



Kraniyosinostozlar

Craniosynostosis

Emrah ÇELTİKÇİ, Alp Özgün BÖRCEK, M. Kemali BAYKANER

Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Yazışma Adresi: Emrah ÇELTİKÇİ / E-posta: drceltikci@gmail.com

ÖZ

Tanımlanmasından bu yana kraniyosinostoz pek çok nöroşirürjiyen ve plastik rekonstrüktif cerrah tarafından ilgi konusu olmuştur. Gerek cerrahi yaklaşımlardaki çeşitlilik ve farklılıklar, gerekse de uygulandığı yaş grubu göz önünde bulundurularak alınan riskler nedeniyle kraniyosinostozlara yaklaşımlarda hep daha iyi ve daha başarılı cerrahi teknik arayışı halen devam etmektedir. Bu yazıda Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Nöroşirürji Bilim Dalı'nda kendi edindiğimiz deneyimleri, mevcut literatür bilgilerini de ekleyerek aktarmaya çalıştık.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Kraniyosinostoz, Kraniyo fasiyal anomaliler, Pediatrik nöroşirürji

ABSTRACT

Since it's identification, craniosynostosis became a point of interest amongst neurosurgeons and plastic and reconstructive surgeons. Differences in surgical approaches and the risks taken because of the age group of patients, had led he surgeons seeking the more better and less risky surgical approach. In this publication as Gazi University School of Medicine, Department of Pediatric Neurosurgery, we aim to share our experiences with the guidance of he literature.

KEYWORDS: Craniosynostosis, Craniofacial anomalies, Pediatric neurosurgery

TARİHÇE

Kraniyosinostozis (Lat., cranio, kranyum; + syn, birlikte – birleşme + ostosis, kemik ile ilişkili) bir kraniyal sütün erken füzyonu veya yokluğu olarak özetlenebilir. Kafatası ve yüz kemiklerinin şekli insanoğlunda güzellik ve estetik kaygılar var olduğundan bu yana dikkati çekmiştir. Kafatası şekilleri ve şekillendirmesi üzerine ilk yazılı belgeleri İÖ 400 de Hipokrata ait Orta Avrupa el yazmalarında bulunabilir. Bu yazılarda Hipokrat, kafatası "uzunluğunun" soyluluğa işaret ettiği bir Kuzey Karadeniz halkından bahsetmiş ve kafatası şekillendirmesini bebeklikte yaptıklarını nakletmiştir (11). Antik Mısır uygarlığında da Tutankamun ve Nefertiti'ye ait büst ve kafatasları incelendiğinde alnı uzun gösterecek şekilde kafatası şekillendirmesine maruz kaldıkları görülmektedir. Yeni Dünya'da da benzer bir soyluluk alameti olarak Maya Uygarlığında elit ailelerin çocukluktan itibaren alnı uzun ve düz gösterecek şekilde kafatası şekillendirmesi yaptıkları bilinmektedir.

Modern tıpta rapor edilmiş ilk kraniyosinostoz operasyonu 1890 yılında Lanneloungue tarafından yapılmıştır (24). Lanneloungue birleşmiş sütün tamamen alınmadan uzaklaştırılmasını savunmuştur. Lanneloungue'dan 2 yıl sonra Lane, füzyona uğramış sütün rezeke edildiği bir cerrahi tarif etmiş (23) ancak post operatif mortalite nedeniyle 1921 yılında Mehner ilk başarılı strip kraniyektomiye uygulayana kadar bu cerrahiden kaçınılmıştır (26). Sonraki dönemde tartışlagelen cerrahi yaklaşımlar 1960ların ortası ve 70'lerin başlarında kozmetik kaygıları da içerisinde barındırmaya başlamıştır (3). Zaman içerisinde kraniyosinostoz ve cerrahisine olan ilgi giderek art-

maya başlamış, basit sütürektomilerden total kalvaryl şekillendirmeye kadar değişen aralıkta pek çok cerrahi denenmiş, sonuçta deneyimler daha geniş şekillendirmelerin daha iyi sonuçlar verdiğini, daha erken yaşta yapılan cerrahilerin daha iyi sonuçlar verdiğini göstermiştir. 1998 yılında Jimenez ve Barone tarafından cerrahi tekniklerin içine endoskopinin de eklenmesi ile kraniyosinostoz cerrahisi yeni bir boyut kazanmıştır (14).

Bu yazıda, biz yazarlar olarak mevcut literatürü ve teknikleri gözden geçirerek, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Pediatrik Nöroşirürji Bilim Dalı'nda kraniyosinostoz olguları ile ilgili kendi deneyimlerimizi de aktarmayı amaçladık.

Embriyoloji

Meninklerin üzerinde yer alan mezenşim, nörokraniumu oluşturan intramembranöz ossifikasyondan sorumludur. Nörokraniumu oluşturan kemikler, fibröz sütün yapılar ile hem birbirleri ile birleşirken hem de birbirlerinden ayrı dururlar. Bu durum nörokranium kemiklerinin doğum esnasında doğum kanalından geçmeye yardımcı olacak şekilde ayrı ayrı hareketini sağlayabildiği gibi, infant kafatasının doğum sonrasında da şekillenmesine ve beyin büyümesine yeterli genişleme sağlamalarına izin verir (32). İnfant nörokraniumunda metopik sütün gelişiminin 3 ila 9uncu aylarında kapanırken, lambdoid, sagittal ve koronal sütünlerin kapanması 22 ila 39uncu aylar arasında beklenir (4).

Epidemiyoloji ve Patofizyoloji

Kraniosinostozlar tüm dünyada 2000 ila 2500 doğumda 1 görülür (19). Non-sendromik olgularda en sık görülen fenotip %40 ila 55 arasında değişen oranıyla sagittal sinostozdur. Yine olguların %5 ila 15'inde birden fazla sütürün sinostozu izlenebilir, ki bu durum sıklıkla bir sendrom ile ilişkilidir. Kraniosinostoz olgularının %15 ila 40'ı bir sendromla ilişkilidir (18).

Hayvan modellerinden anlaşılabilirdiği kadarı ile sütürlerin kapanmasında en önemli faktör beklenenin aksine periost değil dura materdir (32). Altta yatan bir dura olmaksızın transplante edilen bir fetal kalvaryumun sağlam bir sütür formasyonu oluşturamadığı görülmüştür (28). Yeni doğanlarda total kalvaryal rezeksiyon sonrası şekillendirmeyi takip eden dönemde sütür lokalizasyonlarının dura üzerinde uygun bölgelerde olduğu gözlenmiştir (7). Jacob ve ark.nın bulgularına göre rahim içerisindeki belirli miktardaki basınç, kemik gelişimi üzerinde önemli rolü olan Indian Hedgehog protein ve noggin ekspresyonunda azalmaya yol açmaktadır (13). Annenin sigara içmesi veya amin içeren ilaçlara maruziyeti fibroblast growth factor reseptör (FGFR) genlerine etki ettiğinden kraniosinostozla ilişkili bulunmuştur (2, 9). Benzer şekilde hipertiroidi hormon ilişkili erken füzyonun sebeplerinden biridir (15).

Koronal sinostoz ile doğan çocukların %6 ila 11'inde ailenin diğer fertlerinde de benzer patolojiler olduğu gözlenmiştir. Bu bulgu ışığında Mulliken ve ark. muhtemel genetik sebebi araştırmışlar ve fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) ve TWIST genlerini ilişkili bulmuşlardır (27). Fibroblast growth factor (FGF) ve fibroblast growth factor reseptörleri (FGFRler) kranial sütürlerde gebelike eksprese olmaya başlarlar. Kraniosinostoz ile ilişkili olarak bilinen pek çok sendromda bu genlerin sorumlu olduğu izlenebilir. Örneğin FGFR 1 ve 2 mutasyonları Crouzon, Apert's Pfeiffer ve Jackson-Weiss sendromları ile ilişkilidir (16, 23, 34). Sonuç olarak kraniosinostozis öncül kemik hücrelerinin bölünme ve maturasyon dengelerinin bozulması ile ortaya çıkan bir hastalıktır (32).

1851 yılında Virchow erken füzyone olan sütürün neden olduğu sonuçları değerlendirdi. Buna göre erken füzyon olmuş sütüre dikey olacak şekilde kalvaryal büyümede gerilik ve paralel olacak şekilde büyümenin devam ettiği yorumunu yaptı (33). Virchow kanunu olarak da bilinen bu gözlem ile erken füzyone olmuş sütürlerin neden olabileceği deformiteler ön görülebilir ancak kompanse edici tüm büyüme modellerini içermediğinden 4 kural şeklinde modifiye edilmiştir:

1. Füzyone olmuş sütüre bağlı olan kalvaryal kemikler azalmış büyüme potansiyeline sahip tek bir kemik plaka gibi davranır.
2. Sütürlerde asimetrik kemik depozisyonu kemik plakada dış sınırı boyunca oluşur.
3. Füzyone olmuş sütürle ilişkisiz sütürler, sütür hattı boyunca kemik depozisyonlarını simetrik yaparlar.
4. Füzyone olmuş sütürle ilişkili sütürler dengeleyici şekilde açılırlar.

Tanısal Değerlendirme ve Sınıflandırma

Hastaların tanısal değerlendirmesinde fizik ve nörolojik muayene ile ayrıntılı doğum, özgeçmiş ve soy geçmiş öyküleri alınmalıdır. Gebelik öyküsü, gebelikte enfeksiyon öyküsü ve gebelikte ilaç kullanım öyküsü alınmalıdır. Sendromik olmayan sagittal sinostoz olgularının %2'sinde ailede başka bir bireyde de görüldüğü bilindiğinden aile öyküsü önemlidir (12). Sendromik olgularda ise nedereyse %50'ye varan oranlarda aile öyküsü mevcuttur (30). Baş çevresi takibi esastır. Her hastanın mümkünse aynı klinikte takip edilen ve düzenli kontrol edilen bir baş çevresi takip formu olmalıdır. Baş çevresi büyümesinin durması, yavaşlaması, normal persentilin dışına çıkması durumlarında takip eden doktor dikkatli olmalıdır. Bir diğer dikkat edilmesi gereken husus artmış intrakraniyal basınç ile ilişkili semptomlardır. Baş ağrısı, bulantı, kusma ayrıntılı sorgulanmalıdır. Unutulmamalıdır ki birden fazla sütürün etkilendiği sinostoz olgularında artmış kafa içi basıncı insidansı %62'leri bulabilmektedir (31). Papil ödem açısından fundoskopik inceleme tüm kraniosinostoz olgularında uygulanmalıdır. Cuningham ve ark. hastaların inspeksiyonunda üç yönden bakılması gerektiğini belirtmişlerdir (4). Buna göre ilk olarak hastaya tepesinden bakılarak kafatası uzunluğunun, alnın şeklinin, frontal ve oksipital kemiklerin ve kulakların simetrisinin değerlendirilmesi yapılır. Sonrasında arkadan kafatasının tabanına, simetrisine, kulakların simetrisine ve mastoid ile olan uzaklıklarına bakılır. Sonrasında önden gözlerin pozisyonuna, simetrisine ve burun köküne bakılır.

Radyografik incelemede üç boyutlu rekonstrükte edilmiş bilgisayarlı tomografi (3D-BBT) esastır. 3D-BBT ile füzyone sütürler, kafatasının şekli ve büyüme paterni incelenebildiği gibi muhtemel beyin anomalileri hakkında da bilgi verir. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) kemik patolojisini değerlendirmede 3D-BBT kadar etkili olmasa da, altta yatan intrakraniyal patolojileri ekarte etmek adına mutlaka tüm kraniosinostoz olgularında uygulanmalıdır (20, 21).

Kraniosinostozları sınıflandırmada farklı yaklaşımlar kullanılmıştır. Füzyone uğramış sütür sayısı göz önüne alınarak yalnız tek sütür ise izole, birden fazla sütür füzyone ise kompleks şeklinde sınıflandırılabilirler (18).

Bir diğer sınıflandırma yöntemi tanımlı bir kraniofasyal sendromun varlığı veya yokluğu ileler. Eğer herhangi bir ekstrakraniyal patoloji eşlik etmiyorsa sendromik olmayan veya izole olarak sınıflandırılabilirdiği gibi ekstrakraniyal patolojileri de içeren kraniosinostoz ile ilişkili 180 den fazla sendrom tanımlanmıştır ve bunlar sendromik olarak sınıflandırılırlar (18). En sık karşılaşılan sendromik tipteki Kraniosinostozlar Tablo I' de özetlenmiştir (Tablo I, Şekil 1A-D).

Daha sık kullanılan başka bir sınıflandırma ise fenotipik sınıflandırmadır. Fenotipik sınıflandırma temelde Virchow kanunlarının işleyişine göre kalvaryal kemiklerin füzyonu, büyümesi ve şekillenmesine göre isimlendirilir. Sendromik olmayan kraniosinostozlar aşağıda sunulmuştur (Şekil 2A-D).

Tablo 1: Sendromik Kraniosinostozlar, Fenotipik ve Genotipik Özellikleri

Sendrom	Diğer semptom ve bulgular	İlişkili Gen
Crouzon Sendromu	Hipertelorizm, belirgin kemerli burun, düz yüz görünümü	FGFR2, FGFR3
Apert Sendromu	Füzyone el veya ayak parmakları, düz orta yüz yapıları	FGFR2
Crouzodermoskeletal Sendrom	Hipertelorizm, belirgin kemerli burun, düz yüz görünümü, kadifemsi cilt kıvrımları, omurga anomalileri, çenede benign lezyonlar	FGFR3
Jackson-Weiss Sendromu	Büyük kemerli tırnaklar, düz orta yüz hatları	FGFR1, FGFR2
Muenke Sendromu	Koronal sinostozis, el veya ayakta iskelet anomalileri, işitme kaybı	FGFR3
Pfeiffer Sendromu	Geniş kısa el başparmakları ya da büyük ayak başparmakları, füzyone el veya ayak parmakları	FGFR1, FGFR2
Loeys-Dietz Sendromu	Hipertelorizm, yarık damak – dudak, arteriel tortuoze, aortik dilatasyon, anevrizmalar	TGFBR1, TGFBR2, SMAD3
Saethre-Chatzen Sendromu	Fasyal asimetri, düşük frontal saç çizgisi, ptozis, füzyone el veya ayak parmakları, geniş büyük ayak baş parmakları	TWIST1
Shprintzen-Goldberg Sendromu	Ekzoftalmus, düz yüz görünümü, herniler, uzun ince parmaklar, zihinsel ve bedensel gelişim geriliği	FBN1

Trigonosefali (Metopik Sinostoz)

Trigonosefali metopik sütürün erken kapanması sonucu oluşan fenotipik görünümün ismidir (17, 30). Sivrileşmiş alın, azalmış frontonazal açı ve daralmış bitemporal mesafe izlenir. Orta seviyede hipotelorizm olabilir. Dünya çapında tüm yeni doğanlarda, sıklığı ülkeden ülkeye farklılık göstermekle beraber, 1/700 ile 1/15000 arasında görülebilir ve erkek bebeklerde kız bebeklere görece 2/1 ila 6,5/1 arasında değişen oranlarda sık görülür (1, 5, 6, 8, 10, 20).

Cerrahisinde temel hedef frontal sivrileşmeyi düzeltip fronto-orbital rekonstrüksiyon yaparak, alnın ve ön- kafanın genişlemesini sağlamaktır. Sonuçta azalmış anterior kraniyal fossa hacmini arttırmak ve hipotelorizmi düzeltmek gerekmektedir (Şekil 3A-D).

1 yaşından küçük çocuklarda cerrahi kemik yapılar şekillendirmeye daha müsait olduğundan 3 yaşından büyük çocuklara göre farklıdır. Buna göre hasta supin pozisyonda cerrahiye alınır. Bikoronal insizyon yapılır. Sonrasında subperiostal disseksiyon mümkünse periosta zarar vermeden dikkatlice yapılmalıdır. Cilt insizyonu sırasında hemostaza dikkat edilmesi önerilir. Özellikle 1 yaşından küçük çocuklarda basit bir cilt kanaması dahi hipovolemiye yol açabilir ve katastrofik sonuçlar doğurabilir. Sonrasında koronal sütürlerin önünden supraorbital rimin 1 cm üzerine gelecek şekilde bifrontal kraniyotomi yapılır. Supraorbital rimler de bilateral supraorbital rim osteotomisi ile eksizye edilir. Kemik yapılar kaldırılırken de özellikle sagittal sinüs trasesine dikkat edilmeli hemostaz gözden kaçırılmamalıdır. Sonrasında modellemeye başlanır. Modelleme “yeşil ağaç kırığı” şeklinde yapılır. Frontal kemik ve supraorbital rim şekillendirildikten sonra yeniden yerleştirilir. Kemiklerin fiksasyonunda kendi kliniğimizde eriyebilir mini vida plak kullanımını tercih etmekteyiz.

3 yaşından büyük çocuklarda ise bifrontal kraniyotomi ve bilateral supraorbital rim osteotomisi yapıldıktan sonra frontal kemikten içlerinde endokraniyal dik açılı çentiklerin olduğu ince şeritler oluşturulur. Yeniden modellenen kemikler yerleştirildikten sonra serbest kemik flepler açıklıklara yerleştirilir. Büyük çocuklarda hipotelorizm hafif ise düzeltmeye gidilmez ancak ileri formlarında düzeltme yapmak gerekir.

Skafosefali (Dolikossefali)

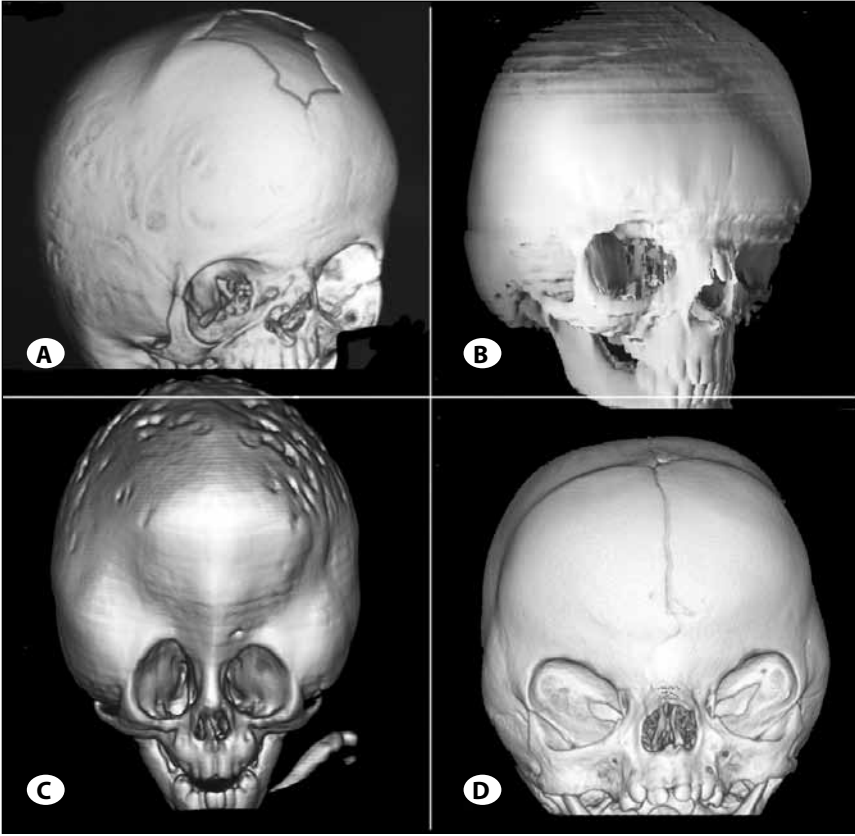
Yunanca “kayık kafa” anlamına gelen bu anomalide sagittal sinostoz görülür. Sonuç itibarı ile kafa ön-arka eksen boyunca büyüyebilir. Anterior, posterior veya “golf topu ayağı” deformiteleri gibi alt tipleri bulunur. Orbital deformite izlenmez (17).

1 yaşından küçük çocuklarda bifrontal, ayrı ayrı olan bipariyetal, biokspital kraniyotomiler yapıldıktan sonra modelleme yapılır. Laterale fıçı tahtası benzeri kafatasının genişlemesine izin verecek şekilde osteotomiler yapılırken, oksipital çıkıntıyı düzelterek şekilde oksipital kemiğe modelleme yapılır. Orta hatta kalan kemik kısaltılır ve frontal çıkıntıyı önleyecek şekilde frontal modelleme yapılır. İnferolateral frontal kemik rezeke edilir. Bipariyetal modelleme yapılır. Sonrasında modelleme yapılan kemikler kısaltılmış orta hattaki kemiğe sabitlenir.

3 yaşından büyük çocuklarda geniş kemik yapıları modellemek zor olduğundan sagittal suture dik olacak şekilde ardışık kemik greftler alınır ve iç yüzleri çentiklenir. Modelleme sonrası ardışık kemikler birbirlerine fikse edilir.

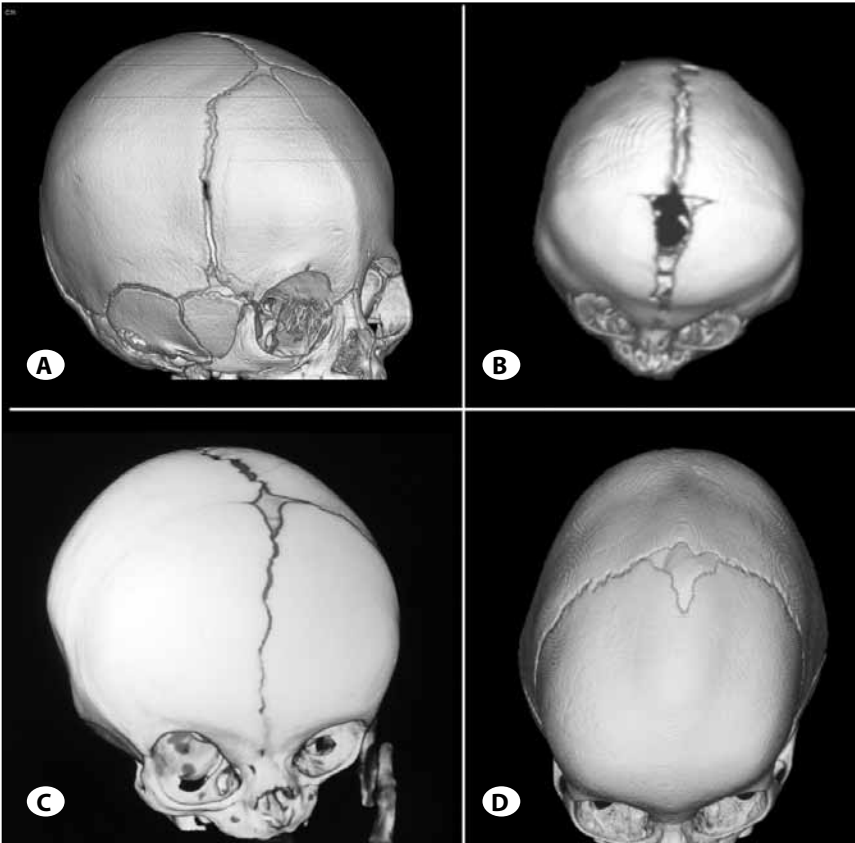
Plagiyosefali

Tek taraflı koronal sinostoz olarak özetlenebilecek bu anomalide sağ ve sol arasında fark olduğundan kafatasına ilaveten yüz anomalileri de eşlik eder (17). Anomalinin ciddiyeti



Şekil 1: Sendromik kraniosinostozlara örnekler (Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Nöroşirürji Arşivinden).

- A) APERT sendromu
- B) Crouzon sendromu
- C) Kleeblattchadel sendromu
- D) Pfifer sendromu



Şekil 2: Non Sendromik kraniosinostozlara örnekler (Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Nöroşirürji Arşivinden).

- A) Metopik Sinostoz
- B) Brakisefali
- C) Plagiosefali
- D) Saggial Sinostoz



Şekil 3: Metopik sinostozlu bir hastanın **A)** operasyon öncesi, **B ve C)** intraoperatif görünümleri ile **D)** post operatif üçüncü yılındaki görüntüsü (Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Nöroşirürji Arşivinden).

eşlik eden sfenofrontal, sfenoetmoid ve sfenozigomatik sutülerin de sinostozu ile artar. Aynı tarafta alın ve pariyetal bölgede düzleşme, karşı frontal kemikte çıkıklaşma (bulging), ve aynı taraf skuamöz temporal bölgede belirginleşmeye yol açar. Etkilenen tarafta sferoid kanat anterosuperiora yer değiştirir. Sonuçta orbita superoinferiora elonge olur. Burun kökü etkilenmiş tarafa deviye olur. Aynı taraf superior oblik parezisi, strabismus ve kafanın tilti sık görülür. Kısalmış ön kafa tabanı posteriora yer değiştirmiş orbita tavanına yol açar ve strabismusu neden olur. Ancak unutulmamalıdır ki strabismus kraniofasyal düzeltme ile nadiren düzelir.

Cerrahide amaç alın ve orbitada simetriyi sağlamaktır (29). 1 yaşından küçük çocuklarda temporal kas korunarak bifrontal kraniyotomi yapılır. Bilateral orbital tavan osteotomisinin ardından orbital rimler simetriyi sağlayacak şekilde düzeltilir. Aynı taraf pterion frontosfenoid suturenden rezektü edildikten sonra komposit temporal flep füzyona uğramış suture doğru yükseltilir. Modelleme yapılan orbital rimler ve frontal kemik fikse edilir. Temporal flep orbital rimlere fikse edilmelidir.

3 yaşından büyük çocuklarda bifrontal kraniyotomi yapıldıktan sonra modelleme paralel şeritlerin halinde düzenlenen fleplerin fiksasyonu yolu ile yapılır. Supraorbital rim ilerletilmesi kemik yapısına göre karar verilmelidir.

Brakisefali

Bilateral koronal sinostoz izole veya sendromik olarak görülebilir. Genişlemiş supraorbital rim, düz, elonge frontal kemik, oksiputta düzleşme, bitemporal protrüzyon, anteriora kaymış verteks elonge kafatası ve harlequin deformiteleri gösterir.

1 yaşından küçük çocuklarda cerrahisi yapılırken bifrontal ve bipariyeto-okspital kraniyotomiler yapılır. Her iki kemik flebe de fiçı benzeri osteotomiler yapıldıktan sonra bilateral supraorbital rim osteotomisi yapılır ve yükseklik kazandırılır.

3 yaşından büyük çocuklarda ise yükseklik kazandırma ve fiçı benzeri osteotomiler genç hastalarla benzer olmakla beraber tatmin edici sonuçlar yakalamak daha zordur.

SONUÇ

Kraniosinostozlar multidisipliner yaklaşım ve dikkatli planlanmış cerrahi gerektiren, komplikasyonları ise katastrofik sonuçlanabilen konjenital anomalilerdir. Yalnızca kozmetik açıdan değil hastanın beyin gelişimlerini de etkilediklerinden primer nöroşirürji bölümlerinin takip etmesi gereken bu hastalık grubuna yaklaşımda cerrah, dikkatli fizik muayene, öykü, radyolojik tetkikler ve nihayetinde cerrahi yapmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Alderman BW, Fernbach SK, Greene C, Mangione EJ, Ferguson SW: Diagnostic practice and the estimated prevalence of craniosynostosis in Colorado. *Arch Pediatr. Adolesc Med* 151: 159-164, 1997
2. Carmichael SL, Ma C, Rasmussen SA, Honein MA, Lammer EJ, Shaw GM: Craniosynostosis and maternal smoking. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 82(2): 78-85, 2008
3. Clayman MA, Murad GJ, Steele MH, Seagle MB, Pincus DW: History of craniosynostosis surgery and the evolution of minimally invasive endoscopic techniques: The University of Florida experience. *Ann Plast Surg* 58(3):285-287, 2007
4. Cunningham ML, Heike CL: Evaluation of the infant with an abnormal skull shape. *Curr Opin Pediatr* 19(6): 645-651, 2007
5. Dhellemmes P, Pellerin P, Lejeune JP, Lepoutre F: Surgical treatment of trigonocephaly. Experience with 30 cases. *Childs Nerv Syst* 2: 228-232, 1986
6. DiRocco C, Caldarelli M, Ceddia A, Iannelli A, Velardi F: Craniostenosis. Analysis of 161 cases surgically treated during the first year of life. *Minerva Pediatr* 41: 393-404, 1989
7. Drake D, Persing JA, Berman DE, Ogle RC: Calvarial deformity regeneration following subtotal calvariectomy for craniosynostosis: A case report and theoretical implications. *J Craniofac Surg* 4:85-89, 1993
8. Friede H, Alberius P, Lilja J, Lauritzen C: Trigonosephaly: Clinical and cephalometric assessment of craniofacial morphology in operated and nontreated patients. *Cleft Palate J* 27:362-367, 1990, discussion 368
9. Gardner JS, Guyard-Boileau B, Alderman BW, Fernbach SK, Greene C, Mangione EJ: Maternal exposure to prescription and non-prescription pharmaceuticals or drugs of abuse and risk of craniosynostosis. *Int J Epidemiol* 27(1): 64-67, 1998
10. Genitori L, Cavalheiro S, Lena G, Dollo C, Choux M: Skull base in trigonocephaly. *Pediatr Neurosurg* 17: 175-181, 1991
11. Hippocrates: On injuries of the head. *Med classics* 3:145-160, 1938
12. Huang MH, Gruss JS, Clarren SK, et al: The differential diagnosis of posterior plagiocephaly: true lambdoid synostosis versus positional molding. *Plast Reconstr Surg* 98(5): 765-774, 1998, discussion 775-776
13. Jacob S, Wu C, Freeman TA, Koyama E, Kirschner RE: Expression of Indian Hedgehog, BMP-4 and Noggin in craniosynostosis induced by fetal constraint. *Ann Plast Surg* 58(2): 215-21, 1998
14. Jimenez DF, Barone CM: Endoscopic craniectomy for early surgical correction of sagittal craniosynostosis. *J Neurosurg* 88:77-81, 1998
15. Johnsonbaugh RE, Bryan RN, Hierlwimmer R, Georges LP: Premature craniosynostosis: A common complication of juvenile thyrotoxicosis. *J Pediatr* 93(2):188-191, 1978
16. Kabbani H, Raghuvver TS: Craniosynostosis" *Am Fam Physician* 69(12): 2863-2870, 2004
17. Kapp-Simon KA, Speltz ML, Cunningham ML, Patel PK, Tomita T: Neurodevelopment of children with single suture craniosynostosis: A review. *Childs Nerv Syst* 23(3):269-281, 2007
18. Kimonis V, Gold JA, Hoffman TL, Panchal J, Boyadjiev SA: Genetics of craniosynostosis. *Semin Pediatr Neurol* 14(3): 150-161, 2007
19. Lajeunie E, Le Merrer M, Bonaiti-Pellie C, et al: Genetic Study of non-syndromic coronal synostosis. *Am J Med Genet* 55:500-504, 1995
20. Küçüker I, Demir Y, Kaya B, Cukurluoglu O, Tuncer S, Emmez H, Yavuzer R, Baykaner K: Effects of different surgical techniques on cephalic index and intracranial volume in isolated bilateral coronal synostosis model. *J Craniofac Surg* 23(3):878-880, 2012
21. Emmez H, Küçüköyük I, Börcek AO, Kale A, Seçen E, Erbaş G, Yavuzer R, Baykaner MK: Effectiveness of skull models and surgical simulation: Comparison of outcome between different surgical techniques in patients with isolated brachycephaly. *Childs Nerv Syst* 25(12):1605-1612, 2009
22. Lajeunie E, Le_Merrer M, Marchac D, Renier D: Syndromal and nonsyndromal primary trigonocephaly: Analysis of a series of 237 patients. *American Journal of Medical Genetics* 75: 211-215, 1998
23. Lane LC: Pioneer craniectomy for relief of mental imbecility due to premature sutural closure and microcephalus. *JAMA* 18:49-50, 1892
24. Lannelongue M: De la craniectomie dans la microcephalie. *CR Acad Sci* 110:1382-1385, 1890
25. Lenton KA, Nacamuli RP, Wan DC, Helms JA, Longaker MT: Cranial suture biology. *Curr Top Dev Biol* 66:287-328, 2005
26. Mehner A: Beiträge zu den Augenveränderungen bei der Schädeldeformität des sog: Turmschädels mit besonderer Berücksichtigung des Röntgenbildes. *Klinische Monatsbl Augenheilk* 61:204, 1921
27. Mulliken JB, Gripp KW, Stolle CA, Steinberger D, Müller U: Molecular analysis of patients with synostotic frontal plagiocephaly (unilateral coronal synostosis). *Plast Reconstr Surg* 113(7): 1899-1909, 2004
28. Opperman LA, Sweeney TM, Redmon J, et al: Tissue interactions with underlying dura mater inhibits osseous obliteration of developing cranial sutures. *Dev Dyn* 198:312-322, 1993
29. Panchal J, Uttchin V: Management of craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg* 111(6):2032-2048, 2003
30. Persing JA: MOC-PS(SM) CME article: Management considerations in the treatment of craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg* 121(4 Suppl):1-11, 2008
31. Renier D, Lajeunie E, Arnaud E, Marchac D: Management of craniosynostoses. *Childs Nerv Syst* 16(10-11):645-658, 2000
32. Slater BJ, Lenton KA, Kwan MD, Gupta DM, Wan DC, Longaker MT: Cranial sutures: A brief review. *Plast Reconstr Surg* 121 (4): 170e-178e, 2008
33. Virchow R: Über den Cvertinismus, namentlich in Franken, und Über Pathologische Schädelformen. *Verb Phys Med Gesell Würzburg* 2:230-256, 1851
34. Wilkie AO: Craniosynostosis: Genes and mechanisms. *Hum Mol Genet* 6(10):1647-1656, 1997