler tüberkül)
HİPOSANTRAL			Klivus anterior tüberkülü
4. 'Proatlas'	SANTRAL		apikal ligament
			Densin apeksi
			Occipital kondiller, 3. kondil
			FM'nin U kenarı
		VENTRAL ROSTRAL	Alar ve cruciateligmanetler
			C1 posterior arkusu
		DORSAL CAUDAL	Lateral atlantal masslar
Spinal 1	HİPOSANTRAL		C1 anterior ark
	SANTRAL		Dens
	NÖRAL ARK		C1 posterior inferior arkı
Spinal 2	HİPOSANTRAL		kaybolur
	SANTRAL		C2 gövdesi
	NÖRAL ARK		Fasetler, C2 posterior arkı

Posterior fossadaki genişleme, endokranial rezorpsiyon, sutural büyüme ve kemik birikiminin kombinasyonunun bir sonucu olarak ortaya çıkar(45). Basionun büyümesi, basio-oksiputu uzatır ve foramen magnumunun ön kenarını aşağı düşürür. Beynin oksipital ve temporal loblarının dönüşü ile serebellumun aşağı doğru yer değiştirmesinin bir sonucu olarak opistiyonda aşağı ve geriye doğru resorptif bir sürüklenme vardır. Bu nedenle, orta hat basiooksiput dışındaki posterior fossa, endokranial rezorpsiyona oldukça

dayanır.Bununla birlikte, sinkondrodial büyüme de posterior fossa genişlemesinde önemli bir özelliktir(26). Sfeno-oksipital sinkondrozdaki sagittal uzama yaşamın ikinci on yılında aktiftir. Kranyal tabanın bazal açısının yaşam boyunca nispeten sabit kalması, muhtemelen sfeno-oksipital sinkondrozdaki sinkondrodiyal büyüme ile meydana gelen sabit yüzey-yeniden şekillenmesi arasındaki karşılıklı etkileşime ikincildir. Kafatasındaki büyüme, hem beyin gelişimi hem de vücudun herhangi bir yerindeki gelişim ile koordine olması bakımından ilginçtir.Bununla birlikte, kranial tabandaki bu büyüme derecesine rağmen, doğum sonrası yaşam boyunca yaklaşık 130 derecelik bazal eğim korunur. Bu açılma, yukarıdaki genişleyen beyni ve altındaki yüz kompleksi ve nazofarengeal boşlukları belirgin bir şekilde ayırır.

Chiari malformasyonunun ilk tanımlandığı zamandan bu yana özellikle MRG olmak üzere nörolojik görüntülemenin gelişmesiyle CM tanısının konulması görece kolaylaşmış ve bu hastalığın embriyoloji ve patofizyolojisi hakkında anlayışımız artmıştır. Öte yandan halen CM' e dair bilgilerimizde pek çok boşluk bulunmaktadır.Açıklayıcı gücü yüksek olan etkili bir teori, yalnızca arka beyin herniasyonunun değil, aynı zamanda diğer ilişkili anomalilerin oluşması için de rasyonel bir temel oluşturabilmelidir. Günümüzde, chiari malformasyonu, bazı genel fenotipik sunumları paylaşan heterojen bir ontogenetik hatalar ve patolojik mekanizma spektrumundan kaynaklandığı için tek bir teori bu malformasyonların her birini açıklamamaktadır.Chiari I ve II malformasyonlarının embriyolojisi ve patofizyolojisi ile ilgili teoriler ve bunlarla ilişkili anomaliler tartışılmaktadır.(22,46).

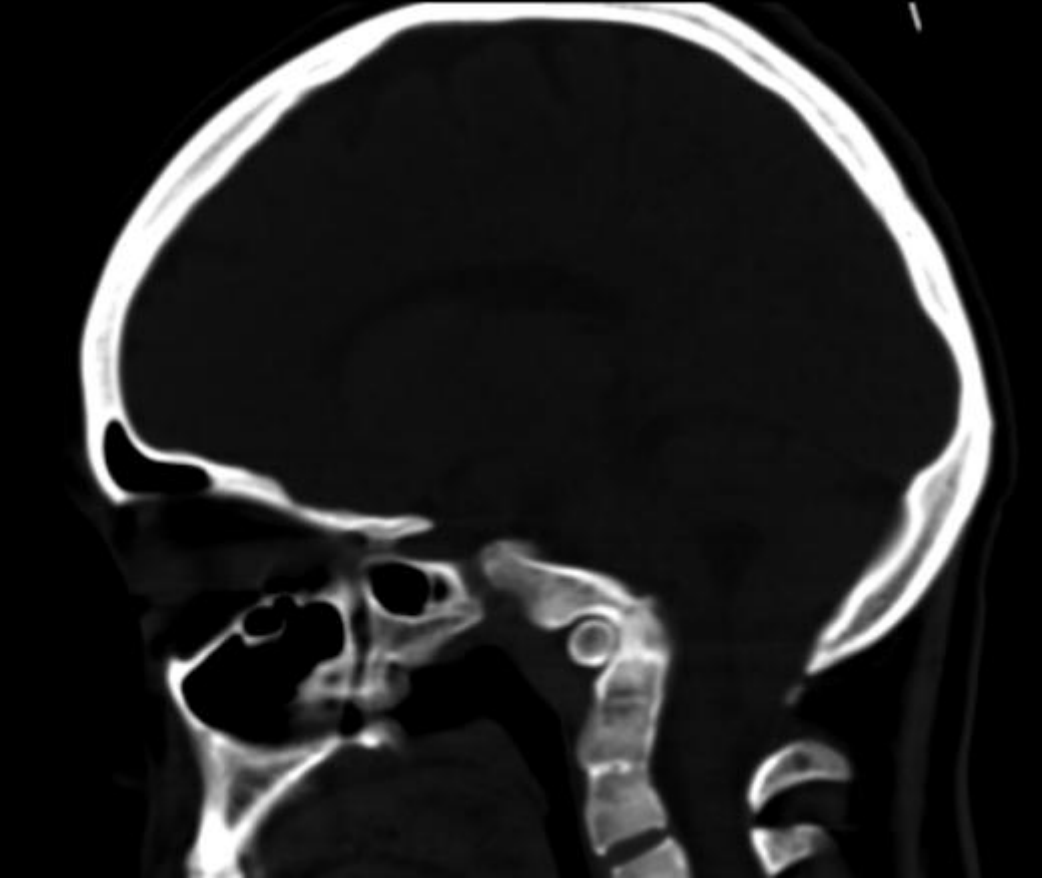
Serebellumun oluşumu ağırlıklı olarak rhombensefalondan farklılaşan yapılardan köken alırken mezensefalon ise vermisin gelişiminde rol oynar. Gestasyonun 4. ve 6. haftaları içerisinde rhombik dudaklar olarak da bilinen çatı katmanının lateral sınırları boyunca gelişen fokalkalınlaşma alanları ortaya çıkar.Bu alanlar metansefalon ve mezensefalonunposteriyörünün üzerini örterken orta hatta birbirlerine yaklaşarak ve büyüyerek serebellar hemisferleri meydana getirir(47) .Vermisin gelişimi serebellarhemisferler şekillenirken 9. hafta içerisinde meydana gelir. Gelişmekte olan serebellar hemisferlerin birleşmesi kranialdenkaudale doğru ilerler ve serebellar vermisi oluştururlar(60).Serebellumun gelişimi 4. Haftada başlar ve vermis ile

paravermianhemisferleri oluşumunu sağlar. Serebellarhemisferler 5.haftada oluşur ve yaşamın 2. yılına kadar farklılaşmaya devam ederler.

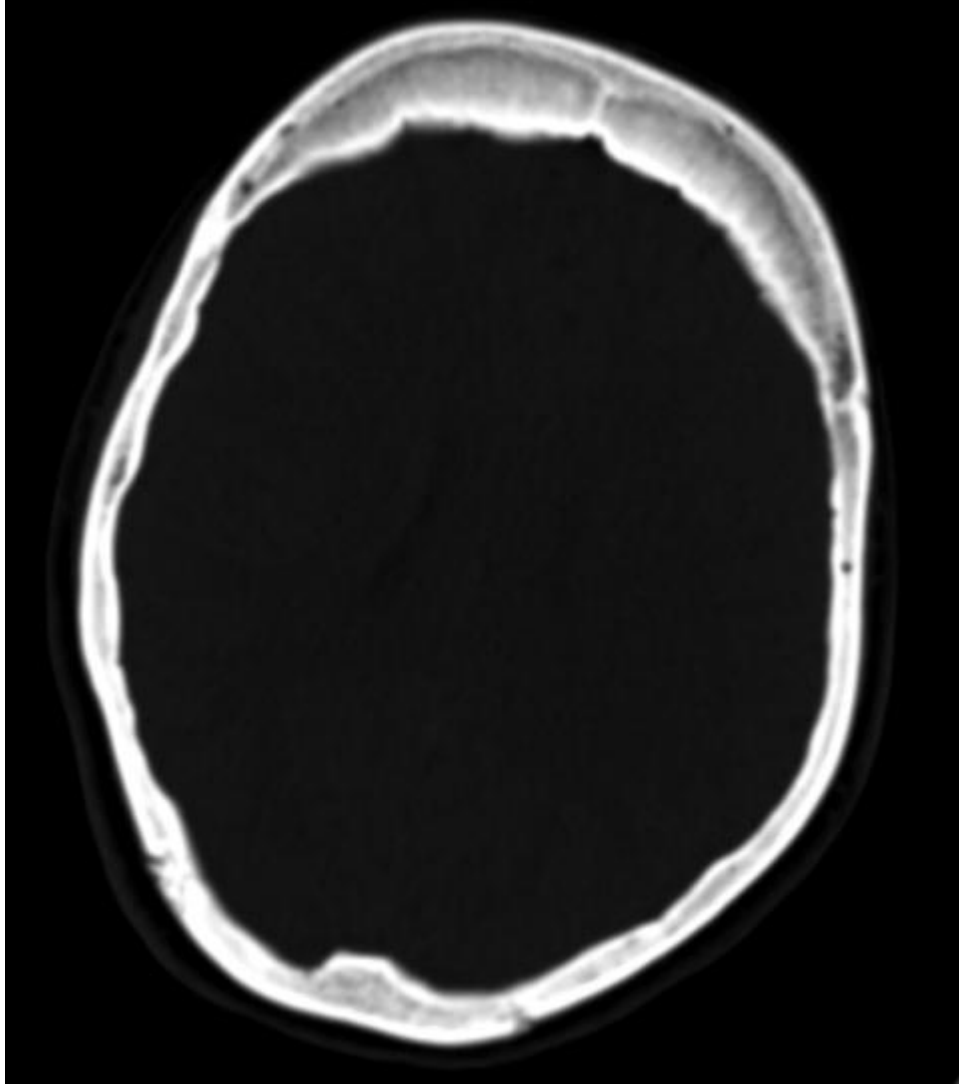
Chiari malformasyonları kraniumu olduğu kadar posterior fossayı da içeren bir grup anomaliyi temsil eder. Geleneksel olarak 4 tip chiari tanımlanmıştır ancak chiari 4 malformasyonu pons anomalileriyle birlikte serebellarhipoplazi ve aplazi ile birlikte olup günümüzde serebellarhipoplazi grubu içerisinde tanımlanmaktadır(52,53).

Serebellar tonsillerin foramen magnum dışına protrüzyonu CM1-2-3 ün ortak bulgusudur. Bu anomalilerin embriyolojik temelleri arasındaki farklılıklar her bir tip ile ilişkili bulguları da ortaya koymaktadır. CM1 malformasyonları mezodermal defektlerle ilişkiliyken tip 2 ve 3 nöroektodermal düzensizlik sonucu ortaya çıkar(52,54).

CM1 malformasyonu konjenital ya da kazanılmış olabilir. Konjenital form hindbrainin gelişimsel disgenezi olup en karakteristik özelliği serebellar tonsillerin foramen magnum boyunca spinal kanala doğru inferior yerleşimidir(55). Vakaların %56'sında eşlik eden servikal syringomyeli olduğu bildirilmiştir(55). Oksipital kemiğin gelişiminde rol oynayan sklerotomları da içeren mezodermal bir defektin olası neden olabileceği bildirilmiştir(56,57). Bu defekt az gelişmiş ve küçük bir posterior fossaya yol açmıştır. Bu malformasyonun tonsillerin herniasyonunun intrakranial hiper ya da hipotansiyona bağlı olduğu, edinilmiş CM1'den ayrımı önemlidir. Bu ayrım hastanın başvuru yaşı (çocuk ve genç erişkinler konjenital formdadır) ve posterior fossa hacmi (konjenital formda kaybolmuştur edinilmiş formda normaldir.) temel alınarak yapılabilir(58). CM1'in belirti ve bulguları posterior fossa ve spinal kanalın basısı ile ilişkilidir. Genellikle öksürük kahkaha ya da egzersiz gibi intratorasik basıncı artıran nedenlerle artan baş ağrısı ve alt kranial sinir serebellar ve beyin sapı disfonksiyonu yaygındır. MRG kranioservikal bileşkede görüntüleme deki üstünlüğünden ötürü CM1'in değerlendirmesinde uygun seçenektir. 5mm ya da daha fazla olacak şekilde tonsillerin opistion – basion hattını geçmesi tanısaldır ancak bu malformasyon sadece 3 mm herniasyonu olan vakalarda tanımlanmıştır. İlişkili syringomyeli böyle vakalarda tanıyı destekler. Syringomyeli varlığında eşlik eden skolyoz olması yaygın bir bulgu olup vakaların %30 unda görülmektedir. Diğer iskelet anomalileri arasında kalvaryal hiperosteozis, platibazi, bazillerin vajinasyon, klippel-feil ve kraniosinosis sayılabilir(58,59,60,61)(**Resim 1,2**).



Resim 1:Tonsiller herniasyonu olan hastanın odontoid processin servikomedüller bölgeye doğru uzamasıyla karakterize baziller invajinasyonu olan hastanın tomografi incelemesi.

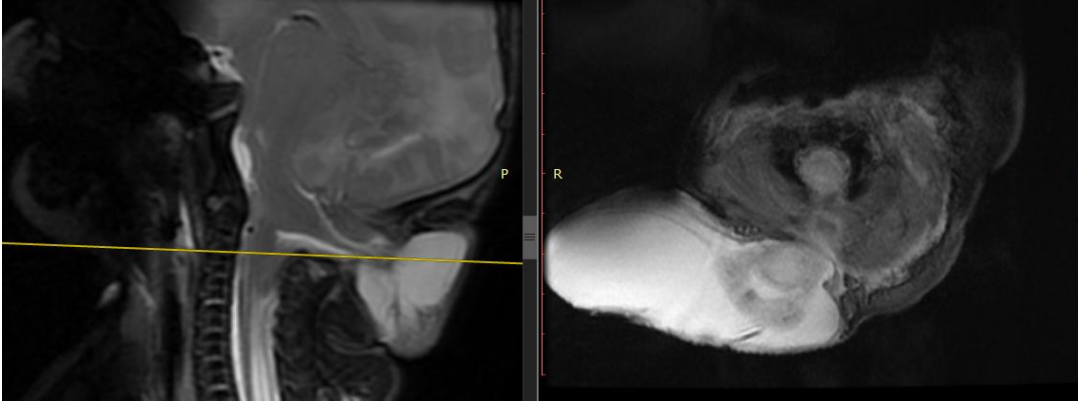


Resim 2: CM tip 1 nedeniyle opere edilen hastanın kraniyal tomografi incelemesinde frontal kemikte daha belirgin olmak üzere kalvaryal hiperosteozis izlenmektedir.

CM2 malformasyonu serebellumun (genellikle vermis) medullanın ve 4. Ventrikülün spinal kanal içerisine doğru inferior yerleşimiyle konjenital bir artbeyin (hindbrain) anomalisidir. Küçük bir posterior fossa, meningomyelosel ve hidrosefali de eşlik edebilir (53,62,63). Bu malformasyonun temelini açıklamaya yönelik pek çok teori ortaya atılmıştır. Yaygın olarak kabul edilen teori nöroektodermal kökündeki defektin ana neden olduğu, nöral tüpte oklüzyon yetersizliğine bağlı gelişen embriyonik ventriküler sistem içerisindeki BOS'un sızması sonucu posterior fossanın anormal distansiyonu ve bu malformasyonun sonraki karakteristik bulguları ortaya çıkar (54,59,64). CM2 malformasyonunun en özgün klinik bulgusu neonatalde görülen lomber meningomyelosel-açık spinal disrafizm-dir. Hidrosefali varlığı kendisini kafada

büyüme olarak gösterir. Hastalar genellikle 2 yaş altında olup acil nöroşirurjikaldekompresyon ihtiyaçları mevcuttur(65). CM2'nin MRG'deki tipik bulguları küçük bir posteriyorfossa oluşu serebellar vermis ve beyin sapının inferior yerleşimi ve serebellumun tentoryal insisura boyunca superiyor yerleşimini içerir(53,62).Medulladaspinal kordun posteriyor kısmı üzerinde, dentateligamanınkord ile bağlantılı olması sonucu ile ortaya çıkan karakteristik bir kıvrım görülür.Posteriorfossanıninferior yerleşimli olması foramenmagnumun genişlemesine, foramenmagnumuntektumunağızlaşmasına 4. Ventrikül ve aqueductın gerilmesine yol açar.Serebellumponsu çevreleyebilir. Lateral ventriküller sıklıkla büyümüştür(özelikle posteriyora doğru =kolposefali). KK agenezisi ya da disgenezisi, migrasyon anomalileri interhemisferik kistler gibi diğer ilişkili anomaliler de vakaların %90 unda görülebilir(53,56). Serebralfalks yokluğu orta hatta serebral gyrinininterdigitasyonuylakendini gösterir.

CM3 chiari tipleri arasında en nadir olanıdır. CM2'ninintrakranial özelliklerine (küçük posteriyor fossa ve içeriğinin inferiyor yerleşimi) eşlik eden occipital yadaservikalspinaldisrafizm ve içerisine herniye PF elemanları, bunların sonucunda ortaya çıkan ensefalosel ile karakterizedir(53,57,58)(Resim 1). CM2'deki defekte benzer nöroektodermaldefekt bu anomaliyaçıklayabilir.Hastalar genellikle servikal ya da occipital alanda kistik bir kitle varlığı ile erken yaşta tanı alırlar.Daha yaşlı hastalar ataksi, hipotoni ve gelişimsel gerilikle kendini gösterebilir(68,69). CM2 malformasyonunda olduğu gibi posteriyor fossanın kitle etkisi hidrosefaliye ve baş ağrısı gibi artmış ICP'e bağlı semptomlara yol açar. Görüntüleme bulguları değişen miktarlarda serebellum hatta occipital dokununherniasyonu ve yüksek servikal ya da occensefaloseli içerir. Displazi, atrofi ve herniye yapıların gliozisi yaygındır(46). Spinalosseözdefektlergenellikle C1 posteriyor arkını etkiler.Öte yandan diğer üst servikal seviyelerin de posteriyor arklarında inkomplet füzyon görülebilir(46,69). Geri kalan görüntüleme bulguları CM2'dekilere benzerler. CM2'de olduğu gibi syringomyeli ve KK agenezi/disgenezisi sıkça karşılaşılan anomalilerdendir(46,68).



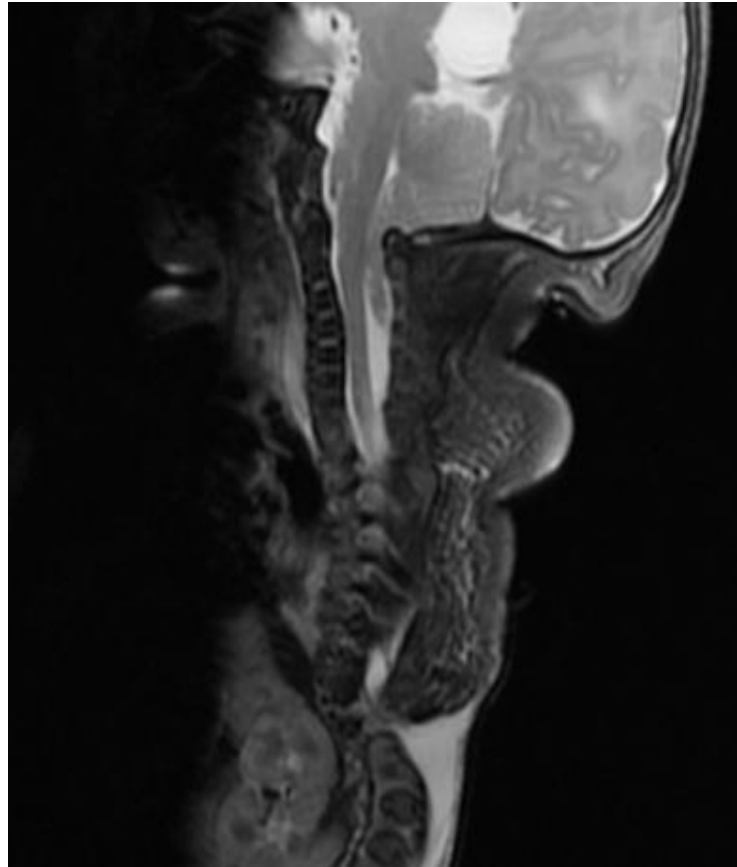
Resim 3:Kranioservikal bileşke düzeyinde C1-2 posterior elemanlarında spina bifida ile uyumlu açıklığın olduğu, oksipital bölgede sağparamedyan geniş meningoensefalosel kesesi izlenmektedir. Sol oksipital lob yanısıra displastik beyin sapı kese içerisine uzanmaktadır. Serebellum ve vermis normal morfolojide izlenmemektedir. Kese içerisinde serebral parankim ile beyin sapı arasında ve kese ön duvarındaki nöral dokuların serebellardisplastik dokuya ait olabilecek görünüm mevcuttur.

CM1'in patogenezi heteroogen olmakla beraber ön ve art beyin ile supratentoryal kranium ile posteriyor fossa arasındaki tutarsızlık olarak özetlenebilir. Şu anki bilginiz nörogörüntüleme teknikleri ve ileriye dönük preoperatif ve postoperatif fizyolojik çalışmalardan elde edilmiş anatomik gözlemleri temel almaktadır. Genel olarak CM1'e yol açan patomekanizmalar 4 gruba ayrılırlar : kafa tabanın yapısal anormallikleri; özellikle kısa klivus, anormal servikal vertebral cisim segmentasyonu, küçük kranium ya da posteriyorfossaya bağlı sıkışıklık ve posteriyor fossa ya da kraniumun tümünde doku fazlalığı (en nadir). Belirtilen ilk iki mekanizma bir kafa tabanı ve servikalvertebralarındahil olduğu gelişimsel bir özelliğe sahiptir. Diğer patomekanizmalar ise edinilmiş kafatası ve beynin gelişimsel ya da edinilmiş bozukluklarına bağlı olup tonsilllerherniasyona yol açarlar. Hidrosefalinin arka beyin herniasyonunun nedeni veya etkisi olup olmadığı sorusu, Chiari'nin ilk tanımından bu yana göz önünde bulundurulmuştur. Hidrosefali, ilişkili ard beyin herniasyonu ve bunun tam tersi olmadan meydana gelebileceği gerçeğiyle karmaşıktır.

Klinik bakış açısından, chiari malformasyonu erişkin ve çocuk şeklinde de sınıflandırılabilir. Erişkin tip chiari malformasyonu genellikle tip 1 grubuna dahil olup, gergin spinal kord ve/veya ilişkili syringomyeliye bağlı semptomları iki veya üçüncü

dekadlarda ortaya çıkar. Bu tip, sıklıkla baziler invajinasyon gibi kafa tabanı kemik anomalileri ile beraber olmakla birlikte, serebellar tonsillerin herniasyonu dışındaki beyin anomalileri ile beraberliğine daha az rastlanır. Pediatrik tip genellikle chiari tip 2 olup doğumda myeloşizis ve doğum sonrası erken dönemde beyin sapı disfonksiyonu ile karakterizedir. Tipik özellikleri arasında küçük bir posterior fossanın oluşu ve beyin sapı anomalileri ile hidrosefali gibi çeşitli nöral anomaliler sayılabilir(Resim 2).Chiarimalformasyonuposteriorkraniyal fossa ve artbeyninprimer nörolojik hastalığı olarak kabul edilir.

Posterior fossadaki konjenital anomalilerin yorumlanması, son sınıflandırma şemaları, onları daha iyi ayırt etmek ve anlamak için bu anomalilerin embriyolojik, morfolojik ve genetik temellerini ilişkilendirir. Nörogörüntüleme, bir anormallikten şüphelenildiğinde teşhis için genellikle ilk ve zorunlu adımdır.



Resim 4: Serebellar tonsillerin 4. Servikal vertebraya kadar kaudale migre olduğu, torakolomber bölgede açık spinal disrafizmi olan, eşlik eden hidrosefalinin olduğu yenidoğan hastanın T2 ağırlıklı MR incelemesi.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi beyin ve sinir cerrahisinde 2013-2018 yılları arasında CM1 nedeniyle cerrahi tedavi uygulanan, etyolojisine yanıt bulamadığımız hastaları araştırmaya dahil ettik. Belirtilen süre içerisinde hidrosefalisi, intrakraniyal kitlesi olan, gergin omurilik sendromlu ve ya daha önceden spinal disrafizm nedeniyle cerrahi işlem uygulanmış hastalarda olduğu gibi etyolojisi hakkında fikir sahibi olduğumuz CM'li hastaları çalışmadan çıkardık(n=38). CM saptanan hastaların kraniyal ve servikal radyolojik görüntülemeleri, hasta dosyaları incelendi. Bu çalışma hastaların özellikle radyolojik görüntüleme yöntemlerindeki ölçülen parametrelerin hastalığın oluşumuna yaptığı katkı mı yoksa sonucu mu olduğunu ve hastalığın oluşumunda ek faktörlerin varlığını amaçlamaktadır.Hasta verilerinin analizleri Eskişehir Osmangazi Üniversitesi girişimsel olmayan etik kurul onayı alınarak yapılmıştır.

Çalışmamızda CM'ü olan 46 hasta ve hastanemize çeşitli şikayetlerle başvurup kraniyal ve servikal görüntüleme yapılmış ancak herhangi bir patolojik bulguya rastlanmamış48hastayı aldık. Çalışmamıza dahil olan CM'lu hastaların 16'sı erkek(%34,78), 30'u kadın(%65,21) idi. CM'ü nedene opere edilen hastalarından genç olanı 18 yaşında, en yaşlısı 62 yaşındaydı. Hastaların yaş ortalaması 35,3 idi. Kontrol grubunda ise 18 erkek(%38,29), 29 kadın(%61,71) hasta aldık. Kontrol grubumuzda en genç olan 18 yaşında en yaşlı olan ise 52 yaşında idi. Kontrol grubunun yaş ortalaması 35,43 idi. Tüm popülasyonun kraniyal ve servikal radyolojik görüntülemeleri mevcuttu.Gözlemler tek bir gözlemci tarafından midsagittal, aksiyel ve koronal kesitlerde tomografi ve mr incelemeleri üzerinde yapıldı.

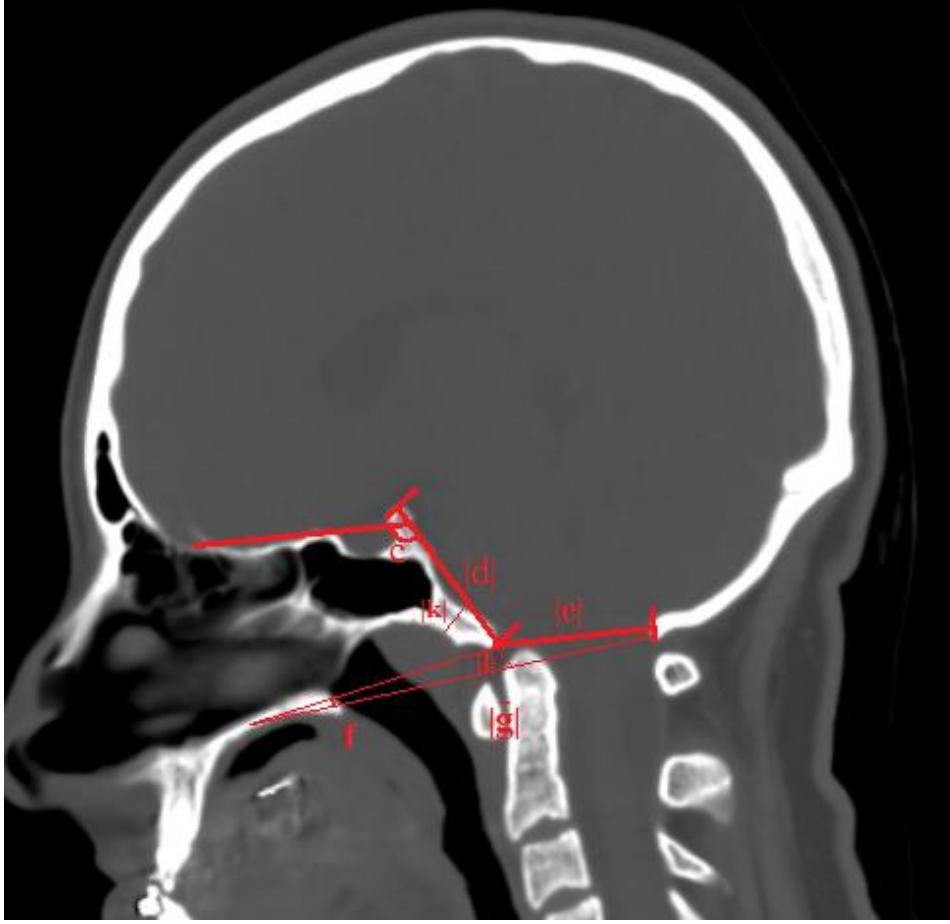
Çalışmaya dahiletme kriteri olarak bir veya daha fazla semptomu olan, 18-65 yaşları arasındaki klinik olarak semptomatik CM'lu hastalar ile sınırlandırılmıştır. Kraniyal ve servikal bölgenin nörogörüntülenmesinde tüm hastalarda FM'nin altındaki tonsillerin ≥ 5 mm herniasyonun yaygın olarak kabul gören radyografik kriterlerini karşıladı. Ayrıca kalvaryum ve beyin yaşa bağlı değişikliklerini en aza indirmek için 18 yaşından küçük ve 65 yaşından büyükler sağlıklı ve CM'lu her iki grupta çalışma dışı bırakıldı.Tüm hastalara fizik muayene, tam nörolojik muayene, baş ve üst servikal omurganın 3D-BT taramaları iki boyutlu bilgisayarlı tomografi (2D-BT) ve 2D-MR rekonstrüksiyonu ile yapıldı. Tüm morfometrik ve volumetrik ölçümler, deneyimli tek bir gözlemci tarafından yapıldı.

Sonuçlar, süreci denetleyen ve hesaplamaları doğrulayan iki deneyimli gözlemci tarafından bağımsız olarak gözden geçirildi. Tanımlanabilir klinik veya radyografik anomalileri olmayan, yaş ve cinsiyet uyumlu bireylerde rastgele seçilen, standardize edilmiş radyografik görüntülerden veriler elde edildi.

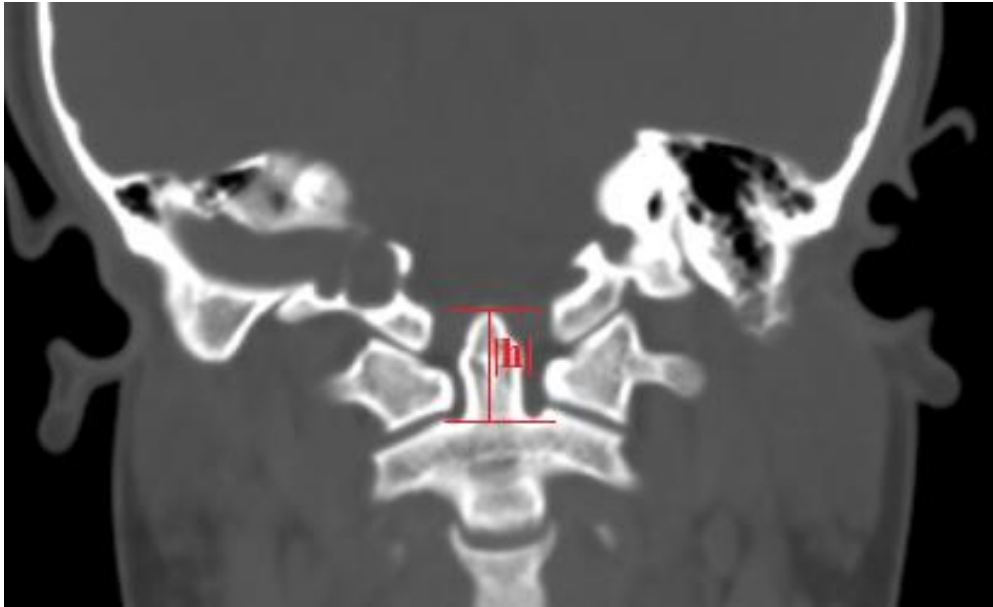
Hastaların tomografi incelemelerinde ölçüm olarak; dorsum sella'nın tepesinden basiona kadar olan klivusun aksenal uzunluğunu, FM'nin anterior-posterior uzunluğu, midsagittal planda basion ve opistion arası uzaklık ölçülerek yapıldı. Juguler tüberkül hizasında FM'nin lateral çapı ölçüldü. Klivusun alt ucu olan basionun midsagittal planda densin tepesine olan uzaklığı, aynı düzlemde klivusun kalınlığı, koronal kesitlerde dens yüksekliğini, tentorium-supraocciput ile opistion düzeyi arasındaki açı, naziondan başlayıp dorsum sella ve basion arasındaki aksenal açı olan bazal açı, sella turcica'nın hacmi, atlantodental mesafe, serebellar yükseklik, FM'nin sert damağa göre planı ölçüldü (resim 5,6,7,8,9). Sella hacmi Di Chiro-Nelson metoduyla hesaplandı (72).

$$v = 0,5 * h * w * l$$

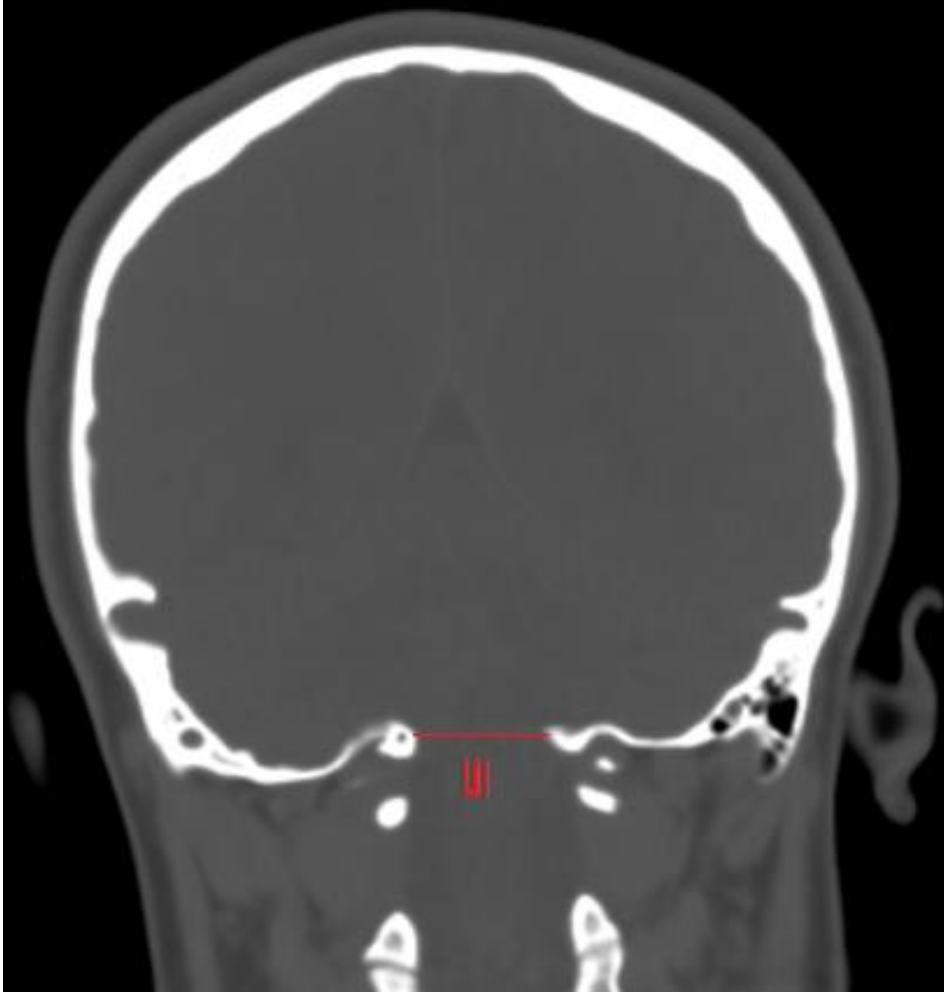
(v: volüm h: sella turcica craniocaudal yüksekliği l: sella turcica genişliği (lateral çapı) w: sella turcica a-p çapı)



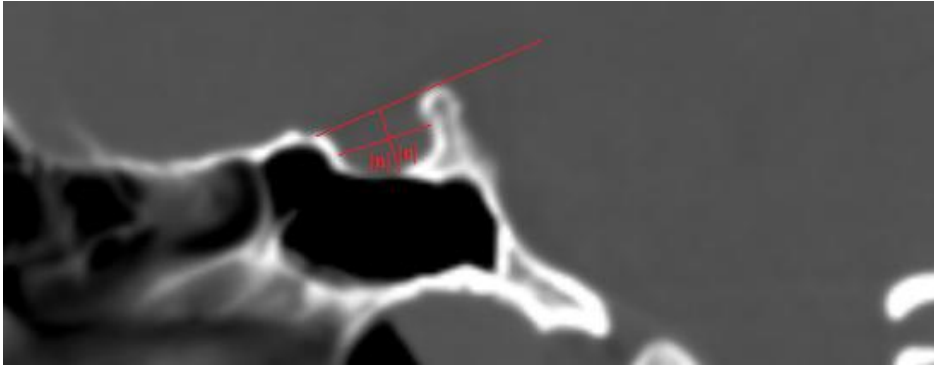
Resim 5: c: bazal açı d: klivus uzunluğu e: FM a-p çapı f: sert damağa göre foramen magnum planı g: C1-2 arası mesafe k: klivus kalınlığı l: klivus dens mesafesi



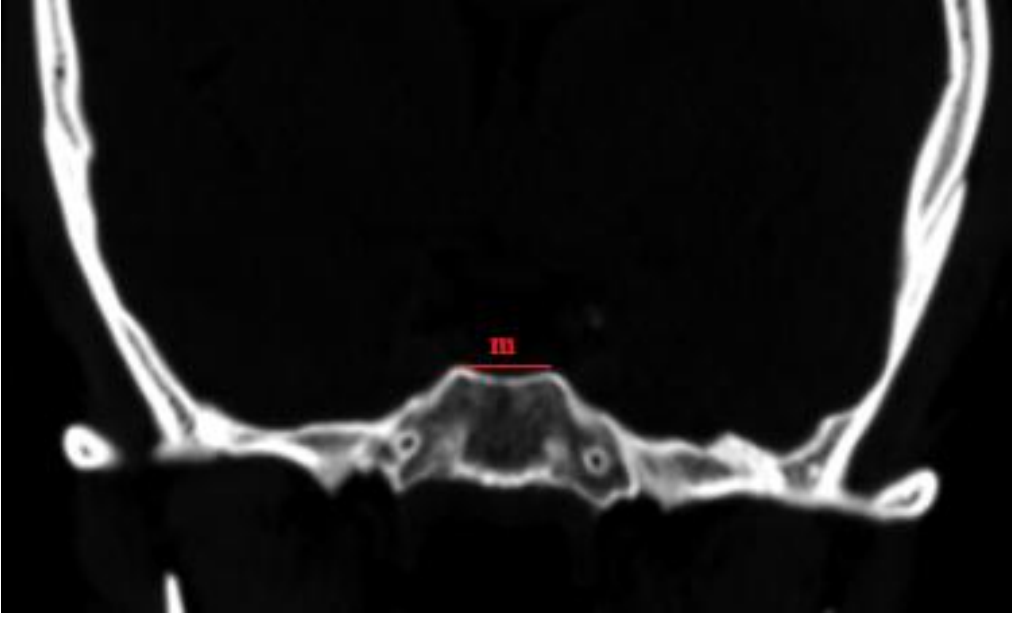
Resim 6: h: dens yüksekliği



Resim 7: j: juguler tüberkül seviyesinde FM lateral çapı



Resim 8: |n|: sella derinliği |o|: sella a-p çapı



Resim 9: m: Sella lateral çapı

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 15.0 for windows paket programı kullanılarak yapıldı. Önem derecesi 0.05'ten küçük iki kuyruklu p değeri ile belirtilmiştir. p değeri 0,05' ten küçük olanlar anlamlı kabul edildi. Hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark olup olmadığı

parametrik independent t testi ve nonparametrik mann whitney u testi kullanılarak yorumlanmıştır. Grup 1 CM1 malformasyonu nedeniyle suboccipital dekompresyon yapılan hastaları, grup 2 ise sağlıklı bireyleri tanımlamaktadır.

4.BULGULAR

CM1'li hastaların morfometrik ölçümlerinin sonuçları tablo 1 ve tablo 2 de özetlenmiştir. 46 hasta ve 48 sağlıklı bireylerin yapılan değerlendirmesi ve yapılan ölçümler istatistiksel analiziyle birlikte verilmiştir.

Hastaların 12 sinde (%26)syringomyeli ve buna bağlı semtomları bulunmaktadır. 1 hastamızda(%2,1) C1 posteriyor arkus kapanma defekti, 1 hastamızda(%2,1) C1'in oksipital kemiğe füzyona uğradığı izlenmiştir. Hastaların hepsinde baş ağrısı ve baş dönmesi şikayeti mevcuttu. 19 hastamızda(%41) öksürük, hapşırma, ıkınma ile şiddetlenen baş ağrısı ve baş dönmesi hissi ile beraber kollarda uyuşukluk şikayeti vardı. 1 hastada(%2,1) dilde uyuşma hissiyle birlikte özellikle yemek yeme esnasında dilinin sol tarafını bilmeden ısırıldığını ifade etmekteydi.

Hastaların yapılan muayenesinde serebellar testleri tamamen normal olan 11 hastamız(%23) vardı. 35 hastamızın serebellar sistem muayenesinde bozukluk mevcuttu.12 tane syringomyelisi olan hastalarda 10'unda pelerin tarzı his kusuru olduğu beraberinde kol abduksiyonda früst güç kaybı olduğu, omuzlara ve occipital bölgeye doğru hipoestezi tarifledikleri tesbit edildi. Bunlarda patolojik refleks izlenmemekle beraber derin tendon reflekslerinde artış olduğu izlendi.

Yapılan labaratuvar incelemelerinde 3 kadın hastada anemi olduğu izlendi. Diğer biyokimyasal belirteçlerinde patolojik bulguya rastlanmadı.

46 hastanın yapılan değerlendirmesinde tonsiller herniasyonun FM'den 9,7mm ve üzeri olduğu en yüksek 14.3mm olarak görüldüğü izlenmiştir(ortalama 11,8mm). 1 hastada(%2,1) C1 ark kapanma defekti, 1 hastada(%2,1) C1'in oksipital kemiğe füzyona uğradığı izlenmiştir. Hastaların hiçbirinde baziller invajinasyon ile anlamlı olabilecek radyografik veri izlenmemiş olup odontoid yüksekliğinin FM A-P planını geçmediği izlenmiştir.

Hastaların radyografik incelemelerinde yapılan ölçümlerde; olası C1-2 instabilite varlığını ortaya koymak açısından C1-2 arası mesafe BT'de midsagittal planda, anterior C1 arkının posteriyor sınırından dens arasındaki mesafe ölçüldü(Resim 5:g). Yapılan ölçümlerde hastalarla(ortalama=0,91mm±0,458mm) sağlıklı bireyler(ortalama=0,81mm ±0,438mm) arasında anlamlı fark bulunmamıştır(p=0,27). Nasiondan başlayıp dorsum sella ve basion arasındaki eksenel açı olan bazal açı ölçülmüş hasta grubu(ortalama=125,29°±9,522°) kontrol grubu(ortalama=112,33°±9,09°) arasında belirgin fark izlenmiştir(p=0,000).Midsagittal planda hasta ve kontrol grubunun yapılan BT incelemelerinde klivusun eksenel uzunluğunun tam ortasından kalınlığı ölçülmüş ve hastalarla (ortalama=7,19mm±1,835mm) sağlıklı bireyler(ortalama=8,34mm±2,358mm) arasında anlamlı fark bulunmamıştır(p=0,1). Dorsum sellanın tepesinden basiona kadar olan klivusun eksenel uzunluğu ölçülmüş hastalarla(ortalama=26,94mm±6,633mm) sağlıklı bireyler (ortalama=29,17mm±6,6mm) arasında anlamlı fark olmadığı izlenmiştir(p=0,106). Midsagittal planda basion ile dens arasındaki mesafenin hasta grubunda daha kısa olduğu (ortalama 3,51mm) ve kontrol grubuyla(ortalama=5,27mm±1,695mm) kıyaslandığında bu yakınlığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu izlenmiştir(p=0,000). Foramen magnum A-P(p= 0,467) ve lateral çaplarında(p=0,969) her iki grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Yapılan mr incelemelerinde midsagittal planda yapılan ölçümlerde serebellum yüksekliği hastalarla (ortalama=58,47±5,143mm) sağlıklı bireyler karşılaştırıldığında(ortalama 52,05±5,008mm) aralarında anlamlı fark olduğu izlenmiştir(p=0,000). Tentoryum-supraocciput ile opistion düzeyi arasındaki açı hastalarda ortalama 97,95°±11,321°; sağlıklı bireylerde ise ortalama 87,79°±9,891° olarak ölçülmüş ve istatistiki olarak(p=0,034) aralarında anlamlı fark vardır. Koronal planda C2 vertebra gövdesi ve dens görülecek şekilde ölçülen dens uzunluğunda hastalarda ortalama 13,9±2,46mm, sağlıklı bireylerde 14,79±1,631mm olarak ölçülmüştür. Aralarında istatistiki olarak anlamlı fark vardır(p=0,041).

Tablo 2: CM1 nedeniyle opere edilen(grup 1, n=46) ve erişkin sağlıklı bireyler(grup 2, n=48) olmak üzere toplam 94 bireyin morfometrik ölçümlerinin istatistiksel analizi.

Değişken	Grup	n	Standart		sd	t	p
			Ortalama	Sapma			
ATLANTO-DENTALMESAFE	1,00	46	0,91	0,458	92	1,112	0,27
	2,00	48	0,81	0,438			
BAZALAÇI	1,00	46	125,29	9,522	92	6,748	0,000
	2,00	48	112,33	9,097			
KLIVUSKALINLIĞI	1,00	46	7,19	1,835	92	-2,643	0,1
	2,00	48	8,34	2,358			
KLIVUSUZUNLUĞU	1,00	46	26,94	6,633	92	-1,631	0,106
	2,00	48	29,17	6,600			
BASION-DENSMESAFESİ	1,00	46	3,51	1,443	92	-5,403	0,000
	2,00	48	5,27	1,695			
FM LATERALÇAPI	1,00	46	30,38	5,351	92	-0,039	0,969
	2,00	48	30,43	8,190			
FM A-P ÇAPI	1,00	46	34,45	6,317	92	-0,731	0,467
	2,00	48	35,21	3,378			
HEMİSFER YÜKSEKLİĞİ	1,00	46	58,47	5,123	91,604	6,141	0,000
	2,00	48	52,05	5,008			
TENTORYUMAÇISI	1,00	46	97,95	11,321	92	4,640	0,000
	2,00	48	87,79	9,891			
ODONTOİDUZUNLUĞU	1,00	46	13,90	2,460	92	-2,076	0,041
	2,00	48	14,79	1,631			

Hastalarımızın sellla volümü ve foramen magnumun sert damağa göre planını değerlendirdik. Independent t testinde her ikisi için anlamlı fark bulamadık. Mann Whitney-U testinde ise sellla hacmi ve foramen magnum planının iki grup arasında anlamlı

fark olduğu izlendi. Sella hacmi CM1 nedeniyle opere edilen hastalarda daha küçük izlenmiştir. FM planı ise opere edilen hastalarda daha geniş olarak ölçüldü.

Tablo 3:CM1 nedeniyle opere edilen(grup 1) ve erişkin sağlıklı bireyler(grup 2) toplam 94 bireyin sella hacmi ve foramen magnum planının Mann Whitney-U testindeki istatistiksel analizi.

	Grup	n	Mean Rank	Sum of Ranks	Mann-Whitney U	p
SELLA HACMI	1,00	46	41,4mm ³	1904,5	823,50	0,034
	2,00	48	53,3mm ³	2560,5		
	Toplam	94				
FORAMEN MAGNUM PLANI	1,00	46	64,6°	2970,5	318,50	0,000
	2,00	48	31,1°	1494,5		
	Toplam	94				

5. TARTIŞMA

Chiari malformasyonları olan 46 hastada, PF'nin morfometrik değerlendirmeleri, CM'nin nedensel mekanizmalarını incelemek için bir araç olarak etyolojik faktörlerle korele idi. Son yıllarda, CM1 hastaları ile genel popülasyondaki kontrol bireyleri arasındaki radyografik posteriyor kranyal fossa parametrelerini karşılaştıran morfometrik çalışmalar yayınlanmıştır. Tonsiller pozisyona alternatif bir tanı kriteri olarak çeşitli parametrelerin bir kombinasyonu önerilmiştir. Bu çalışmada, semptomatik olan CM1'li hastaların potansiyel olarak ayırabileceğini düşündüğümüz sağlıklı bireyler arasındaki farkları inceledik.

Basikranyal sinkondrozlar, uzun kemiklerin epifiz büyüme plakalarına homologtur. Deneysel ve insan çalışmalarda endokondral ve periosteal kemik büyümesinin yanı sıra kemik döngüsü ve yeniden şekillenmesi, tiroksin, kortizol, östrojen, testosteron, paratiroid hormonu, büyüme hormonu ve aktifleştirilmiş vitamin D (kolekalsiferol) gibi hormonlar tarafından etkilenir. PF'nin büyümesi bu hormonlardan etkilenir ve rahatsızlıkları tam olarak anlaşılmamıştır. Ancak yapılan bazı çalışmalarda baziociput, büyüme hormonu eksikliği olan hastalarda daha kısadır(73). Raşitizm hastası bir dizi hastada yapılan çalışmada, arka fossa sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede daha küçük ve hastaların yaklaşık% 30'unda Chiari I malformasyonu olduğu görülmüştür. (74). Bu veriler dolaylı olarak çeşitli hormonların posterior fossa gelişimini düzenlediğini göstermektedir. Gelişimin bu yönünü ve özel olarak seks hormonlarının rolünü aydınlatmak için ileri çalışmalar gereklidir. Bir başka çalışmada CM1'li hastaların %5-20 sinde büyüme hormonu eksikliği olan mevcuttur(75). Çocuklarda bu endokrin eksikliğinin, ortaya çıkan tonsiller herniasyonu ile birlikte arka fossada yetersiz gelişim için fizyolojik bir mekanizma olduğuna inanılmaktadır.

Oksipital encondriyumdaki belirgin yapısal anormallikler, posterior fossada arka beyindeki yapısal anormallikler ile birlikte düşünüldüğünde, erişkin tip chiarimalformasyonunda gözlenen aşırı kalabalık olarak nitelendirebileceğimiz sıkışıklık, normal gelişen kaudaldeki arkabeynin aşağı doğru herniasyonunun nedenlerinden biri olarak kabul edilebilir. Posteriorkranyal fossadaki sıkışıklık, içeriğinin sürekli olarak yukarıya itilmesine, dolayısıyla arka beyin aşağı doğru yer değiştirmesine olduğu kadar belirgin şekilde dik yüzeyli bir tentoriuma da yol açabilir. Ancak tentoryumun anterior

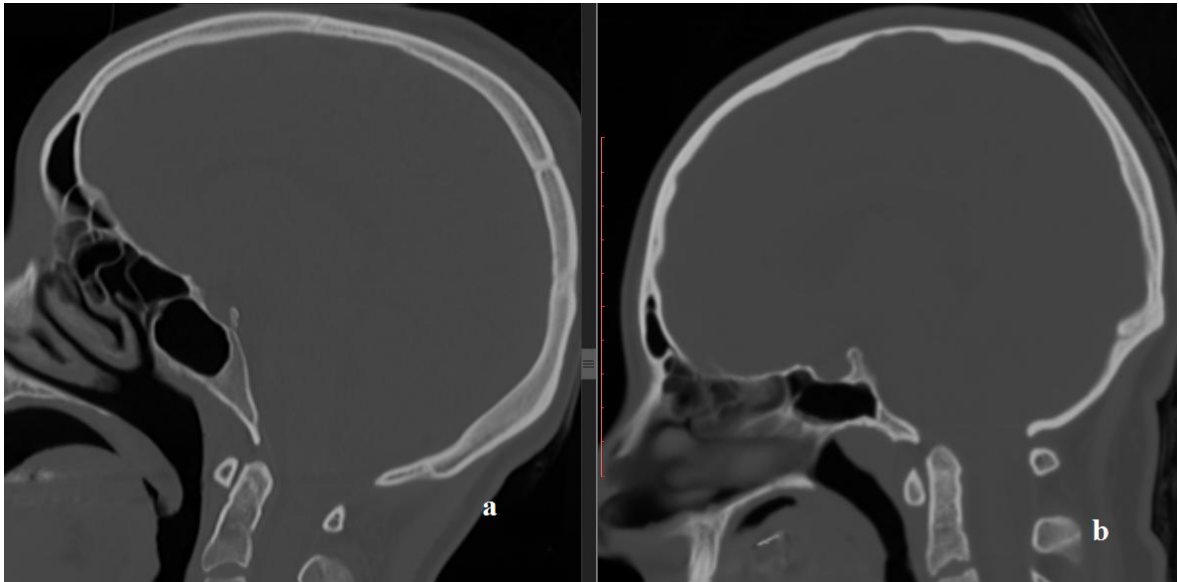
parçasının superiorda değiştirmesi her zaman posteriyor fossadaki sıkışıklığa sekonder gelişmeyebilir.

Bir sinkondroz, çoğalan ve hipertrofik zon çiftleri arasında kalan orta boy sakin kondrosit istirahat bölgesinden oluşan bir kıkırdak büyüme plakasıdır. İnsanlarda, sfenokipital sinkondroz karakteristik olarak doğum sonrası bir kapanma göstermektedir. Kapanması 8 yaşında başlar ve kapanma sırasıyla bireylerin% 50 ve% 95'inde 14 ve 16-18 yaşları arasında tamamlanır. Dolayısıyla tentoryumun opistiona göre açısının genişlemesine kemik yapıların sebep olduğunu düşünüyöruz(Resim 10). Dolayısıyla literatürde de bahsedildiği üzere hormonal faktörlerin ve genetik yapının etkisiyle posteriyor fossanın kemik yapılarını oluşturan oksipitoparyetal sinkondrozdaki etkilenim, protuberantia eksterna-opistion uzaklığını buna bağlı tentoryumun açısını değiştirebilir. Burada meydana gelecek etkilenim sadece tentoryum açısını değiştirmekle kalmayıp daha sığ bir posteriyor fossaya yol açabileceğini düşünmekteyiz.



Resim 10: CM'u olmayan erişkin bir hastanın tentoryum pozisyonu. Tentoryum-opisthion açısı: $96,7^{\circ}$. Chiari malformasyonu olan hastaların ortalamasına($97,95^{\circ}$) yakın bir değer olarak izlenmektedir. Tentoryum-opisthiona açısının normal bireylere göre geniş açılı yerleşimine rağmen CM'u izlenmemektedir.

Burada bir diğ er konu foramen magnumun CM'lu hastalarda tonsillerin herniasyonu ile oluşan sıkışıklığ a bir yanıt vermediğ idir. CM'lu hastalarda FM a-p ve lateral ç apları, klivus kalınlığ ının sağlıklı bireylerle karşılaştırıld ında değişikliğ e yol uğramad ıđ ını g örüyoruz. Bunun da yine sinkondral büyümenin etkisi ile olduğ unu, esas problemin eklemdeki büyüme faktörlerinin etkisi olduğ unu düşünüyoruz. CM'u basion-opistion hattından aşağ ı sarkan tonsil herniasyonu olarak düşünmekten çok basion – opistion hattının yeterince kaudale yerleşmemesinin bir sonucu mu olduğ unun tartışılması gerektiğ idir(Resim 11).Resim 11 de olduğ u gibi kimi hastada hiperosteoze gibi kalvaryumu genişleten faktörler olsa bile özellikle CM'lu hastaların kraniumunda yapısal zayıflık dikkati çekmektedir. Burada kısa bir klivus, yeteri kadar kaudale yerleşmemiş FM, ve serebellum ve olası etraf yapıların kaudale herniasyonu ile ortaya çıkan nöral kompresyon şikayetleri, bugünkü bilgiler ış ığında 'edinimsel' olarak değerlendirdiğ imiz CM1'li hastalarda KVB'deki konjenital temeli gözler önüne sermektedir.



Resim 11: a:normal erişkin bireyin midsagittal eksenindeki BT incelemesi b: Erişkin tip CM'u olan hastanın midsagittal ekseninde BT incelemesi.

Kafa tabanında olası genetik etkilerin, büyüme faktörlerinin etkisi halen tartışmalı bir konudur. Basion- dens mesafesinin CM'lu hastalarda daha kısa olduğ unu buna rağ men ise klivusun sağlıklı bireylere göre daha kısa olduğ unu görmekteyiz. Ancak dens CM'lu hastalarda daha uzundur. Proatlastan gelişen densin superior ucu baziller invajinasyonlu hastalarda McRae hattını geç ip servikomedüller bileşkeye bası

yapmaktadır. Erişkin tip chiari malformasyonlu hastalarda medulla oblongatanın kaudale herniasyonu ve baziler invajinasyonun insidansına baktığımızda, tonsiller herniasyona ek olarak medüller herniasyonu olan iki hastadan birinde baziler invajinasyon, diğerinde ise oldukça kısa bir klivus bulunduğunu gördük. Baziler invajinasyonlu iki hastanın MR tetkikinde sfenooksipital sinkondroz tanımlanan birinde, anlamlı ölçüde kısa bir basioksiput mevcuttu . Baziller invajinasyonu olan erişkin tip chiari malformasyonlu hastalarda gözlenen medulla oblongata herniasyonu, chiari malformasyonu ile ilişkili primer bir anomali olarak düşünülme yerine, oksipital hipoplaziye bağlı posterior fossa yoğunluğuyla beraber basioksiputta kısalma ile açıklanabilir.

Sella hacminin opere olan CM'lu hastalarda daha düşük bulunduğumuzu ve bunun istatistiki olarak anlamlılığı tartışılması gereken bir diğer konuyu oluşturmaktadır. Opere edilen erişkin tip CM'lu hastalarımızda boy ortalamaları normal erişkin gruba göre daha kısa olmakta, boyunlarının daha kısa olduğunu izlemekteyiz. Bazı çalışmalarda gördüğümüz özellikle pediatrik yaş grubunda CM'lu hastalarda growth hormon replasmanı sonrası CM'nin agreve olması, paget hastalığı gibi büyüme faktörleriyle ilişkili hormonal imbalans durumlarından yola çıkacak olursak chiari ve hipofiz hormonları arasında yeterli çalışma olmamakla beraber arasında pozitif korelasyon kurabileceğimiz ilişki olduğunu görmekteyiz. Ancak elbette sadece growth hormon değil, büyüme patterniyle ilişki kurulabilecek diğer tüm hormonal dengenin ve sinkondral eklemlerdeki büyüme faktörlerinin niteliklerinin beraberinde taranması gerektiğini düşünmekteyiz. Burada bir diğer problem hormonal bir yanıtın -varsa- bunun neden mi sonuç mu olduğunun da ortaya konmasıdır. Sella hacmi elbette tek başına bizim için yol gösterici olmaktan uzaktır.

Foramen magnumun sert damağa göre planını incelediğimizde CM'li hastalarda açının daha daraldığı, FM'nin yüz kemiklerine göre daha superior yerleşimi sonucu oluştuğunu görmekteyiz. Gelişimsel süreçte kraniumda yüz kemikleri, paranasal kemiklerin gelişimi ve diğer vücut yapılarıyla orantılıdır. CM'lu hastaların yüz kemiklerinde ya da vücudun diğer uzun kemiklerinde gelişim anomalisine sekonder yapı bozukluğu izlenmemektedir. Problemin başlı başına kafa tabanını oluşturacak kemiklerde(KVB ve sfenoid kemik) gelişen bir patoloji olduğunu görmekteyiz. Bu durumda hormonal yanıtta oluşacak olası patoloji özellikle burada bir takım etkilenime yol açtığından çok buradaki büyüme faktörlerinde oluşan bir yanıt ve/ve ya yanıtızlığın sonucudur.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Chiari malformasyonları literatüre baktığımızda her geçen gün yeni yayınların eklendiği ve her geçen gün yeni hipotezlerin ortaya atıldığı bir hastalık grubunu oluşturmaktadır. Bu kadar çalışmaya rağmen bu hastalığı tek başına karşılayabilecek bir teori tam anlamıyla ortaya çıkmamıştır. Yapılan çalışmamızda gördük ki hormonal denge ve chiari ve bunların embriyogenetik temelleri hakkında daha fazla bilgiye sahip olmamız hastalığa bakış açımıza yeni bilgiler katacağını düşünmekteyiz. Özellikle hormonal metabolizmaya sekonder sinkondral eklemlerde oluşan yanıtların incelenmesi, bunların genetik temelleri hastalığa bakış açımızı artıracaktır. Bugünkü bilgilerimiz ışığında KVB'nin gelişimsel sürecinin embriyogenetik temelleri ortaya kondukça hastalığa bakış açımız

değişecektir.

KAYNAKLAR

- 1- Batzdorf U: Chiari 1 malformation of syringomyelia. Evaluation of surgical therapy by magnetic resonance imaging. *J Neurosurg* 1988; 68: 726-730.
- 2- Cahan LD, Bentson JR: Considerations in the diagnosis and treatment of syringomyelia and the Chiari malformation. *J Neurosurg* 1982; 57: 24-31.
- 3- Chiari H: Über Veränderungen des Kleinhirns infolge von Hydrocephalie des Grosshirns. *Dtsch Med Wschr* 17:1172–1175,1891
- 4- Chiari H: Über die Veränderungen des Kleinhirns, der Pons und der Medulla oblongata in Folge von congenitaler Hydrocephalie des Grosshirns. *Denkschr Akad Wissensch Math Naturw Cl* 63:71–116, 1895
- 5- Cleland J: Contribution to the study of spina bifida, encephalocele, and anencephalus. *J Anat Physiol* 17:257–292, 1883
- 6- Arnold J: Myelocyste, Transposition von Gewebskeimen und Sympodie. *Beitr Path Anat* 16:1–28, 1894
- 7- Schwalbe E, Gredig M: Ueber Entwicklungströrungen des Kleinhirns, Hirnstamms und Halsmarks bei Spina bifida (Arnold'sche und Chiari'sche Missbildung). *Beitr Path Anat* 40:132–194, 1907
- 8- Russell DS, Donald C: The mechanism of internal hydrocephalus in spina bifida. *Brain* 58:203–215, 1935
- 9- Schwalbe E, Gredig M: Ueber Entwicklungströrungen des Kleinhirns, Hirnstamms und Halsmarks bei Spina bifida (Arnold'sche und Chiari'sche Missbildung). *Beitr Path Anat* 40:132–194, 1907
- 10- McConnell AA, Parker HL: A deformity of the hind-brain associated with internal hydrocephalus. Its relation to the Arnold–Chiari malformation. *Brain* 61:415–429, 1938
- 11- Aring CD: Cerebellar syndrome in an adult with malformation of the cerebellum and brain stem (Arnold–Chiari deformity), with a note on the occurrence of “torpedos” in the cerebellum. *J Neurol Psychiatry* 1:100–109, 1938
- 12- List CF: Neurologic syndromes accompanying developmental anomalies of occipital bone, atlas, and axis. *Arch Neurol* 45: 577–616, 1941
- 13- Cahan LD, Bentson JR: Considerations in the diagnosis and treatment of syringomyelia and the Chiari malformation. *J Neurosurg* 57:24–31, 1982

- 14- Badie B, Mendoza D, Batzdorf U: Posterior fossa volume and response to suboccipital decompression in patients with Chiari I malformation. *Neurosurgery* 37:214–218, 1995
- 15- Di Lorenzo N, Palma L, Palatinsky E, et al: “Conservative” cranio-cervical decompression in the treatment of syringomyelia- Chiari I complex. A prospective study of 20 adult cases. *Spine* 20:2479– 2483, 1995
- 16- Dyste GN, Menezes AH, VanGilder JC: Symptomatic Chiari malformations. An analysis of presentation, management, and long-term outcome. *J Neurosurg* 71:159–168, 1989
- 17- Eisenstat DD, Bernstein M, Fleming JF, et al: Chiari malformation in adults: a review of 40 cases. *Can J Neurol Sci* 13: 221–228, 1986
- 18- Goel A, Bhatjiwale M, Desai K: Basilar invagination: a study based on 190 surgically treated patients. *J Neurosurg* 88: 962–968, 1998
- 19- Guyotat J, Bret P, Jouanneau E, et al: Syringomyelia associated with Type I Chiari malformation. A 21-year retrospective study on 75 cases treated by foramen magnum decompression with a special emphasis on the value of tonsils resection. *Acta Neurochir* 140:745–754, 1998
- 20- Klekamp J, Batzdorf U, Samii M, et al: The surgical treatment of Chiari I malformation. *Acta Neurochir* 138:788–801, 1996
- 21- Levy WJ, Mason L, Hahn JF: Chiari malformation presenting in adults: a surgical experience in 127 cases. *Neurosurgery* 12: 377–390, 1983
- 22- Stovner LJ, Rinck P: Syringomyelia in Chiari malformation: relation to extent of cerebellar tissue herniation. *Neurosurgery* 31:913–917, 1992
- 23- Arey LB. *Developmental Anatomy. A Textbook and Laboratory Manual of Embryology.* 7th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1965:404–407
- 24- Menezes AH. Normal and abnormal development of the craniocervical junction. In: Crockard A, Hayward R, Hoff JT, eds. *Neurosurgery: The Scientific Basis of Clinical Practice.* Boston, MA: Blackwell Scientific Publications; 1992:63–83
- 25- Bardeen CR. Early development of the cervical vertebra and base of the occipital bone in man. *Am J Anat* 1908;8:181–186
- 26- Björk A. Cranial base development. *Am J Orthod* 1955;41:198–225

- 27- Francel PC, Persing JA, Dodson EE. Embryology of craniofacial development. In: Crockard A, Hayward R, Hoff JT, eds. *Neurosurgery: The Scientific Basis of Clinical Practice*. Boston, MA: Blackwell Scientific Publications; 1992:48–62
- 28- Gasser RF. Early formation of the basicranium in man. In: Bosma JF, ed. *Symposium on Development of the Basicranium*. Bethesda, MD: Department of Health, Education, and Science Publication (NIH); 1976:29–43
- 29- de Beer GR. *The Development of the Vertebrate Skull*. Oxford, England : Clarendon Press; 1937:356–373
- 30- Melsen B. The cranial base. *Acta Odontol Scand* 1974;32(Suppl62):9–111
- 31- Menezes AH, Fenoy KA. Remnants of occipital vertebrae: proatlas segmentation abnormalities. *Neurosurgery* 2009;64(5):945–953, discussion 954
- 32- Ganguly DN, Roy KKS. A study on the craniovertebral joint in the man. *Anat Anz Bd*. 1964;114:433–452
- 33- Gladstone RJ, Wakeley CPG. Variations of the occipito-atlantal joint in relation to the metameric structure of the craniovertebral region. *J Anat* 1925;59(Pt 2):195–216
- 34- Fotos J, Olson R, Kanekar S. Embryology of the brain and molecular genetics of central nervous system malformation. *Semin Ultrasound CT MR* 2011; 32: 159–166.
- 35- Volpe P, Campobasso G, De Robertis V, et al. Disorders of prosencephalic development. *Prenat Diagn*. 2009; 29: 340–354.
- 36- Hoyte DAN. The role of the cranial base in normal and abnormal skull development. In: Persing JA, Edgerton MT, Jane JA, eds. *Scientific Foundation and Surgical Treatment of Craniosynostosis*. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1989
- 37- Lanier RR Jr. Anomalous cervico-occipital skeleton in man. *Anat Rec* 1939;73:189–207
- 38- Macklin CC. The skull of a human fetus of 44 mm. *Am J Anat* 1914;16:317–426
- 39- Müller F, O’Rahilly R. The human chondrocranium at the end of the embryonic period, proper, with particular reference to the nervous system. *Am J Anat* 1980;159(1):33–58
- 40- Garber JN. Abnormalities of the atlas and axis vertebrae: congenital and traumatic. *J Bone Joint Surg Am* 1964;46:1782–1791

- 41- Gray SW, Romaine CB, Skandalakis JE. Congenital fusion of the cervical vertebrae. *Surg Gynecol Obstet* 1964;118:373–385
- 42- Wollin DG. The os odontoideum: separate odontoid process. *J Bone Joint Surg Am* 1963;45:1459–1471
- 43- Macalister A. Notes on the development and variations of the atlas. *J Anat Physiol* 1893;27(Pt 4):519–542
- 44- Fielding JW, Hensinger RN, Hawkins RJ. Os odontoideum. *J Bone Joint Surg Am* 1980;62(3):378–383
- 45- Francel PC, Persing JA, Dodson EE. Embryology of craniofacial development. In: Crockard A, Hayward R, Hoff JT, eds. *Neurosurgery: The Scientific Basis of Clinical Practice*. Boston, MA: Blackwell Scientific Publications; 1992:48–62
- 46- Barkovich AJ, Millen KJ, Dobyns WB. A developmental and genetic classification for midbrain-hindbrain malformations. *Brain J Neurol* 2009; 132: 3199–3230.
- 47- Donkelaar HJ, Lammens M, Wesseling P, et al. Development and developmental disorders of the human cerebellum. *Neurology* 2003; 250: 1025–103.
- 48- Kanekar S, Shively A, Kaneda H. Malformations of ventral induction. *Semin Ultrasound CT MR* 2011; 32: 200–210.
- 49- Shekdar K. Posterior fossa malformations. *Semin Ultrasound CT MR* 2011; 32: 228–241.
- 50- Nyberg DA, McGahan J, Pretorius DH, et al., editors. *Diagnostic Imaging of Fetal Anomalies*, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003.
- 51- Manto MU, Pandolfo M. *The Cerebellum and Its Disorders*, Cambridge: Cambridge University Press, 2002.
- 52- Estroff JA, Scott MR, Benacerraf BR. Dandy-Walker variant: Prenatal sonographic features and clinical outcome. *Radiology* 1992; 185: 755–758.
- 53- Sellick GS, Barker KT, Stolte-Dijkstra I, et al. Mutations in PTF1A cause pancreatic and cerebellar agenesis. *Nat Genet* 2004; 36: 1301–1305
- 54- Schijman E. History, anatomic forms, and pathogenesis of Chiari I malformations. *Childs Nerv Syst* 2004; 20: 323–328.
- 55- Kanekar S, Kaneda H, Shively A. Malformations of dorsal induction. *Semin Ultrasound CT MR* 2011; 32: 189–199.

- 56- Rollins N, Joglar J, Perlman J. Coexistent holoprosencephaly and Chiari II malformation. *Am J Neuroradiol* 1999; 20: 1678–1681.
- 57- Elster AD, Chen MY. Chiari I malformations: Clinical and radiologic reappraisal. *Radiology* 1992; 183: 347–353.
- 58- Marin-Padilla M, Marin-Padilla TM. Morphogenesis of experimentally induced Arnold–Chiari malformation. *J Neurol Sci* 1981; 50: 29–55.
- 59- Nishikawa M, Sakamoto H, Hakuba A, et al. Pathogenesis of Chiari malformation: A morphometric study of the posterior cranial fossa. *J Neurosurg* 1997; 86: 40–47.
- 60- Barkovich AJ, Wippold FJ, Sherman JL, et al. Significance of cerebellar tonsillar position on MR. *Am J Neuroradiol* 1986; 7: 795–799.
- 61- Mikulis DJ, Diaz O, Egglin TK, et al. Variance of the position of the cerebellar tonsils with age: Preliminary report. *Radiology* 1992; 183: 725–728.
- 62- Steinbok P. Clinical features of Chiari I malformations. *Childs Nerv Syst* 2004; 20: 329–331.
- 63- Ball WS, Jr, Crone KR. Chiari I malformation: From Dr Chiari to MR imaging. *Radiology* 1995; 195: 602–604.
- 64- el Gammal T, Mark EK, Brooks BS. MR imaging of Chiari II malformation. *Am J Roentgenol* 1988; 150: 163–170.
- 65- Wolpert SM, Anderson M, Scott RM, et al. Chiari II malformation: MR imaging evaluation. *Am J Roentgenol* 1987; 149: 1033–1042.
- 66- McLone DG, Knepper PA. The cause of Chiari II malformation: A unified theory. *Pediatr Neurosci* 1989; 15: 1–12.
- 67- Stevenson KL. Chiari Type II malformation: Past, present, and future. *Neurosurg Focus* 2004; 16: E5.
- 68- Wong SK, Barkovich AJ, Callen AL, et al. Supratentorial abnormalities in the Chiari II malformation, III: The interhemispheric cyst. *J Ultrasound Med* 2009; 28: 999–1006.
- 69- Hadley DM. The Chiari malformations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72(Suppl 2): ii38–ii40.
- 70- Cakirer S. Chiari III malformation: Varieties of MRI appearances in two patients. *Clin Imaging* 2003; 27: 1–4.
- 71- Ambekar S, Devi BI, Shukla D. Large occipito-cervical encephalocele with Chiari III malformation. *J Pediatr Neurosci* 2011; 6: 116–117.

- 72- Di Chiro G., Nelson K.B. The volume of the sella turcica // *Am J Radiol.* - 1962. - V. 87. - P. 989-1008.
- 73- Tubbs RS, Wellons 3rd JC, Smyth MD, Bartolucci AA, Blount JP, Oakes WJ, et al. Children with growth hormone deficiency and Chiari I malformation: a morphometric analysis of the posterior cranial fossa. *Pediatr Neurosurg.* 2003;38(6):324–8.
- 74- Tubbs RS, Webb D, Abdullatif H, Conklin M, Doyle S, Oakes WJ. Posterior cranial fossa volume in patients with rickets: insights into the increased occurrence of Chiari I malformation in metabolic bone disease. *Neurosurgery.* 2004;55(2):380–3.
- 75- Hamilton J, Chitayat D, Blaser S, Cohen LE, Phillips JA III, Daneman D: Familial growth hormone deficiency associated with MRI abnormalities. *Am J Med Genet* 80:128–132, 1998

