

Chiari Tip 1 Malformasyonu ve Siringomiyeli: Patofizyoloji

Chiari Type 1 Malformation and Syringomyelia: Pathophysiology

Feyza KARAGÖZ GÜZEY, Azmi TUFAN

Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroşirürji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi: Feyza KARAGÖZ GÜZEY / E-posta: fkarag@yahoo.com

ÖZ

Hem Chiari tip 1 malformasyonunun, hem de eşlik eden siringomiyelinin patofizyolojisinin açıklanması için çok farklı teoriler ortaya atılmıştır. Chiari tip 1 malformasyonunun gelişmesiyle ilgili primer paraaksiyal mezodermal yetersizlik teorisi büyük oranda kabul görmektedir. Oysa siringomiyeli gelişmesini açıklayanlar içinde genel kabul gören bir teori yoktur. Bu teorileri genel olarak siringomiyeli sıvısının beyin omurilik sıvısı ve hücrelerarası sıvı kaynaklı olduğunu savunanlar olmak üzere ikiye ayırarak incelemek öne sürülen patofizyolojik mekanizmaların anlaşılmasını kolaylaştırır.

Bu derlemede Chiari tip 1 malformasyonu ve beraber bulunan siringomiyelinin gelişmesini açıklayan teoriler değerlendirilmiştir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Chiari tip 1 malformasyonu, Patofizyoloji, Siringomiyeli

ABSTRACT

Many theories have been put forward to explain the pathophysiology of both Chiari type 1 malformation and the associated syringomyelia. The theory of primary paraxial mesodermal insufficiency is generally accepted to explain the development of Chiari type 1 malformation. However, there is no widely accepted theory that explains the development of the associated syringomyelia. Classifying syringomyelia theories in two groups as those accepting the cerebrospinal fluid or interstitial fluid as the source of the syrinx fluid makes it easier to understand the pathophysiological mechanisms underlying the development of syringomyelia. In this review, we discuss the pathophysiological theories of Chiari type 1 malformation and syringomyelia.

KEYWORDS: Chiari type 1 malformation, Pathophysiology, Syringomyelia

GİRİŞ

Chiari tip 1 malformasyonu (CM1) sıklıkla siringomiyeliyle (SM) birlikte olan ve belirtsiz saptanan olgulardan ağır tetraparizeze hatta ani ölüme kadar değişen çok geniş bir yelpazede klinik tablo oluşturabilen heterojen bir hastalık grubudur. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tekniğinin gelişmesi ve artık kuşkulu yakınmaları olan hastalara bile rutin uygulanır hale gelmesi nedeniyle CM1 giderek daha sık saptanmaktadır. Chiari'nin bu hastalık grubunu tanımlamasından beri hem Chiari malformasyonlarının, hem de eşlik eden SM'nin patofizyolojisini açıklamaya yönelik çok sayıda çalışma yapılmış ve farklı teoriler ortaya atılmıştır. Buna rağmen bu heterojen grubun tüm yönleriyle açıklanmasını sağlayacak bir teori henüz geliştirilememiştir. Bu derlemede CM1'in ve SM'nin patofizyolojisi ile ilgili görüşler ve çalışmalar derlenmiştir. Öncelikle CM1, ardından SM ile ilgili teoriler ele alınmıştır.

CHIARI TIP 1 MALFORMASYONUNUN GELİŞMESİ

Chiari tip 1 malformasyonu basitçe serebellar tonsillerin foramen magnumdan üst servikal kanala fıtıklaşması olarak tanımlanabilirse de aslında bu klasik tanım içine farklı nedenlerle ve olasılıkla farklı patofizyolojik mekanizmalarla oluşan

farklı hastalıklar girer. Milhorat (50) farklı nedene bağlı 5 tip CM1 tanımlamıştır: 1-Arka çukurda sıkışıklığa bağlı klasik tip; 2-omuriliğin aşağı doğru gerilmesine bağlı tip; 3-üst servikal eklemlerdeki instabiliteye bağlı tip; 4-kafa içi basınç artışına bağlı tip ve 5-spinal alanda basınç düşüklüğüne bağlı tip. İlk tipi dışındakilerde belirli bir etiyolojik faktör saptamak ve ona uygun tedavi yapmak mümkündür. Aşağıda nedeni bilinmeyen klasik tip CM1 ile ilgili teoriler ele alınmıştır.

On dokuzuncu yüzyıldan itibaren Chiari malformasyonlarının gelişmesiyle ilgili farklı teoriler ortaya atılmıştır. Bunların hemen tümü spina bifida ile birlikte olan Chiari malformasyonu tiplerini açıklamaya yöneliktir ve CM1'in gelişmesini açıklamakta yetersiz kalmıştır. Stevenson bu teorileri 4 grupta toplamıştır (67):

1- Fetal hidrocefali teorileri: Chiari de dahil olmak üzere, bazı araştırmacılar Chiari malformasyonlarının gelişmesini supratentoryal ve infratentoryal kompartmanlar arasındaki dengesizliğin neden olduğu fetal hidrocefaliye bağlamış, hidrocefalinin arka çukur yapılarını aşağı ittiğini ileri sürmüştür. Ancak Chiari malformasyonu olgularının hepsinde hidrocefali yoktur ve arka çukurun küçük olmasının ve tentoryumun aşağıda yerleşmesinin bu teorilerle açıklanması güçtür (67).

2- Disgenezi teorileri: Gelişimin durması ve disgeneziye dayandırılan teroiler ilk kez Cleland tarafından ortaya atılmıştır. Ancak bu teorilerle de bu malformasyonlara eşlik eden diğer anatomik bozuklukları açıklamak mümkün olmamıştır (67).

3- Traksiyon teorileri: Penfield ve başka araştırmacılar tarafından miyelomeningosele nedeniyle omuriliğin aşağıya çekilmesi sonucu arkabeynin de aşağı çekildiği ileri sürülmüştür (67), ancak sonraki çalışmalar alt seviyelerden uygulanan traksiyonun omurilikte 4 seviyeyi etkileyebileceğini, daha yukarıdaki seviyelerin bundan etkilenmediğini göstermiştir (18).

4- Küçük arka çukur teorisi: Marin-Padillalar deneysel çalışmalara dayanarak (43) CM1 de dahil olmak üzere Chiari malformasyonlarının embriyonal dönemde oksipital kemik gelişmesine katkıda bulunan primer paraaksiyal mezoderimde bir gelişme bozukluğu sonucu ortaya çıktığını, bu nedenle arka çukurun küçük kaldığını ve tonsil fıtıklaşmasının buna ikincil olarak geliştiğini ileri sürmüşlerdir. Omurilikteki defektten beyin omurilik sıvısı (BOS) kaybının ikincil mikrosefaliye ve arka çukurun küçük kalmasına neden olabileceği de ileri sürülmüştür (55).

McLone ve Knepper (46) bu teorilerin bazı yönlerini alan "birleştirici" teoriyi ortaya atmıştır. Bu teoriye göre spinal alandaki açıklık BOS kaybına neden olur. Normalde nöral tüpün kapanması hızlı beyin gelişmesini sağlarken tüpün açık kalması bunu engeller ve değişik anomalilerin gelişmesine neden olur. Örneğin telensefalik ventriküller tam gelişemediği için nöronların ventrikül zondan göçü, olması gerektiği gibi gerçekleşmez ve kortikal heterotopiler, giral anomaliler, kallozal disgeneziler ortaya çıkar. Üçüncü ventrikülün yeterince genişleyememesi iki talamusun birbirine temasına ve massa intermedianın geniş olmasına neden olurken dördüncü ventrikülün yetersiz genişlemesi beyin sapı gelişmesini etkiler ve kafa çiftlerinin çekirdeklerinde anormal bağlantılara yol açar. Ventrikül içindeki basıncın düşük olması mezenkimal ve endokondral kemikleşmeyi de bozar ve arka çukurun gelişmesi geri kalır. Zamanla serebellum geliştikçe arka çukur küçük olduğu için arkabeyin yapıları aşağı ve yukarı doğru fıtıklaşır.

Bu teorilerin hemen tümü açık nöral tüp defektleriyle birlikte olan Chiari malformasyonlarının gelişmesini açıklamaya yöneliktir. Sadece Marin-Padillaların teorisi (43) diğer tiplerle birlikte CM1'in de gelişmesini açıklamaya çalışır. Kraniovertebral bileşke ve bazikranium primer paraaksiyal mezodermden köken alan C1-2 somitlerinden gelişir. Marin-Padilla ve Marin-Padilla primer paraaksiyal mezodermdeki gelişme bozukluğunun, ortaya çıktığı embriyonal döneme göre farklı tiplerde Chiari malformasyonu ve nöral tüp defektlerine neden olduğunu ileri sürmüştür. Eğer bozukluk nöral tüpün kapanmasından önce veya kapanması sırasında ortaya çıkarsa meningomiyelosele gibi ağır malformasyonlarla birlikte Chiari tip 2 malformasyonu gelişmesine; nöral tüp kapandıktan sonra ortaya çıkarsa CM1 gelişmesine yol açar. Bütün bu tiplerde benzer kafatası ve üst servikal iskelet bozuklukları vardır, arka çukur küçüktür. CM1'de yenidoğan döneminde genellikle nöral dokuda fıtıklaşma yoktur, çünkü serebellumun gelişmesi doğumdan sonra özellikle ilk birkaç

ay içinde gerçekleşir. İskelet gelişme yetersizliği sonucu arka çukurun küçük kaldığı olgularda serebellum geliştikçe, iskelet yetersizliğinin derecesine bağlı olarak spinal kanala doğru fıtıklaşmaya başlar.

Primer paraaksiyal mezodermal yetersizliğin nedenleri çok iyi bilinmemektedir. Marin-Padillaların deneysel çalışmasında gebe hamsterlere yüksek doz A vitamini verilmesinin buna neden olduğu bildirilmiştir (43). Başka bir deneysel çalışmada reovirüslerin de etken olabileceği gösterilmiştir (40).

İnsanlarda CM1 gelişmesinde genetik faktörlerin sorumlu olabileceği düşünülmüştür. Literatürde çok sayıda CM1'li aile (36) ve ikiz-üçüz olgu sunumları (31) vardır. Büyük bir çalışmada belirtilen 364 CM1 olgusunun %12'sinde en az bir yakın akrabada CM1 ya da SM öyküsü olduğu bildirilmiş (49), başka bir çalışmada 500 olgu içinde ailevi CM1 prevalansı %3 olarak saptanmıştır (75). Ailevi olguların soyağacı değerlendirmeleri otozomal dominant kalıtımla birlikte vertikal geçiş olduğunu destekler, ama azalmış penetrans ve otozomal resesif geçiş de bildirilmiştir (61).

Ayrıca CM1, Klippel-Feil sendromu (KFS) ve nörofibromatozis tip 1 (NF1) gibi genetik temelli bilinen durumlarla sık birliktelik gösterir. KFS'nin büyüme faktörleriyle ilişki olduğu düşünülmektedir. Bir çalışmada, CM1 olgularında büyüme faktörleri 6 ve 3'ün genlerinin yerleştiği 8 ve 12.kromozomlara ait kanıtlar bulunmuştur (42).Yine aynı çalışmada gelişimsel genlerin epigenetik sessizleştirilmesiyle ilişkili olan SUZ12 proteinini kodlayan genin CM1 ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Bu gen ilginç olarak 17.kromozomda NF1 genine yakın yerleşmiştir ve NF1 olgularının bazılarında SUZ12 geni de dahil olmak üzere daha geniş bir alanı içeren nokta mutasyonları olabileceği (51), bu iki hastalığın ortak bir genetik temele dayanabileceği düşünülmüştür (42).

Sendromlarla ilişkili olmayan 23 CM1 ailesinde yapılan bir gen tarama çalışmasında ise 9 ve 15.kromozomların sorumlu olabileceği bildirilmiştir (8). Sekula ve ark. (62) CM1'li ailelerde 15q21'de yerleşmiş fibrillin-1 genini aday gen olarak bildirmiştir. KFS ile ilişkili olan PAX gen ailesi de suçlanmıştır (61). Markunas ve ark. (42) 44 pediatrik olguda CM1 ile ilişkili olmaya aday bazı genler belirlemiştir: Osteoblast oluşumu ve kemik gelişmesiyle ilişkili olan ETS 1 ve ETS 2 genleri, kondrosit oluşumu ve olgunlaşmasıyla ilişkili olan NOTCH genleri, özellikle NOTCH4 geni ve TGFBR II (trombosit büyüme hormonu beta reseptör II) geni. Aynı ekibin başka bir çalışmasında (41) 22. ve 1.kromozomların güçlü adaylar olduğu bildirilmiştir.

Paraaksiyal mezodermal yetersizlik teorisinin temeli arka çukurun küçük olması ve bunun neden olduğu iskelet/nöral doku hacim uyumsuzluğu sonucu fıtıklaşma gelişmesidir. Bu teoriyi destekleyecek şekilde CM1 olgularında arka çukurun küçük olduğunu bildiren çok sayıda klinik çalışma vardır (3, 4, 30, 33, 53, 76). Bazı yazarlar sadece orta hat MRG kesitlerinde bazioksipt uzunluğu, klivus uzunluğu gibi parametrelerin ölçümünü, bazıları ise hacim hesaplanmasını önermiştir. Bağcı ve ark (5) arka çukur hacminin Cavalieri yöntemiyle elle yapı-

lan ölçümlerinin yanıltıcı olabileceğini bildirmiş, hacmin MRG üstünden dijital olarak hesaplanmasını önermişlerdir. Sgourous ve ark. (63) sadece CM1 olan olgularda arka çukur hacminin normal kontrollerden farklı olmadığını, oysa CM1 ile birlikte SM bulunanlarda anlamlı olarak küçük olduğunu bildirmiştir. Nishikawa ve ark.nın (52) çalışmasında CM1'li olguların arka çukur hacimlerinin normal kontrollerden farklı olmadığı, ancak arka çukur içinde bulunan nöral dokunun arka çukur hacmine oranının CM1 olgularında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu bildirilmiştir.

Dekompresyonla arka çukur hacminin artırılması sonrası serebellumun normal yerine ve görünümüne dönmesi de CM1'in arka çukurun küçük olmasına ikincil geliştiği görüşünü destekler (5, 45). Paraaksiyal mezodermal yetersizlik teorisini destekleyen bir diğer bulgu CM1 olgularında yine paraaksiyal mezodermle ilişkili geliştiği bilinen oksipital-üst servikal kemik yapıdaki anomalilerin sık görülmesidir. Olguların üçte iki kadarında eşlik eden baziler invaginasyon, atlasın oksipitalizasyonu, KFS gibi kemik anomalileri saptanır (61).

Doğum sonrası sfenookspital sinkondrozisin erken kapanmasının da arka çukurun küçük kalmasına ve CM1 gelişmesine neden olabileceği ileri sürülmüştür (30, 53, 73). Normalde bu sinkondrozis sayesinde kafa tabanının büyümesi pubertaya kadar devam eder. Hwang ve ark. (30) bu sütürün erken kapanmasının arka çukur hacminin yeterince artmamasına ve koroner sütürün erken kapanmasında görülen oksisefaliye benzer şekilde dar bir tünel halini almasına neden olabileceğini ileri sürmüştür (30).

Ailevi D vitaminine dirençli raşitizm, büyüme hormonu yetersizliği, psödohipoparatiroidi, akondroplazi gibi arka çukur büyümesini bozan nedenlerin de CM1 gelişmesine neden olduğu bildirilmiştir (61).

CHIARI TIP 1 MALFORMASYONUNDA SİRİNGOMİYELİ GELİŞMESİ

Siringomiyeli ilk kez 1700'de Brunner tarafından disrafik bir hastalık olarak tanımlanmıştır (28). Başka birçok nedene bağlı olabilen SM, CM1'e de sıklıkla eşlik eder. CM1 olgularının %40-60 kadarında SM bulunur (28, 49, 66).

Neden bazı CM1 olgularında SM gelişirken bazılarında gelişmediği çok açık değildir. CM1'de SM gelişmesi ile tonsil fitiklaşmasının derecesi arasında ilişki saptanamamıştır. Stovner ve Rinck (71) tonsil fitiklaşmasının 9-14 mm olduğu olgularda fitiklaşmanın daha az ya da daha fazla olduğu olgulara göre anlamlı olarak daha yüksek oranda SM geliştiğini bildirmiştir. Yamazaki ve ark. (79) tonsil fitiklaşmasının SM ile birlikte olmayan CM1 olgularında, SM olanlara göre anlamlı olarak daha fazla olduğunu bildirmiştir. Ancak bu sonuçlar başka çalışmalarda desteklenmemiştir (44, 45).

Özellikle CM1'e eşlik eden SM'nin nasıl oluştuğunu açıklamak için değişik teoriler ortaya atılmıştır. Bu teorilerde SM sıvısının nereden, nasıl ve hangi itici güçle omurilik içine girdiği açıklanmaya çalışılmıştır. Bu teoriler basitçe (4.ventrikül yoluyla ya da spinal subaraknoid alandan giren) BOS'u (6, 17, 54, 69, 70, 78) veya hücrelerarası sıvıyı (21, 22, 35, 37, 38) SM sıvısının kaynağı olarak kabul eder (Tablo I). Her teori kendinden sonra gelenleri etkilemiş ve bu durumu açıklama yolunda yeni bir taş eklemiştir.

Normal koşullarda spinal subaraknoid alan beyin kan akımının nabız dalgalarını emen ve omuriliğe düzgün bir kan akımı sağlayan bir şok emici görevi görür. Her sistolde foramen magnumdan 1,5 ml kadar BOS spinal alana geçer ve diyastolde kafa içine geri döner (26). Bu hacim değişiklikleri spinal alanda dura içindeki ve dışındaki venlerin hacmi değiştirilerek karşılanır. Oluşan BOS akımı ve venöz kan azalması servikalden torakale doğru azalır (31). Bu şekilde, birim basınç başına

Tablo I: Chiari Tip 1 Malformasyonunda Siringomiyeli Gelişme Teorilerinde Siringomiyeli Sıvısının Kaynağı ve Sıvının Omurilik İçine Girmesini Sağlayan İtici Güç

Teori	SM sıvısının kaynağı	İtici güç
BOS kaynaklı SM sıvısı teorileri		
Gardner (17)	4.ventrikül	Arteryel-BOS nabız dalgaları
Williams (78)	4.ventrikül	Venöz basınç değişiklikleri/Valsalva manevrası
Ball ve Dayan (6)	Spinal subaraknoid aralık	Venöz basınç değişiklikleri/Valsalva manevrası
Stoodley (68, 69, 70)	Spinal subaraknoid aralık	Spinal subaraknoid alanda yüksek nabız basıncı
Oldfield (54)	Spinal subaraknoid aralık	Tonsillerin piston hareketi
Hücrelerarası sıvı kaynaklı SM sıvısı teorileri		
Klekamp (34)	Hücrelerarası sıvı	Hücrelerarası sıvı üretiminin veya subaraknoid alana boşalmasına direncin artışı
Chang-Nakagawa (10, 11)	Hücrelerarası sıvı	Santral kanal- subaraknoid aralık basınç farkı
Levine (38)	Hücrelerarası sıvı	Spinal venöz tıkanıklık
Greitz (19-23)	Hücrelerarası sıvı	Omurilik içinde nabız basıncının artması
Koyanagi-Houkin (37)	Hücrelerarası sıvı	Posterior spinal venlerde kompliyansın azalması

BOS: Beyin omurilik sıvısı, **SM:** Siringomiyeli.

hacim değişikliği kompiyans olarak adlandırılır. Spinal duranın çok esnek yapısı ve epidural venöz plexusun geniş kapasitesi sayesinde kranyospinal kompiyans oldukça yüksektir. Oluşan basınç farkı subaraknoid alan ile omurilik arasında dengeli bir şekilde dağıtılır. Bu nedenle normalde omurilik içindeki basınç subaraknoid alan basıncına eşittir.

Subaraknoid alandaki herhangi bir darlık bu tamponlayıcı etkinin azalmasına neden olur. Darlık CM1'de foramen magnum düzeyinde olabileceği gibi başka nedenlerle spinal subaraknoid alanın herhangi bir yerinde de ortaya çıkabilir. Darlık varlığında iki senaryo gerçekleşebilir (64): ilkinde, eğer basınç farkı yeterince artırılabilirse, direnç artışına rağmen normal ya da azalmış bir akım sağlanabilir. Ama yeterli basınç farkı sağlanamazsa, BOS akımı azalacak ya da duracaktır. Bu durumda "kranyospinal ayrışma"dan bahsedilir. Birkaç çalışmada, kafaiçi ve spinal subaraknoid alanlarda basınç ölçümleriyle bu durum gösterilmiştir (24, 72, 78). Häckel ve ark. (24) SM olan olguların hemen hepsinde ayrışma saptandığını, oysa SM olmayan CM1 olgularının büyük bir kısmında ayrışma olmadığını bildirmiştir. Tachibana ve ark. (72) CM1-SM olgularında ayrışmanın boyun fleksiyonda iken ortaya çıktığını, ekstansiyonda düzeldiğini bildirmiştir. Heiss ve ark. (27) ise 20 CM1-SM olgusunda yatar pozisyonda Valsalva manevrası sırasında kafaiçi ve spinal subaraknoid basınçlar arasında belirgin bir fark oluşmadığını bildirmiştir. Oysa Williams'ın (78) teorisini dayandırdığı ve CM1 olgularında Valsalva manevrası sırasında kranyal ve spinal alan arasında belirgin basınç farkı saptadığı çalışmasında ölçümler oturur pozisyonda yapılmıştır.

Foramen magnum düzeyinde darlık varlığında kranyospinal kompiyans azalır. CM1'de kranyospinal kompiyansın belirgin olarak azaldığı (27), dekompresyon sonrası tekrar arttığı gösterilmiştir (65). Kranyospinal kompiyansın noninvaziv yöntemlerle ölçümünü sağlayan manyetik rezonans elastografi gibi teknikler halen geliştirilmeye çalışılmaktadır ve günümüzde rutin klinik uygulamaya girmiş bir yöntem henüz yoktur (64). Aynı şekilde kranyal ve spinal basınç ölçümleri için de invaziv girişimler gereklidir ve kranyal ya da spinal alana basınç ölçülmesi için girilmesi aslında orijinal sistemi de bozmakta ve gerçek basınç farklarının saptanmasını imkânsız hale getirmektedir. Zaten SM patofizyolojisinde önemli olduğu düşünülen asıl dolaşım komponenti olan spinal venöz yataktaki basınç, spinal BOS basıncının ancak 1-3 mmHg kadar altındadır ve bu kadar küçük basınç farklarının invaziv yöntemlerle bile hatasız ölçümü güçtür (64). Bu nedenlerle CM1'de SM gelişmesi ile ilgili teoriler halen teori niteliğindedir ve hiçbiri kanıtlanamamıştır. Hastalarda hidrodinamik durumun invaziv olmayan yöntemlerle saptanmasını sağlayacak yeni teknikler gelişmeden de kanıtlanmaları mümkün görünmemektedir. Yeni geliştirilmekte olan bir MRG tekniğinin BOS boşluklarına girilmeksizin basınç ölçümü sağlanması umut vaat etmektedir (3).

SM Sıvısının (4.Ventrikülden ya da Subaraknoid Alandan Geçen) BOS'tan Kaynaklandığını Savunan Teoriler

Gardner: Chiari tip 1 malformasyonunda SM gelişmesini

açıklamaya çalışan ve uzun süre literatürde kabul gören bir teori 1960'larda Gardner tarafından ortaya atılmıştır (17). Bu teoriye göre 4.ventrikül çıkışındaki bir tıkanıklık BOS'un nabız dalgaları etkisiyle obeks yoluyla doğrudan santral kanal içine girmesine neden olur. Bu nedenle "su çekici (water hammer)" teorisi olarak adlandırılan bu teorisin gereği, Gardner ameliyatında obeksin tıkanmasını önermiş ve bazen mortaliteye kadar varan ciddi sonuçları olan bu yöntem başka cerrahlar tarafından da uzun süre uygulanmıştır.

Bu teoriye yapılan en önemli eleştiri 4.ventrikülle santral kanal arasında genellikle doğrudan bir bağlantı saptanamamasıdır. Koyanagi ve Houkin (37) otopsi yapılmış 18 CM tip 1-SM olgusunun bulgularını derlemiş ve hiçbirinde ventrikülle santral kanal arasında doğrudan bağlantı olmadığını bildirmiştir. MRG incelemelerinde de böyle bir bağlantı sadece %14 olguda saptanabilmiştir (48). Heiss ve ark.'nın çalışmasında (27) 20 olgunun yalnız birinde 4.ventrikülle SM arasında doğrudan radyolojik bağlantı saptanmıştır.

Williams 1980'lerde uzun süre sonraki yazarları etkileyen kranyospinal ayrışma ya da emme etkisi teorisini ortaya atmıştır (78). Ayrıntılı BOS basınç ölçümlerine dayandırılan bu teoriye göre serebellar tonsiller BOS akımını aşağı doğru engelleyen tek yönlü bir tıkaç işlevi görür. Valsalva manevrası sırasında göğüs içi basınç artınca bu tıkaç yener ve spinal alandan kranyal alana bir miktar (12 ml kadar) BOS geçer, oysa sonrasında BOS spinal alana geri dönmeyiz. Giderek spinal alanda görece negatif basınç ortaya çıkar ve santral kanala 4.ventrikülden BOS emilir. Her Valsalva manevrasında SM içinde yukarı doğru, ardından aşağı doğru basınç dalgası oluşur ve SM'nin yukarı-aşağı doğru genişlemesine yol açar.

Bu teori de 4.ventrikülle santral kanal arasında doğrudan bağlantı varlığına dayanır ve Gardner teorisi için yapılan eleştiriler burada da geçerlidir. Ayrıca Heiss ve ark. (27) ameliyat sırasında farklı kompartmanlarda BOS basıncını ölçtüklerinde Valsalva manevrasının kranyal ve spinal alanlar arasında belirgin bir basınç değişikliğine neden olmadığını bildirmiştir. Bu yazarlar kendi çalışmalarında, basınç ölçümlerinin hasta düz yatarken yapılmasının ventriküler ve spinal iğneler arasında hidrostatik basınç farkı olmamasını sağladığını, Williams'ın çalışmasında ölçümlerin hasta uyanık ve oturur pozisyonda yapılması nedeniyle belirgin bir hidrostatik basınç farkı olduğunu ve bunun sonuçları değiştirdiğini belirtmişlerdir.

Ball ve Dayan (6) BOS'un SM içine 4.ventrikülden değil omuriliğin genişlemiş perivasküler aralıklarından girdiğini ileri sürmüştür ve bu görüş sonraki pek çok teoride kabul edilmiştir. Ball ve Dayan'a göre, BOS'un Wirchow-Robin boşluklarından geçmesini sağlayan kuvvet Valsalva manevrası sırasında spinal subaraknoid alanda artan basınçtır. Bu yazarlar da basınç artışının, Williams teorisinde olduğu gibi, kranyovertebral bileşkedeki tek yanlı valv mekanizmasına bağlı olduğunu ileri sürmüştür.

Stoodley ve ark. ise (69, 70), perivasküler boşluklardan BOS geçişini sağlayan itici gücün spinal subaraknoid alanda yüksek nabız basıncı olduğunu düşünmüştür.

Oldfield; Yeni MRG teknikleriyle BOS akımının noninvaziv olarak gösterilebilmesi ve hızının ve miktarının ölçülmesi CM1-SM patofizyolojisinin incelenmesine büyük katkı sağlamıştır. Oldfield ve ark. (54) 1994'te, MRG ile BOS akım çalışmaları sonucu piston teorisini ortaya atmıştır. Bu teoride kalp sistolü sırasında tonsillerin üst servikal kanaldaki piston hareketi SM'nin üst kısmına omurilik dışından bası yapar, SM içinde Williams teorisinde olduğu gibi aşağı doğru bir dalga hareketine yol açar. Bunun sonucu SM'nin alt kısmı genişler. Servikal bölgede artmış subaraknoid BOS basıncı BOS'un perivasküler aralıklardan SM içine geçmesine neden olur. Böylece her kalp atımıyla SM biraz daha genişler. Foramen magnum düzeyinde BOS akımının azalması ya da kaybolması MRG BOS akım incelemeleriyle ve Queckenstedt testiyle gösterilmiştir (27). Ameliyat sırasında ultrasonografi çalışmalarıyla sistolde tonsillerin piston hareketi yaptığı izlenebilir. BOS basıncı kayıtlarıyla sistolde tonsillerin yaptığı piston hareketinin, kompliyansı azalmış olan servikal subaraknoid alanda artmış bir nabız basınç dalgası oluşturduğu gösterilmiştir. SM basınç kayıtları ile, subaraknoid alanda tonsillerin neden olduğu basınç dalgasının, omurilik duvarlarından SM içine iletiildiği doğrulanmıştır. SM içindeki nabza bağlı aşağı doğru akım sine MR çalışmalarıyla ortaya konmuştur. Literatürdeki deneysel çalışmalar da, sıvının SM içine perivasküler boşluklardan geçtiğini desteklemektedir (58, 59, 68, 70).

Greitz (22), bu teorinin mevcut SM zemininde SM'nin genişlemesini açıkladığını, ama ilk SM boşluğunun nasıl oluştuğunu açıklayamadığını ileri sürmüştür. SM içindeki basıncın spinal subaraknoid basınca göre düzeyi konusunda farklı çalışmalarda çelişkili bulgular vardır. Heiss ve ark. (27) SM içindeki basıncın servikal subaraknoid basınçla aynı olduğunu bildirmiştir. Ama SM ve omurilik içindeki basıncın subaraknoid alandan daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (25, 34). Ellertson ve Greitz (15) 10 SM olgusunda SM içindeki basıncın olguların çoğunda subaraknoid aralıktan yüksek olduğunu, ama farkın istatistiksel anlamlılık göstermediğini yayınlamıştır. SM sıvısının spinal subaraknoid alandan gelen BOS olduğunu ileri süren teorilere en büyük eleştiri de bu nedenle gelir ve düşük basınçlı bir alandan yüksek basınçlı bir alana BOS'un nasıl geçtiği ve geçiyorsa sonra neden her zaman açık olan perivasküler boşluklar yoluyla subaraknoid alana geri dönmediği bu teorilerle açıklanamamaktadır. CM1 olgularında tekrarlanan BOS akım çalışmaları da farklı sonuçlar vermiş, bu konudaki kafa karışıklığını iyice artırmıştır. Bazı çalışmalarda foramen magnum düzeyinde BOS akımının azalmadığı (47, 77), bazı çalışmalarda arka subaraknoid alan düzeyinde önden daha fazla azaldığı (49) saptanmıştır. BOS akım hızının bazı çalışmalarda normale göre azaldığı (2, 60), bazılarında çok arttığı (39), bazı çalışmalarda arttığı ama toplamda geçebilen BOS miktarının azaldığı (27) saptanırken, bazı çalışmalarda aynı anda aynı yerde iki yönlü akım bulunduğu (26, 74) bildirilmiştir.

Son yıllarda geliştirilen BOS akım dinamiği modelinde bu karmaşanın nedeninin, standart BOS akım çalışmalarının akımı 2 boyutlu olarak değerlendirmesi, oysa CM1 olgularında kalp

siklusunun hemen her aşamasında iki hatta çok yönlü akım bulunması olduğu düşünülmüştür. BOS akım dinamiği modeli oluşturulup 3 yönde değerlendirme yapıldığında BOS akımının gerçek durumunun belirlenebileceği bildirilmiştir (7, 12, 13). Bunck ve ark.nın (9) üç yönde BOS akımını değerlendiren bir MRG çalışmasında CM1'li 20 olgunun 17'sinde kraniovertebral bileşkede heterojen akım paterni, ön ve yan subaraknoid alanlarda akım jetleri ve akım "girdapları" saptanmıştır. Bu bulguların özellikle SM ya da sirinks öncesi durum olan olguların tümünde saptandığı, oysa SM'nin eşlik etmediği CM1 olgularının bazılarında normal akım özellikleri bulunduğu izlenmiştir. Aynı çalışmada bütün yönlerde olan akımlar birlikte değerlendirildiğinde CM1 olgularında akımın sağlıklı bireylerden çok daha hızlı olduğu bildirilmiştir.

Yine bu sofistike MRG teknikleri sayesinde son yıllarda SM sıvısının subaraknoid alandan omurilik içine geçtiği görüşünü destekleyen başka bulgular elde edilmiştir. Bilston ve ark. (7) CM1 olgularında olasılıkla foramen magnumdaki tikanıklık nedeniyle spinal alandaki BOS akımının kalp siklusuna göre %0-30 arasında geciktiğini, bu gecikmenin aslında anatomik olarak açık olan perivasküler boşlukların tek yönlü valv gibi çalışmasına neden olduğunu ve BOS'un spinal subaraknoid alandan omurilik içine geçmeye zorlandığını düşünmüşlerdir. Clarke ve ark.nın (13) çalışmasında, kaudal yöne BOS akımındaki bu gecikmenin SM olan ve olmayan olgularda farklı olduğu bildirilmiş, SM olan olgularda akımın anlamlı olarak geç ortaya çıktığı gösterilmiştir. Bunck ve ark.nın (9) çalışmasında da, CM1 olgularında C1 düzeyindeki maksimum sistolik BOS akımının kalp siklusu içinde anlamlı olarak geciktiği bildirilmiştir. Bu yeni bulgular subaraknoid alandaki BOS'un daha yüksek basınçlı SM içine geçişini açıklayabilir.

Yaş, kalp atım hızı, kan basıncı, göğüs içi basınç gibi hastayla ilişkili fizyolojik parametrelerin yanı sıra omurga ve spinal kanal içi anatomisinin de BOS akımını ve akım hızını etkileyebileceği, dolayısıyla CM1 olgularında SM gelişmesinde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (26). Servikal spinal kanal aşağıya inildikçe erişkinlerde çocuklara göre daha hızlı daralır. Kanaldaki daralmalar BOS akım hızını etkileyebilir. Bir çalışmada sistolik BOS akım hızı foramen magnum düzeyinde 5 cm/s iken, C4 düzeyinde kanalın daralması nedeniyle 10 cm/s bulunmuş ve spinal kanalın hızla daralmasının daha sıklıkla SM gelişmesine neden olabileceği ileri sürülmüştür (26). Pahlavian ve ark. (56), BOS akım dinamiği modeliyle yaptıkları bir çalışmada, spinal köklerin ve dentat ligamanların bile akım tipini ve hızını etkileyebileceğini ortaya koymuştur.

SM Sıvısının Hücrelerarası Sıvı Olduğunu Savunan Teoriler

Klekamp 2002'de CM1'de görülen SM'nin patofizyolojisi ile ilgili çok ayrıntılı bir derleme yayınlamış ve SM gelişmesinde yeni bir patofizyolojik teori ortaya atmıştır (35). Bu teoride SM sıvısının hücrelerarası sıvıdan kaynaklandığı ve SM'nin omurilik dokusunda kronik bir interstisyel ödem durumu olduğu ileri sürülmüştür. Sıvının birikme nedeni hem hücrelerarası sıvının üretiminin, hem de subaraknoid alana hızlı boşalmasına karşı direncin artmasıdır. Direnç artışı interstisyel alanda ya da subaraknoid alanda olabilir.

Normalde omurilikte interstisyel alanda böyle hızlı bir sıvı akımı olduğuna dair doğrudan bir kanıt yoktur (22). Maddeler SM içine ya da subaraknoid alana mikroenjeksiyonla verildiğinde konsantrasyon farkı yönünde diğer alana doğru difüzyonla yavaş olarak yayılır (14, 23). Bu iki yönlü akımın hızı nabız basıncının büyüklüğü ile orantılıdır. Greitz, nabız basıncının itici etkisi sonucu gerçekleşen bir karışma işlemi ile taşınmanın sağlandığını, Klekamp'ın teorisinde öne sürüldüğü gibi hızlı bir akım olmadığını düşünmüştür (22).

Chang ve Nakagawa (10, 11), farklı SM tipleriyle ilgili matematiksel modeller oluşturmuş ve buna göre SM içindeki basıncın subaraknoid alandan daha yüksek olduğunu, bu nedenle SM sıvısının subaraknoid alandan geçen sıvı ile oluşturulamayacağını ileri sürmüşlerdir. Modellerde tıkanıklığın hemen distalinde omurilik içi basıncın dışarıya göre arttığını belirtmişler, bu nedenle SM boşluğunu subaraknoid alana ağızlaştıran siringosubaraknoid şantların tedavide etkili olacağını bildirmişlerdir.

Levine; SM sıvısının hücrelerarası sıvı olduğunu savunan bir diğer teori 2004'de Levine tarafından ortaya atılan venöz tıkanıklık teorisidir (38). Bu teoriye göre, foramen magnum düzeyindeki tıkanıklık, daha aşağıdaki venlerde genişlemeye, bu da omurilik içinde dolaşımın bozulmasına, omurilik-kan bariyerinin etkilenmesine ve omurilik içinde proteinden fakir bir hücrelerarası sıvı birikmesine neden olur. Bu teoriyle, SM içinde basıncın daha yüksek olması ve SM sıvısının BOS'tan farklı içerikte olması açıklanabilir. Oysa Greitz, SM olgularında omurilik damarlarında hem radyolojik hem de ameliyat bulgusu olarak genişleme saptanmaması nedeniyle, bu teoriye karşı çıkmıştır (22).

Greitz "omurilik içi nabız basıncı teorisini" adını verdiği bir teori ortaya atmıştır (21, 22). Bu teoride adından da anlaşılacağı gibi, SM'nin nedeni omurilik içindeki nabız basıncının artması ve SM sıvısının kaynağı hücrelerarası sıvıdır. Greitz, SM'nin subaraknoid alandaki tıkanıklığın distalinde Venturi etkisiyle geliştiğini ileri sürmüştür (22). Bernoulli'nin teoremine dayanan bu etki sonucu, BOS akımındaki darlığın hemen distalinde akım hızı artarken, basınç düşer. CM1 olgularında foramen magnum düzeyinde BOS akım hızının 12 cm/s'ye çıktığı, normal erişkinlerde bu değer 5 cm/s kadar olduğu bildirilmiştir (29, 57). Düşen basınç omurilikte emme etkisi ile genişlemeye neden olur. Genişleyen omurilik içinde hücrelerarası sıvı birikmeye başlar. Aynı ekibin daha önce komunikan hidrosefalide yaptığı çalışmalarda, benzer bir mekanizmanın ventriküller içinde sıvı birikmesine neden olduğu ileri sürülmüştür (19, 20). Bu görüşe göre, BOS'un emilimi araknoid villuslardan değil, kapillerlerden olmaktadır. Beyin kapillerlerinde artmış nabız basıncına bağlı olarak, hücrelerarası sıvının kapillerlere emilimi bozulup sıvı birikebilir. Bir kere SM oluşup genişlemeye başlayınca, subaraknoid alandaki darlık artar ve Venturi etkisi de artarak SM'nin genişlemesini hızlandırır. Spinal kanalda bulunan fizyolojik ya da patolojik küçük darlıklar bu etkiyi belirginleştirebilir ve hemen bu darlıkların distalinde SM ortaya çıkabilir. CM1'de kranyospinal kompiyans azalır ve kompiyansın azalmasının

nabız basıncını arttırdığı bilinmektedir. Greitz'e göre bu teori neden orta derecedeki tonsil fitiklaşmalarında SM'nin daha sık görüldüğünü de açıklar. Çünkü çok ileri derecede olmayan tonsil fitiklaşması varlığında kafaiçi nabız basıncı spinal alana güçlendirilerek aktarılır. Oysa ileri derecede fitiklaşan tonsillerle kranyovertebral bileşke tam olarak kapanırsa kranyal alanın nabız basıncı aşağıya iletilemez (22).

Greitz ve ark (32) teoriyi test etmek için deneysel bir dural kese daralma modeli geliştirmiştir. Sıçanlarda orta torakal bölgede dura dışından geçirilen bir sütürle subaraknoid alan daraltıldığında 3 hafta sonra komşu omurilikte ödem ve 11 hafta sonra SM geliştiği gösterilmiştir. Bütün deneklerde SM öncesinde aynı bölgede omurilik ödemi geliştiği, ancak gelişen her ödemin SM'ye dönüşmediği, bir kısmının kendiliğinden gerilediği bildirilmiştir. Bu durum klinik olarak CM1'li olgularda ilk kez Fischbein (16) tarafından bildirilen ve "sirinks öncesi (presirinks) durum" olarak adlandırılan görünüme karşılık geliyor olabilir. İntravenöz gadolinyum verilmesi sonrası SM sıvısında boyanma olduğu görülmüş ve bu da SM sıvısının omuriliğin mikrodolaşımından kaynaklandığı görüşüne kanıt olarak kabul edilmiştir. Clarke ve ark. (12) cerrahi sonrası SM küçüldüğünde SM çevresinde BOS akım hızında belirgin bir değişme saptanmaması (45) nedeniyle bu teoriye karşı çıkmıştır.

Koyanagi ve Houkin (37), spinal subaraknoid kompiyansın azalmasının posterior spinal venlerde kompiyansın azalmasına, sonuçta omurilik hücrelerarası sıvısının venöz sisteme emilmesinin bozulmasına ve SM halinde birikmesine neden olduğunu ileri sürmüştür. Yazarlara göre bu durum posterior spinal venlerin anatomisiyle ilgilidir. Bu damarlar doğrudan subaraknoid alan içindedir ve pia altında değildir. Bu damarlara omuriliğin önemli bir venöz sistemi olan arka kolonların tabanındaki venöz ağ boşalır. Normalde omuriliğin hücrelerarası sıvısı hem mikrodolaşımdaki kanın, hem de subaraknoid alandaki BOS'un ultrafiltratını içerir ve bu sıvının en azından bir kısmı omurilik venöz sisteminden geri emilir. Spinal subaraknoid alandaki basınç değişiklikleri bu venlere doğrudan yansır ve CM1'de foramen magnumun tıkalı olması nedeniyle, diyastolde genişlemesi gereken venler genişleyemez. Venlerin basıncı yüksek kaldığı için omurilik hücrelerarası sıvısının emilmesi bozulur. Santral kanal sıvılarının aktif taşınmasında rol oynadığı için önce santral kanal çevresinde bir interstisyel ödem ortaya çıkar. Ardından daha süngerimsi yapıya sahip olan santral ve arka gri madde içinde sıvı birikerek SM boşluğunu oluşturmaya başlar.

Aynı ekibin başka bir yayınında CM1 olgularında SM'nin çevresinde T2 ağırlıklı MRG görüntülerinde santral kanal ve arka kolonların komşuluğunda ödemle uyumlu olabilecek hiperintens görüntü saptandığı gösterilmiştir (1). Bu görünüm Fischbein'in tanımladığı sirinks öncesi görünümle uyumludur (16). Fishbein bu görünümün santral kanalın açık olmadığı durumlarda meydana geliyor olabileceğini ileri sürmüştür.

Koyanagi ve Houkin (37) spinal venlerde belirgin basınç artışına ve omurilikte ödeme neden olan dural arteriovenöz fistülde SM gelişmemesini omurilik perfüzyon basıncının

çok azalmasına ve aynı zamanda bir iskemi gelişmesine bağlamıştır.

Bu farklı teoriler ve mekanizmaların en azından bazıları birlikte etki ederek CM1'de SM gelişmesine katkıda bulunuyor olabilir. Shaffer ve ark. (64) bir derlemede, CM1'de foramen magnum düzeyindeki darlığı yenmek için giderek daha fazla basınç farkı yaratıldığını, bunun sonucu oluşan çok yüksek basınç farklarının nöral dokunun yapısını, elastikiyetini, geçirgenliğini ve su içeriğini etkileyebileceğini ve CM1'de görülen klinik bulguların nedeninin nöral dokudaki bu etkilenme olabileceğini ileri sürmüştür. Akıma direnç ve kompliyans gibi dinamik parametrelerin günümüz klinik uygulamaları ile rutin ölçümü pek mümkün değildir. Hangi olgunun tedaviden yarar göreceğinin belirlenmesinde bu hidrodinamik faktörlerin belirlenmesi gelecekte yol gösterici olabilir.

Klasik tip CM1 dışında tonsil fıtıklaşması farklı mekanizmalarla edinsel olarak da gelişebilir: Spinal alandan BOS kaybına (spontan ya da travmatik fistüller, lumboperitoneal şant vb) bağlı nedenlerle oluşan kafa içi hipotansiyon sendromu, idiopatik kafa içi hipertansiyon, arka çukurda yavaş gelişen tümör ya da kist gibi yer kaplayan lezyonlar gibi. Bunlar bu derlemenin konusu dışında olduğu için ayrıntılı ele alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Akiyama Y, Koyanagi I, Yoshifuji K, Murakami T, Baba T, Minamida Y, Nonaka T, Houkin K: Interstitial spinal-cord oedema in syringomyelia associated with Chiari type 1 malformations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79:1153–1158, 2008
2. Alperin N, Sivaramakrishnan A, Lichtor T: Magnetic resonance imaging-based measurements of cerebrospinal fluid and blood flow as indicators of intracranial compliance in patients with Chiari malformation. *J Neurosurg* 103:46–52, 2005
3. Alperin N, Loftus JR, Oliu CJ, Bagci AM, Lee SH, Ertl-Wagner B, Green B, Sekula R: Magnetic resonance imaging measures of posterior cranial fossa morphology and cerebrospinal fluid physiology in Chiari malformation type I. *Neurosurgery* 75:515–522, 2014
4. Aydin S, Hanimoglu H, Tanriverdi T, Yentur E, Kaynar MY: Chiari type I malformations in adults: A morphometric analysis of the posterior cranial fossa. *Surg Neurol* 64: 237-241, 2005
5. Bagci AM, Lee SH, Nagornaya N, Green BA, Alperin N: Automated posterior cranial fossa volumetry by MRI: Applications to Chiari malformation type I. *Am J Neuroradiol* 34:1758-1763, 2013
6. Ball MJ, Dayan AD: Pathogenesis of syringomyelia. *Lancet* 2:799–801, 1972
7. Bilston LE, Stoodley MA, Fletcher DF: The influence of the relative timing of arterial and subarachnoid space pulse waves on spinal perivascular cerebrospinal fluid flow as a possible factor in syrinx development. Laboratory investigation. *J Neurosurg* 112:808–813, 2010
8. Boyles AL, Enterline DS, Hammock PH, Siegel DG, Slifer SH, Mehlretter L, Gilbert JR, Hu-Lince D, Stephan D, Batzdorf U, Benzel E, Ellenbogen R, Green BA, Kula R, Menezes A, Mueller D, Oro' JJ, Iskandar BJ, George TM, Milhorat TH, Speer MC: Phenotypic definition of Chiari type I malformation coupled with high-density SNP genome screen shows significant evidence for linkage to regions on chromosomes 9 and 15. *Am J Med Genet A* 140:2776–2785, 2006
9. Bunck AC, Kroeger JR, Juettner A, Brentrup A, Fiedler B, Crelier GR, Martin BA, Heindel W, Maintz D, Schwindt W, Niederstadt T: Magnetic resonance 4D flow analysis of cerebrospinal fluid dynamics in Chiari I malformation with and without syringomyelia. *Eur Radiol* 22:1860-1870, 2012
10. Chang HS, Nakagawa H: Hypothesis on the pathophysiology of syringomyelia based on simulation of cerebrospinal fluid dynamics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74:344–347, 2003
11. Chang HS, Nakagawa H: Theoretical analysis of the pathophysiology of syringomyelia associated with adhesive arachnoiditis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75:758–764, 2004
12. Clarke EC, Fletcher DF, Stoodley MA, Bilston LE: Computational fluid dynamics modeling of cerebrospinal fluid pressure in Chiari malformation and syringomyelia. *J Biomech* 46: 1801–1809, 2013
13. Clarke EC, Stoodley MA, Bilston LE: Changes in temporal flow characteristics of CSF in Chiari malformation Type I with and without syringomyelia: Implications for theory of syrinx development. *J Neurosurg* 118:1135–1140, 2013
14. Ellertsson AB, Greitz T: Myelocystographic and fluorescein studies to demonstrate communication between intramedullary cysts and the cerebrospinal fluid space. *Acta Neurol Scand* 45:418–430, 1969
15. Ellertsson AB, Greitz T: The distending force in the production of communicating syringomyelia. *Lancet* 1:1234, 1970
16. Fischbein NJ, Dillon WP, Cobbs C, Weinstein PR: The "presyrinx" state: A reversible myelopathic condition that may precede syringomyelia. *Am J Neuroradiol* 20:7–20, 1999
17. Gardner WJ: Hydrodynamic mechanism of syringomyelia: Its relationship to myelocoele. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 28:247–259, 1965
18. Goldstein F, Kepes JJ: The role of traction in the development of the Arnold-Chiari malformation. An experimental study. *J Neuropathol Exp Neurol* 25:654–666, 1966
19. Greitz D, Jan Hannerz J: A proposed model of cerebrospinal fluid circulation: Observations with radionuclide cisternography. *Am J Neuroradiol* 17:431–438, 1996
20. Greitz D, Greitz T: The pathogenesis and hemodynamics of hydrocephalus. A proposal for a new understanding. *Int J Neuroradiol* 3:367–375, 1997
21. Greitz D, Ericson K, Flodmark O: Pathogenesis and mechanics of spinal cysts. A new hypothesis based on magnetic resonance studies of cerebrospinal fluid dynamics. *Int J Neuroradiol* 5:61–78, 1999
22. Greitz D: Unraveling the riddle of syringomyelia. *Neurosurg Rev* 29:251–264, 2006

23. Greitz T, Ellertsson AB: Isotope scanning of spinal cord cysts. *Acta Radiol Diagn* 8:310–320, 1969
24. Häckel M, Benes V, Mohapl M: Simultaneous cerebral and spinal fluid pressure recordings in surgical indications of the Chiari malformation without myelodysplasia. *Acta Neurochir (Wien)* 143:909–918, 2001
25. Hall P, Turner M, Aichinger S, Bendick P, Campbell R: Experimental syringomyelia: The relationship between intraventricular and intrasyrinx pressures. *J Neurosurg* 52:812–817, 1980
26. Houghton V, Mardal KA: Spinal fluid biomechanics and imaging: An update for neuroradiologists. *Am J Neuroradiol* 35:1864–1869, 2014
27. Heiss JD, Patronas N, DeVroom HL, Shawker T, Ennis R, Kammerer W, Eidsath A, Talbot T, Morris J, Eskioglu E, Oldfield EH: Elucidating the pathophysiology of syringomyelia. *J Neurosurg* 91:553–562, 1999
28. Hellwig D: Comment on “Unraveling the riddle of syringomyelia.” *Neurosurg Rev* 29: 264, 2006
29. Hofmann E, Warmuth-Metz M, Bendszus M, Solymosi L: Phase-contrast MR imaging of the cervical CSF and spinal cord: Volumetric motion analysis in patients with Chiari I malformation. *AJNR Am J Neuroradiol* 21:151–158, 2001
30. Hwang HS, Moon JG, Kim CH, Oh SM, Song JH, Jeong JH: The comparative morphometric study of the posterior cranial fossa: What is effective approaches to the treatment of Chiari malformation type 1? *J Korean Neurosurg Soc* 54: 405–410, 2013
31. İmer M, Karagöz F, İzgi N: Chiari type I malformation in monozygotic twins: Case reports. *Medical Bulletin of Istanbul medical Faculty* 32:192–195, 1999
32. Josephson A, Greitz D, Klason T, Olson L, Spenger C: A spinal sac constriction model supports the theory that induced pressure gradients in the cord cause edema and cyst formation. *Neurosurgery* 46:636–646, 2001
33. Karagöz F, İzgi N, Kapijicijoglu Sencer S: Morphometric measurements of the cranium in patients with Chiari type I malformation and comparison with the normal population. *Acta Neurochir (Wien)* 144:165–171, 2002
34. Klekamp J, Völkel K, Bartels CJ, Samii M: Disturbances of cerebrospinal fluid flow attributable to arachnoid scarring cause interstitial edema of the cat spinal cord. *Neurosurgery* 48:174–186, 2001
35. Klekamp J: The pathophysiology of syringomyelia-historical overview and current concept. *Acta Neurochir (Wien)* 144:649–664, 2002
36. Klekamp J: Surgical treatment of Chiari I malformation-Analysis of intraoperative findings, complications and outcome for 371 foramen magnum decompressions. *Neurosurgery* 71:365–380, 2012
37. Koyanagi I, Houkin K: Pathogenesis of syringomyelia associated with Chiari type 1 malformation: Review of evidences and proposal of a new hypothesis. *Neurosurg Rev* 33:271–284, 2010
38. Levine DN: The pathogenesis of syringomyelia associated with lesions at the foramen magnum: A critical review of existing theories and proposal of a new hypothesis. *J Neurol Sci* 220:3–21, 2004
39. Liu B, Wang ZY, Xie JC, Han HB, Pei XL: Cerebrospinal fluid dynamics in Chiari malformation associated with syringomyelia. *Chin Med J (Engl)* 120:219–223, 2007
40. Margolis G, Kilham L: Hydrocephalus in hamsters, ferrets, rats, and mice following inoculations with reovirus type I. II. Pathologic studies. *Lab Invest* 21:189–198, 1969
41. Markunas CA, Enterline DS, Dunlap K, Soldano K, Cope H, Stajich J, Grant G, Fuchs H, Gregory SG, Ashley-Koch AE: Genetic evaluation and application of posterior cranial fossa traits as endophenotypes for Chiari Type I Malformation. *Ann Hum Genet* 8:1–12, 2013
42. Markunas CA, Soldano K, Dunlap K, Cope H, Asiimwe E, Stajich J, Enterline D, Grant G, Fuchs H, Gregory SG, Ashley-Koch AE: Stratified whole genome linkage analysis of Chiari Type I malformation implicates known Klippel-Feil syndrome genes as putative disease candidates. *PLoS One* 8(4):e61521, 2013
43. Marin-Padilla M, Marin-Padilla TM: Morphogenesis of experimentally induced Arnold-Chiari malformation. *J Neurol Sci* 50:29–55, 1981
44. Masur H, Oberwittler C, Reuther G, Heyen P: Cerebellar herniation in syringomyelia: Relation between tonsillar herniation and the dimensions of the syrinx and the remaining spinal cord. A quantitative MRI study. *Eur Neurol* 35:162–167, 1995
45. Mauer UM, Gottschalk A, Mueller C, Weselek L, Kunz U, Schulz C: Standard and cardiac-gated phase-contrast magnetic resonance imaging in the clinical course of patients with Chiari malformation Type I. *Neurosurg Focus* 31 (3):E5, 2011
46. Mc Lone DG, Knepper PA: The cause of Chiari II malformation: Unified theory. *Pediatr Neurosci* 15:1–12, 1989
47. McGirt MJ, Nimjee SM, Fuchs HE, George TM: Relationship of cine phase-contrast magnetic resonance imaging with outcome after decompression for Chiari I malformations. *Neurosurgery* 59:140–146, 2006
48. Milhorat TH, Johnston WD, Miller JI, Bergland RM, Hollenberg-Sher J: Surgical treatment of syringomyelia based on magnetic resonance imaging criteria. *Neurosurgery* 33:535–536, 1993
49. Milhorat TH, Chou MW, Trinidad EM, Kula RW, Mandell M, Wolpert C, Speer MC: Chiari I malformation redefined: Clinical and radiographic findings for 364 symptomatic patients. *Neurosurgery* 44: 1005–1017, 1999
50. Milhorat T: Chiari and hindbrain-related syringomyelia. *Br J Neurosurg* 21:465–466, 2007
51. Miro X, Zhou X, Boretius S, Michaelis T, Kubisch C, Alvarez-Bolado G, Gruss P: Haploinsufficiency of the murine polycomb gene *Suz12* results in diverse malformations of the brain and neural tube. *Dis Model Mech* 2: 412–418, 2009
52. Nishikawa M, Sakamoto H, Hakuba A, Nakanishi N, Inoue Y: Pathogenesis of Chiari malformation: A morphometric study of the posterior cranial fossa. *J Neurosurg* 86: 40–47, 1997

53. Noudel R, Jovenin N, Eap C, Scherpereel B, Pierot L, Rousseaux P: Incidence of basioccipital hypoplasia in Chiari malformation type I: Comparative morphometric study of the posterior cranial fossa. Clinical article. *J Neurosurg* 111: 1046-1052, 2009
54. Oldfield EH, Muraszko K, Shawker TH, Patronas NJ: Pathophysiology of syringomyelia associated with Chiari I malformation of the cerebellar tonsils. Implications for diagnosis and treatment. *J Neurosurg* 80:3-15, 1994
55. Padget DH: Development of so-called dysraphism; with embryologic evidence of clinical Arnold-Chiari and Dandy-Walker malformations. *Johns Hopkins Med J* 130:127-165, 1972
56. Pahlavian SH, Yiallourou TE, Tubbs RS, Bunck AC, Loth F, Goodin M, Raisee M, Martin BA: The impact of spinal cord nerve roots and denticulate ligaments on cerebrospinal fluid dynamics in the cervical spine. *Plos One* 9:4, 2014
57. Quigley MF, Iskandar B, Quigley ME, Nicosia M, Haughton V: Cerebrospinal fluid flow in foramen magnum: Temporal and spatial patterns at MR imaging in volunteers and in patients with Chiari I malformation. *Radiology* 232:229-236, 2004
58. Rennels ML, Gregory TF, Blaumanis OR, Fujimoto K, Grady PA: Evidence for a 'paravascular' fluid circulation in the mammalian central nervous system, provided by the rapid distribution of tracer protein throughout the brain from the subarachnoid space. *Brain Res* 326:47-63, 1985
59. Rennels ML, Blaumanis OR, Grady PA: Rapid solute transport throughout the brain via paravascular fluid pathways. *Adv Neurol* 52: 431-439, 1990
60. Sakas DE, Korfiyas SI, Wayte SC, Beale DJ, Papapetrou KP, Stranjalis GS, Whittaker KW, Whitwell HL: Chiari malformation: CSF flow dynamics in the craniocervical junction and syrinx. *Acta Neurochir (Wien)* 147:1223-1233, 2005
61. Schanker BD, Walcott BP, Nahed BV, Kahle KT, Li YM, Coumans JVCE: Familial Chiari malformation: Case series. *Neurosurg Focus* 31 (3):E1, 2011
62. Sekula RF, Arnone GD, Crocker C, Aziz KM, Alperin N: The pathogenesis of Chiari I malformation and syringomyelia. *Neurol Res* 33:232-239, 2011
63. Sgouros S, Kountouri M, Natarajan K: Skull base growth in children with Chiari malformation Type I. *J Neurosurg* 107 Suppl 3:188-192, 2007
64. Shaffer N, Martin B, Loth F: Cerebrospinal fluid hydrodynamics in type I Chiari malformation. *Neurol Res* 33:247-260, 2011
65. Sivaramakrishnan A, Alperin N, Surapaneni S, Lichtor T: Evaluating the effect of decompression surgery on cerebrospinal fluid flow and intracranial compliance in patients with chiari malformation with magnetic resonance imaging flow studies. *Neurosurgery* 55:1344-1350, 2004
66. Stevens JM, Serva WA, Kendall BE, Valentine AR, Ponsford JR: Chiari malformation in adults: Relation of morphological aspects to clinical features and operative outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 56:1072-1077, 1993
67. Stevenson KL: Chiari Type II malformation: Past, present, and future. *Neurosurg Focus* 16(2): E5, 2004
68. Stoodley MA, Jones NR, Brown CJ: Evidence for rapid fluid flow from the subarachnoid space into the spinal cord central canal in the rat. *Brain Res* 707: 155-164, 1996
69. Stoodley MA, Brown SA, Brown CJ, Jones NR: Arterial pulsation-dependent perivascular cerebrospinal fluid flow into the central canal in the sheep spinal cord. *J Neurosurg* 86:686-693, 1997
70. Stoodley MA, Gutschmidt B, Jones NR: Cerebrospinal fluid flow in an animal model of noncommunicating syringomyelia. *Neurosurgery* 44:1065-1076, 1999
71. Stovner LJ, Rinck P: Syringomyelia in Chiari malformation: Relation to extent of cerebellar tissue herniation. *Neurosurgery* 31:913-917, 1992
72. Tachibana S, Iida H, Yada K: Significance of positive Queckenstedt test in patients with syringomyelia associated with Arnold-Chiari malformations. *J Neurosurg* 76:67-71, 1992
73. Trigylidas T, Baronia B, Vassilyadi M, Ventureyra EC: Posterior fossa dimension and volume estimates in pediatric patients with Chiari I malformations. *Childs Nerv Syst* 24:329-336, 2008
74. Tubbs RS, Webb DB, Oakes WJ: Persistent syringomyelia following pediatric Chiari I decompression: Radiological and surgical findings. *J Neurosurg* 100 Suppl Pediatrics 5:460-464, 2004
75. Tubbs RS, Beckman J, Naftel RP, Chern JJ, Wellons JC III, Rozzelle CJ, Blount JP, Oakes WJ: Institutional experience with 500 cases of surgically treated pediatric Chiari malformation Type I. Clinical article. *J Neurosurg Pediatr* 7:248-256, 2011
76. Vega A, Quintana F, Berciano J: Basichondrocranium anomalies in adult Chiari type I malformation: A morphometric study. *J Neurol Sci* 99: 137-145, 1990
77. Ventureyra EC, Aziz HA, Vassilyadi M: The role of cine flow MRI in children with Chiari I malformation. *Childs Nerv Syst* 19:109-113, 2003
78. Williams B: On the pathogenesis of syringomyelia: A review. *J R Soc Med* 73:798-806, 1980
79. Yamazaki Y, Tachibana S, Takano M, Fujii K: Clinical and neuroimaging features of Chiari type I malformations with and without associated syringomyelia. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 38:541-546, 1998